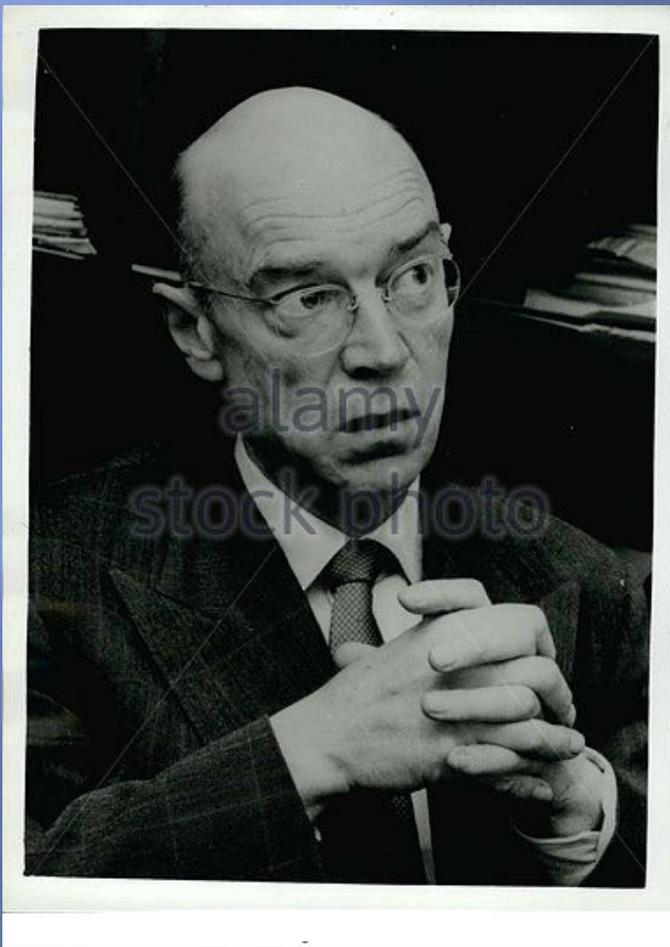


АНТИАГРЕГАНТЫ

Применение в реальной клинической практике

Лутай Ю.А.

12 октября 2017



«Люди живут, страдая
атеросклерозом, но умирают
от осложняющего
атеросклероз тромбоза»

1959 г.

Jens Dedichen
1906-1985

АТЕРОТРОМБОЗ – ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА УМЕНЬШЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Средняя ожидаемая
продолжительность
жизни мужчины
60 лет



Антиагреганты

- **1. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ):**
 - Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)
- **2. Блокаторы АДФ (P2Y12)- рецепторов (тиенопиридины):**
 - Тиклопидин
 - Клопидогрел
 - Тикагрелор
 - Прасугрел
- **3. Блокаторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) и потенциаторы аденозина:**
 - Дипиридамол (КУРАНТИЛ)
- **4. Блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов**
 - **4.1. Моноклональные антитела:**
 - Абциксимаб (Рео-Про).
 - Монафрам (Фрамон).
 - **4.2. Циклические пептиды:**
 - Эптифибатид (Интегрилин)
 - **4.3. Непептидные блокаторы**
 - Тирофибан (Агростат).
 - Орбофибан.
 - Ксемилофибан.
 - Ламифибан.
 - Сибрафибан

Общие показания к назначению антиагрегантов

- ИБС.
- Транзиторные ишемические атаки.
- Первичная и вторичная профилактика ОНМК
- Гипертоническая болезнь.
- Состояние после хирургического вмешательства на сердце.
- Облитерирующие заболевания сосудов ног.

Антиагреганты при стабильной ИБС

Лечение пациентов со стабильной ИБС

Уменьшение симптомов стенокардии

Предупреждение событий (улучшение прогноза)

1-я линия
коротко действующие нитраты

- БАБ или БКК-контролирующие ЧСС
- Рассмотреть БКК-ДГП, если редкий сердечный ритм или непереносимость/противопоказания
- Рассмотреть БАБ + БКК-ДГП если стенокардия > 2 (CCS)

- Изменение образа жизни
- Контроль факторов риска

«+» Обучить пациента

- Аспирин или Клопидогрель
- Статины
- Рассмотреть иАПФ или БРА

Препарат может быть добавлен или заменит препарат 1 линии

2-я линия

- Ивабрадин
- Нитраты длительного действия
- Никорандил
- Ранолазин
- Триметазидин

«+» Рассмотрите ЧКВ или АКШ

Фармакологическая терапия у пациентов со стабильной ИБС

Предупреждение СС событий

Аспирин в низких дозах ежедневно всем
пациентам с ИБС (75-100 мг)

I

A

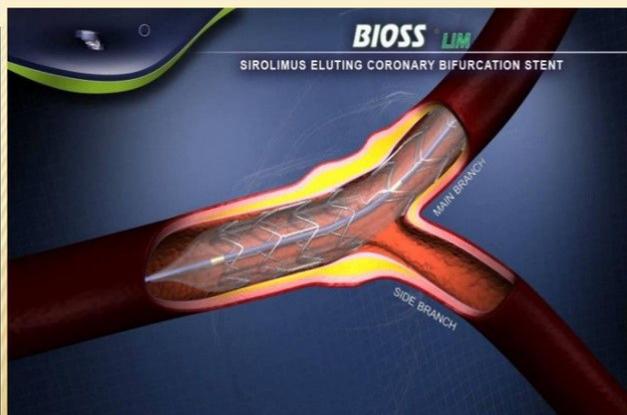
Клопидогрел показан как альтернатива при
непереносимости аспирина (75 мг)

I

B

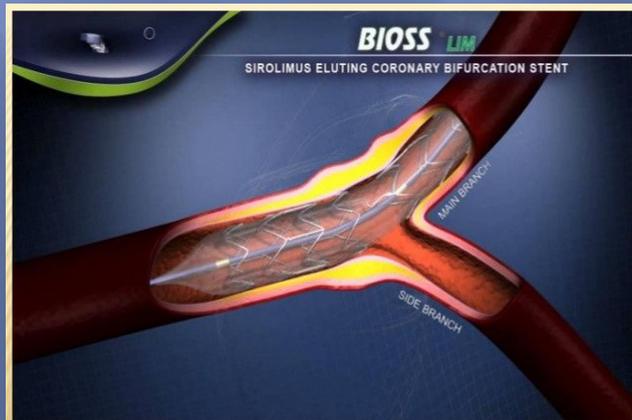
Стабильная ИБС+плановое ЧКВ

У пациентов со стабильной ИБС с установленным стентом рекомендована ДАТТ : клопидогрел в добавлении к аспирину в течение 6 месяцев независимо от вида стента	1	A
Независимо от предполагаемой продолжительности ДАТТ, использование СЛП является предпочтительным вариантом лечения	1	A
У пациентов со стабильной ИБС с использованием СЛП продолжительностью ДАТТ следует считать 6 месяцев	II a	B
У пациентов со стабильной ИБС с использованием саморассасывающихся стентов продолжительностью ДАТТ следует считать 12 месяцев	II a	C



Стабильная ИБС+плановое ЧКВ (продолжение)

У пациентов со стабильной ИБС, принимающих ДАТТ, без осложнений кровотечениями и имеющих низкий риск кровотечений, но высокий тромботический риск продолжительность ДАТТ с клопидогрелем может быть > 6 месяцев и ≤ 30 месяцев	II a	B
У пациентов со стабильной ИБС и высоким риском кровотечения (PRECISE-DAPT ≥ 25), должна быть рассмотрена ДААТ продолжительностью 3 месяца	II a	B
У пациентов со стабильной ИБС, у которых 3 мес ДАТТ создают осложнения, может быть рассмотрена продолжительность ДАТТ в течение 1 месяца.	II b	C



АНТИАГРЕГАНТЫ при стабильной ИБС + Фибрилляция предсердий



НОАК – новые пероральные антикоагулянты; ОАК – пероральные антикоагулянты; АВК – антагонисты витамина К; ФП – фибрилляция предсердий; *включая женщин без других факторов риска инсульта; IIaB для женщин имеющих только один дополнительный фактор риска инсульта; IIb для пациентов с механическими протезами клапанов сердца или митральным стенозом

Антиагреганты при ОКС_пST + первичное ЧКВ

Рекомендации	Класс	Уровень
Ингибиторы P2Y ₁₂ рецепторов (тикагрелор или прасугрел) или клопидогрел, если другие препараты недоступны или противопоказаны. Рекомендуются перед ЧКВ (в крайнем случае во время ЧКВ) и назначаются в течение 12 месяцев с учетом риска кровотечений.	I	A
Аспирин перорально или в/венно рекомендуется всем пациентам как можно быстрее при отсутствии противопоказаний.	I	B
Кангрелор может быть рассмотрен у пациентов, которые не могут получать ингибиторы P2Y ₁₂ рецепторов	II b	A
Антагонисты II _b /III _a гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов должны быть использованы, если есть доказательства отсутствия открытия сосуда или тромботические осложнения.	IIA	C

Дозы препаратов при ОКСпST+ первичное ЧКВ

Аспирин	Начальная доза 150-300 мг перорально или 75-250 мг в/в, если пероральная форма недоступна, с дальнейшей дозой 75-150 мг в сутки
Клопидогрел	Начальная доза 600 мг перорально, с дальнейшей дозой 75 мг в сутки
Прасугрел	Начальная доза 60 мг перорально, с дальнейшей дозой 10 мг в сутки. У пациентов с массой тела <60 кг рекомендована поддерживающая доза 5 мг/сут Прасугрел противопоказан больным перенесшим инсульт, пациентам старше 75 лет в целом не рекомендован, но в дозе 5 мг может считаться необходимым для лечения.
Тикагрелор	Начальная доза 180 мг, с дальнейшей поддерживающей 90 мг 2 р

Дозы препаратов у пациентов, не получавших реперфузионную терапию

Аспирин	Начальная доза 150-300 мг, с дальнейшей дозой 75-150 мг в сутки
Клопидогрел	Начальная доза 300 мг перорально, с дальнейшей дозой 75 мг в сутки

Продолжительность ДААТ после перенесенного ИМ с подъемом ST

Рекомендации	Класс	Уровень
Антиагрегантная постоянная терапия малыми дозами аспирина (75-100 мг)	1	A
ДАТТ аспирин+ тикагрелор, прасугрел или клопидогрел (если тикагрелор и прасугрел противопоказаны) рекомендуется в течение 12 месяцев после ЧКВ с учетом контроля риска кровотечений	1	A
У пациентов с высоким риском кровотечения (PRECISE-DAPT _{≥25}) можно прекратить прием блокаторов P2Y ₁₂ рецепторов через 6 месяцев.	IIa	B
ДАТТ через 12 месяцев у пациентов, которым не проводилось ЧКВ, должна быть отменена, если есть высокий риск развития кровотечений	IIa	C
У пациентов с тромбом в левом желудочке антикоагулянтную терапию следует назначать до 6 месяцев под контролем визуализации	IIa	C

Продолжительность ДААТ после перенесенного ИМ с подъемом ST

У пациентов высокого ишемического риска, с хорошей переносимостью ДАТТ , терапия с использованием дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в день в добавлении к аспирину продолжительностью более 12 месяцев, может быть продлена до 3 лет	IIb	B
У пациентов с низким риском кровотечения, которые получают аспирин и клопидогрел, может быть использована низкая доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день	IIb	B
Использование тикагрелора или прасугрела не рекомендуется, как часть тройной антитромботической терапии с аспирином или оральными антикоагулянтами	III	C

Антитромбоцитарные препараты у пациентов с ОКСбпST

Рекомендации	Класс	Уровень
АСК всем 150-300 →75-100 мг в день	I	A
Ингибиторы P2Y12 в дополнение к АСК 12 мес	I	A
Тикагрелор 180→90x2 мг всем, в том числе изначально принимавшим клопидогрел	I	B
Прасугрел 60→10 мг пациентам со стратегией ЧКВ	I	B
Клопидогрел 300-600→75 мг пациентам, не получающим тикагрелор или прасугрел, а так же пациентам использующим ОАК	I	B

ДАТТ препараты у пациентов с ОКСбпST

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначение ингибиторов P2Y12 на более короткий срок (3-6 мес) у пациентов с высоким риском кровотечений	IIb	A
Назначение ингибиторов P2Y12 более 12 мес может проводиться после тщательной оценки риска ишемических событий и кровотечения	IIa	A
Блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa только в определенных ситуациях (массивный тромбоз) и при известной анатомии коронарных артерий	IIa	C
Кангрелор может быть рекомендован пациентам, не получающим ингибиторы P2Y12	IIb	A
Получающим ТАТ до 1-6 мес (в зависимости от соотношения ишемического и геморрагического рисков)	IIa	C

Антитромботическая терапия при ОКС и ФП

- A** Аспирин 75-100 мг/сут
- C** Клопидогрель 75 мг/сут
- O** Варфарин или НОАК

Стратегии ведения

Риск кровотечений

Время после ЧКВ/ОКС

0
4 недели
6 месяцев
12 месяцев
Пожизненно

ОКСбпСТ у пациентов с неклапанной ФП

ЧКВ

Медикаментозная терапия/ АКШ

Низкий и промежуточный риск кровотечений (HAS-BLED = 0-2)

Высокий риск кровотечений (HAS-BLED ≥ 3)

Тройная терапия

O A C

Двойная терапия

O C или A

Тройная или двойная терапия

O A C

Двойная терапия

O C или A

Двойная терапия

O C или A

O Монотерапия

Меньше таблеток – лучшая приверженность

ПО ДАННЫМ МЕТААНАЛИЗА
BANGALORE S. ET D.
(7 ИССЛЕДОВАНИЙ,
БОЛЕЕ 20 000 ПАЦИЕНТОВ)¹



ПРИ ПРИЕМЕ ФИКСИРОВАННЫХ
КОМБИНАЦИЙ –
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
К ЛЕЧЕНИЮ **ВЫШЕ НА 26%**



Оценка приверженности больных с ОКС к ДАТ¹

Через месяц приема
АСК и клопидогрела

Агрегация тромбоцитов
стала более высокой

**380 БОЛЬНЫМ С ОКС
НАЗНАЧИЛИ
АСК + КЛОПИДОГРЕЛ**



в 2-х разных
таблетках

у **17%**
больных



Фиксированная
комбинация

у **7%**
больных



**Уже через месяц после начала ДАТ
приверженность пациента становится ниже!**

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

ВЫСОКАЯ
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДАТ



1 капсула

=



2 антиагреганта



ДОСТУПНОЕ КАЧЕСТВО



Плагрил

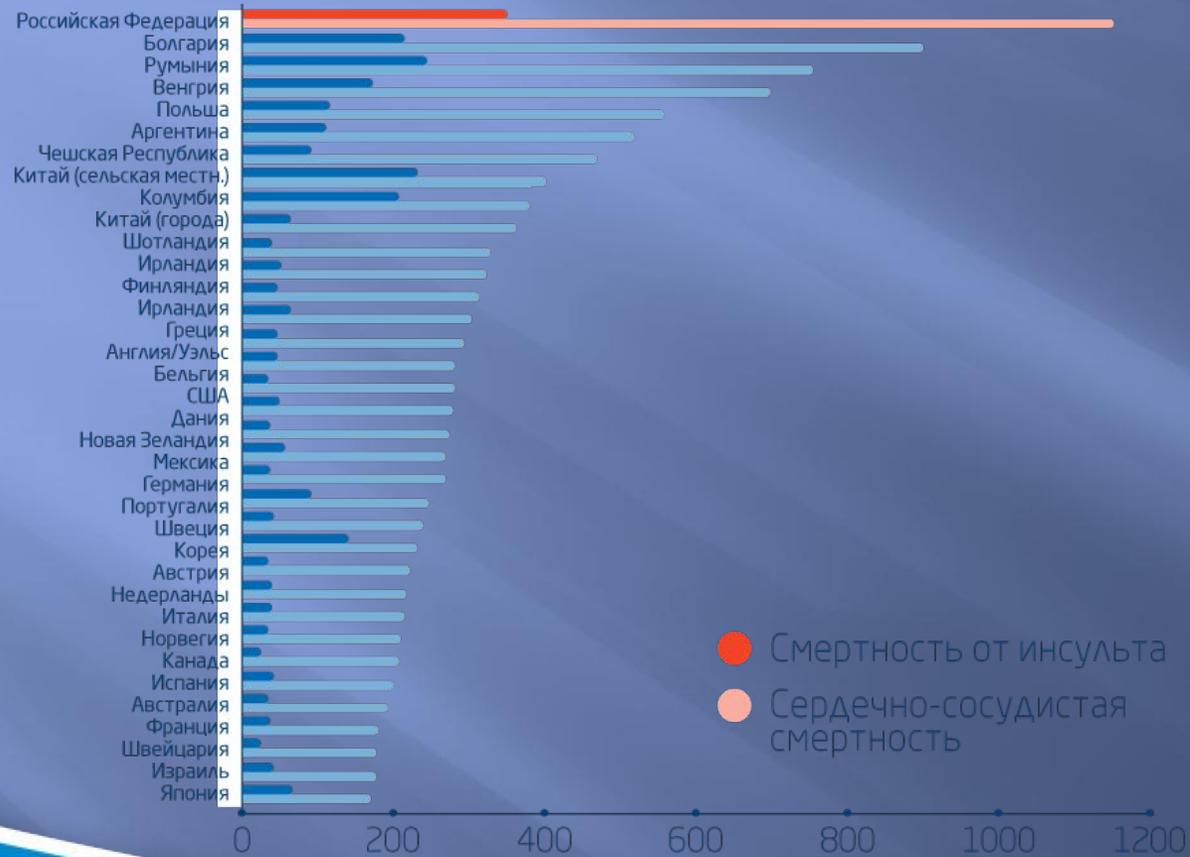
+



Ацетилсалициловая
кислота



В РОССИИ САМАЯ ВЫСОКАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ ИНСУЛЬТА И ССЗ¹



Каждые
1,5 минуты
у одного из
россиян
впервые
развивается
ишемический
инсульт²

1. Шмырев В.И., Крыжановский С.М., Чернявская О.И. Профилактика инсульта: тактика ведения больных с конкурирующими факторами риска. – Ж. «Кремлевская медицина. Клинический вестник», №3, 2007, с. 80-81
2. Circulation 2007; 115: e69-e171

АНТИАГРЕГАНТЫ

при кардиоэмболическом ОНМК

В первые 48 ч у пациентов со стенозом внутричерепной артерии 50–99% диаметра предпочтительнее назначение 325 мг АСК, чем применение варфарина

I B

исследование WASID, 569 больных

Пациентам, которые имеют стеноз внутричерепной артерии 70–99% и недавно (в течение 30 дней) перенесли ТИА или ИИ, целесообразно присоединение 75 мг клопидогрела к АСК

IIb B

CLAIRC, 70 больных

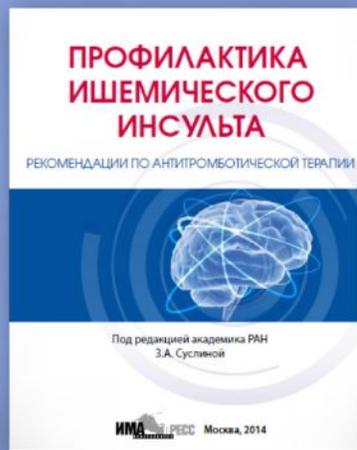
SAMMPRIS, 451 больной

+ Порок нативного

клапана

- «И-ОНМК\ТИА + ревматич поражение МК вне зависимости от наличия ФП», **АВК** (INR target range of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) (IIa-C).
- Чтобы снизить риск кровотечений ААГ не должны рутинно дополнять АВК (III-C).
- «И-ОНМК\ТИА+ натив-порок АК или неревматическая болезнь МК без ФП Антиагреганты – разумны (IIb-C).
- «И-ОНМК\ТИА + кальцификация МК» ААГ могут рассматриваться (IIb-C).
- «Пролапс ПСМК+ ОНМК\ТИА» длительная ААГ- терапия может рассматриваться (IIb-C).

В 2014 ГОДУ НИИ НЕВРОЛОГИИ РАМН ОПУБЛИКОВАНЫ РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА¹



Для пациентов с **некардиоэмболическим инсультом/**

ТИА использование тромбоцитарных антиагрегантов предпочтительнее, чем пероральных антикоагулянтов, и рекомендуется для снижения риска повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений.

- АСК 75-150 мг/день,
- комбинация АСК 25 мг с дипиридамолом МВ 200 мг дважды в день
- клопидогрел 75 мг/день

приемлемы для первоначальной терапии. **Терапия клопидогрелом или дипиридамолом МВ плюс АСК может быть предпочтительнее монотерапии АСК.**

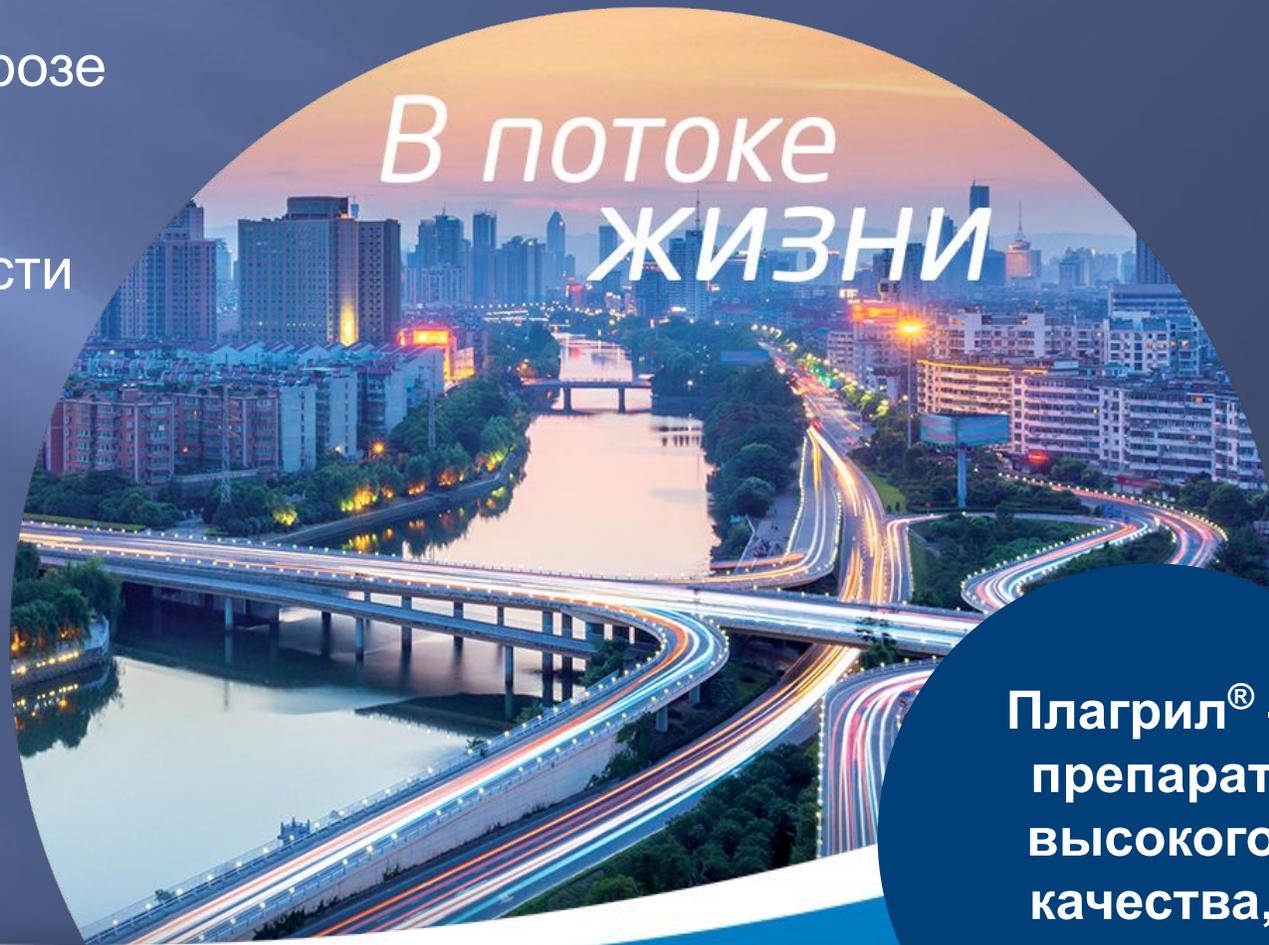
При непереносимости АСК рекомендуется клопидогрел.

Выбор препарата должен быть осуществлен индивидуально с учетом сопутствующих факторов риска, цены, переносимости и других клинических характеристик.

1. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромбоцитарной терапии под ред. академика РАН З.А. Суслиной. А.В. Фоякин, З.А. Гераскина. Москва 2014

КЛОПИДОГРЕЛ ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ, ИМЕЕТ ПРЕИМУЩЕСТВА **ПЕРЕД АСК**¹

- При мультифокальном атеросклерозе
- Сахарном диабете
- Незаменимым при непереносимости АСК (гастроинтестинальные расстройства, аллергия)¹



**Плагрил® –
препарат
высокого
качества,
доступный
каждому**

1. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромбоцитарной терапии под ред. академика РАН З.А. Суслиной, А.В. Фоякин, З.А. Гераскина. Москва 2014

МИРОВЫЕ СТАНДАРТЫ



Американские рекомендации, aha/asa, 2014¹

Монотерапия клопидогрелом (75 мг) является оправданным выбором взамен аспирина, его комбинации с дипиридамолом или у больных с аллергией на аспирин.



Европейские рекомендации, 2009²

Рекомендуется назначение комбинации аспирина и дипиридамола или **клопидогрела**.

АНТИАГРЕГАНТЫ

профилактика

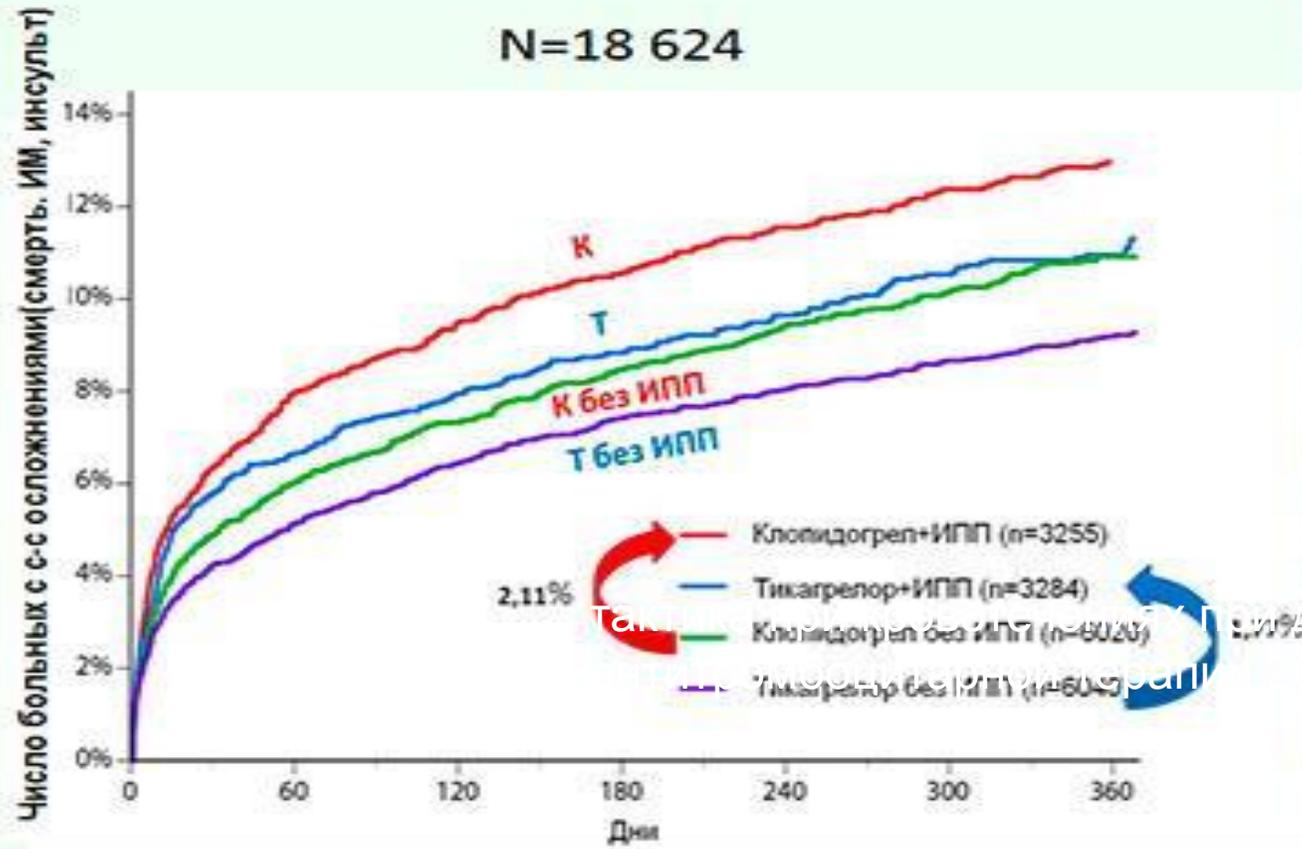
кровотечений

Антиагреганты: рекомендации по профилактике геморрагий

Комбинация ИПП и двойной антиагрегантной терапии рекомендована пациентам с риском кровотечений выше среднего (язвы/кровотечения ЖКТ в анамнезе), хронический прием НПВС/ГКС или 2 и более факта: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, ГЭРБ, *Hel. pylori*, хроническое употребление алкоголя.

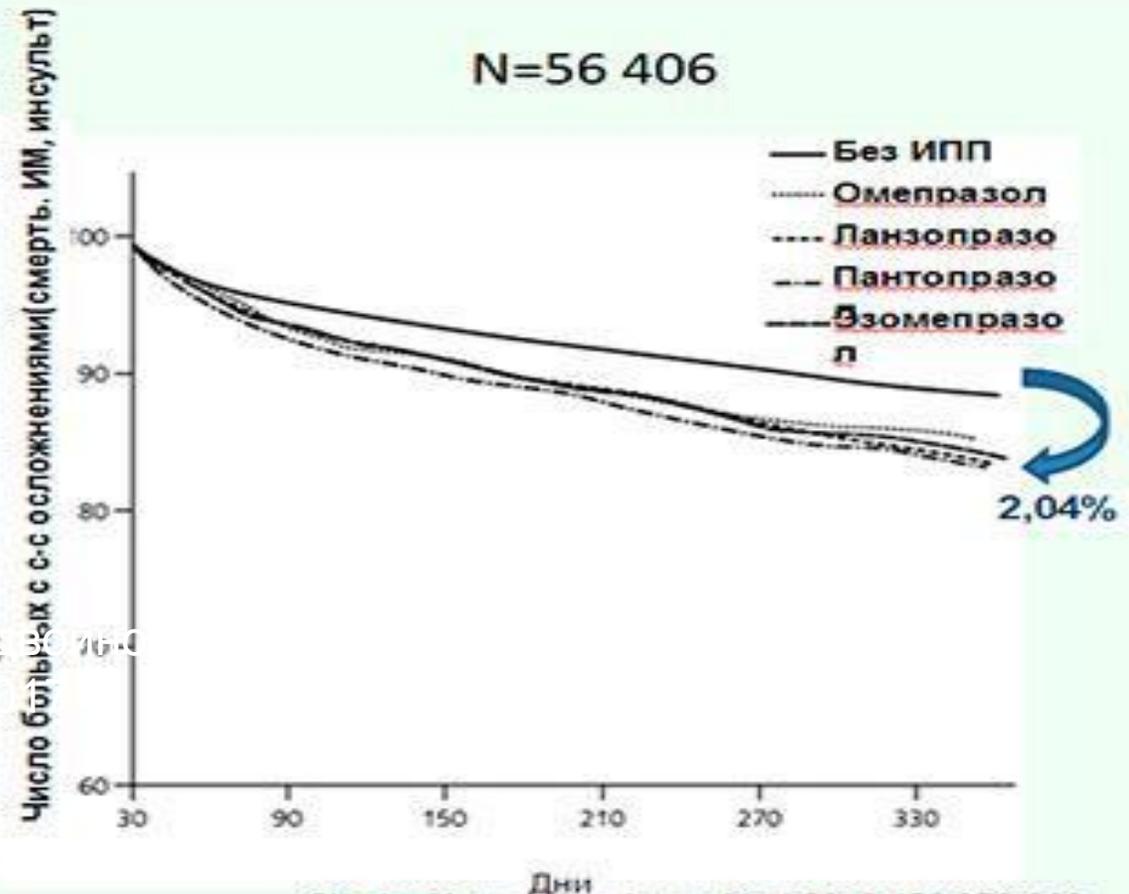
I B

N=18 624



Goodman S G et al. Circulation 2012;125:978-986

N=56 406



Charlot M et al. Ann Intern Med 2010;153:378-386

Анализ 325 559 больных, принимавших клопидогрел и ИПП, показано, что нет различий по числу ишемического инсульта у принимавших омепразол, пантопрозол, эзомепразол, лансопразол и рабепразол

Тактика ведения при различных видах кровотечений у больных с ДАТТ

Небольшое кровотечение

- Любое кровотечение, не требующее медицинского вмешательства
- (небольшие синяки, кровоизлияния, минимальные конъюнктивальные кровотечения)



- **Продолжить ДАТТ**

«Мягкое» кровотечение

- кровотечение, требующее медицинского вмешательства, но без госпитализации
- (небольшое носовое кровотечение, умеренное кровоизлияние в конъюнктиву, урогенитальное или ЖКК без значительной кровопотери, незначительное кровохарканье)



- Продолжить ДАТТ
- Рассмотреть вопрос уменьшения продолжительности ДАТТ или переход на менее мощный блокатор P2Y12 рецепторов (напр. такагрелор/прасутрел на клопидогорел), особенно в случае повторных кровотечений

Умеренное кровотечение

- любое кровотечение ассоциированное со значительной кровопотерей (>30 г/л Нв) и/или требующее госпитализации, которое медленно развивается и является гемодинамически стабильным
- (урогенитальное, легочное, ЖКК со значительной кровопотерей и требующее трансфузионной терапии)



- Рассмотреть вопрос прекращения ДАТТ и продолжение с моноАТТ, с предпочтительно использованием блокаторов P2Y12 рецепторов, особенно в случае кровотечений из верхних отделов
- Продолжить ДАТТ терапию, когда это будет считаться безопасным.
- Рассмотреть вопрос уменьшение продолжительности ДАТТ или переход на менее мощный блокатор P2Y12 рецепторов (напр. такагрелор/прасутрел на клопидогорел), особенно в случае повторных кровотечений

Тактика ведения при различных видах кровотечений у больных с ДАТТ

Выраженное кровотечение

- Любое кровотечение, требующее госпитализации, ассоциированное со значительной кровопотерей (>50 г/л Нв), которое медленно развивается и является гемодинамически стабильным
- (сильное урогенитальное, легочное, ЖКК)



- Рассмотреть вопрос прекращения ДАТТ и продолжение с моноАТТ, с предпочтительно использованием блокаторов P2Y12 рецепторов, особенно в случае кровотечений из верхних отделов
- Если кровотечение продолжается на фоне лечения или лечение невозможно, то рассмотреть вопрос отмены всех антитромботических препаратов
- После прекращения кровотечения и повторной оценки необходимо продолжить ДАТТ или моноАТТ с предпочтительно использованием блокаторов P2Y12 рецепторов, особенно в случае кровотечений из верхних отделов
- При продолжении ДАТТ рассмотреть вопрос уменьшение продолжительности ДАТТ или переход на менее мощный блокатор P2Y12 рецепторов (напр. тикагрелор/прасутрел на клопидогорел), особенно в случае повторных кровотечений

Жизнеугрожающее кровотечение

- Любое массивное кровотечение, подвергающее риску жизнь пациентов.
- (массивное урогенитальное, легочное, ЖКК, внутричерепное, спинальное, внутриглазное кровотечение или любое кровотечение с нестабильной гемодинамикой)



- Немедленная отмена всех антитромботических препаратов
- После остановки кровотечения повторная оценка необходимости ДАТТ или моноАТТ с предпочтительным использованием блокаторов P2Y12 рецепторов, особенно в случае кровотечений из верхних отделов

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

