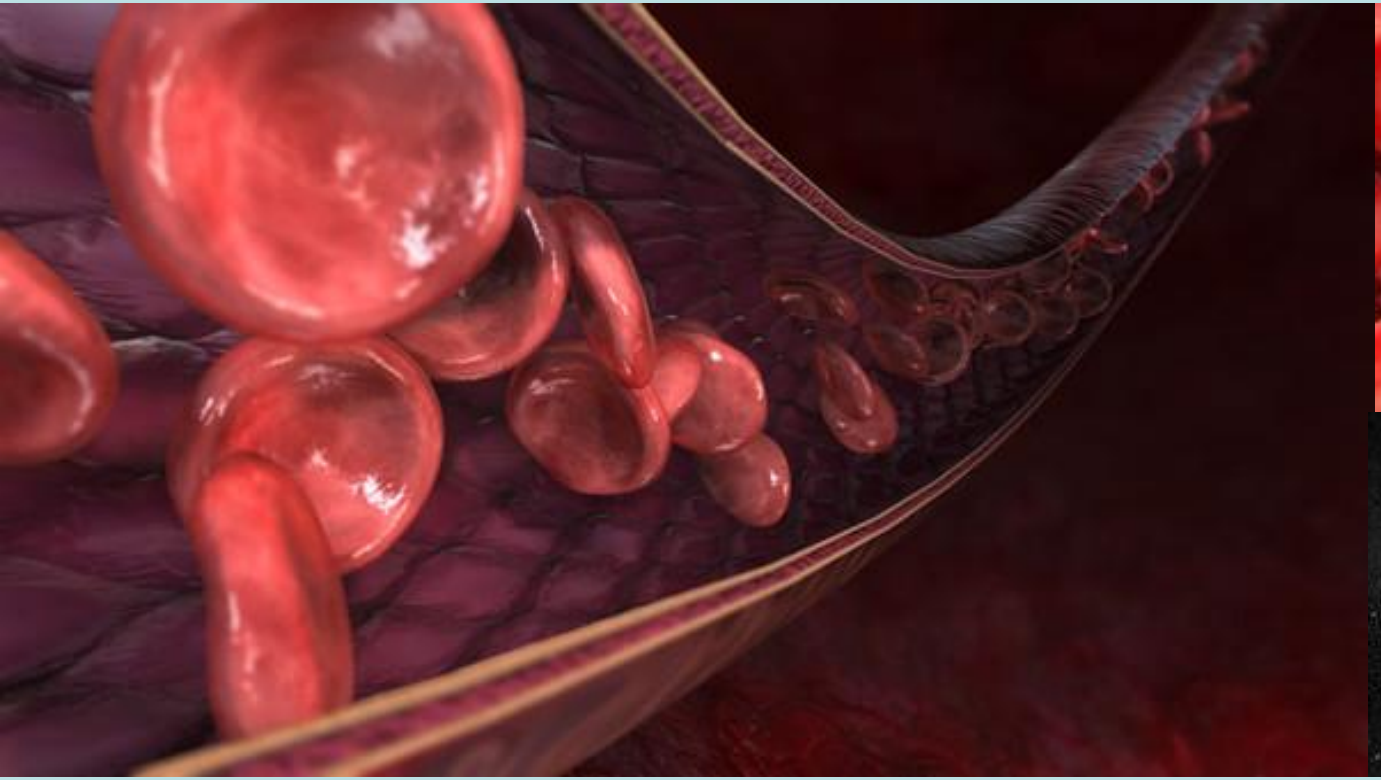
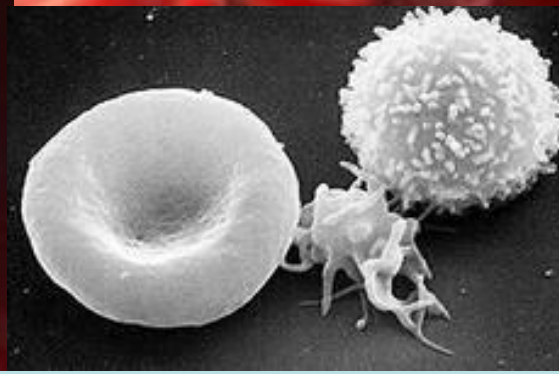
КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ, НЕЙРОХИРУРГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ
НИЖЕГОРОДСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Тема: «Антиагрегантная терапия в лечении хронических цереброваскулярных нарушений»





2016 год

А.Е. Хрулев, доцент, к.м.н.

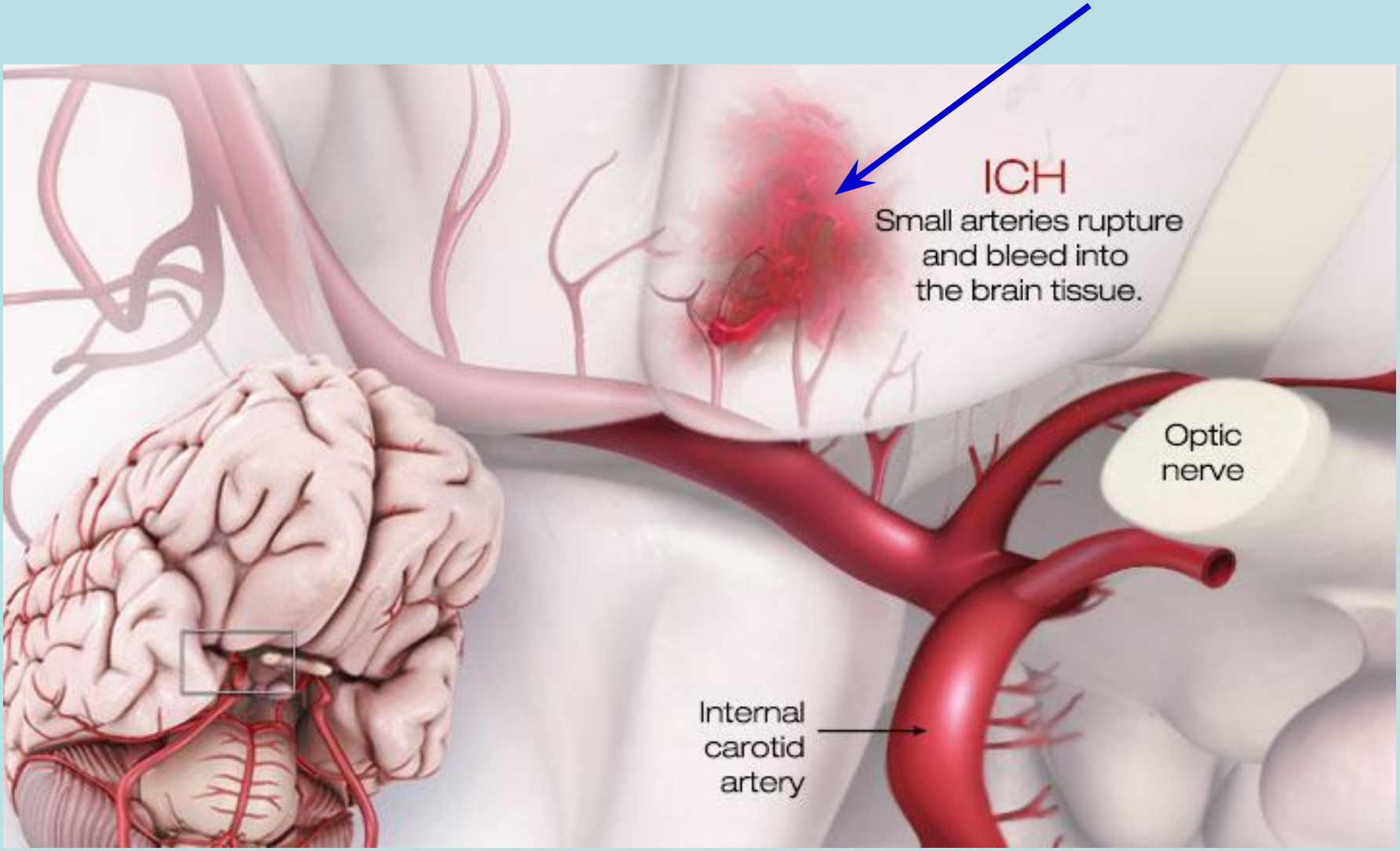
?

Кому назначать АСК?

Клинический случай

Пациент К., 48 лет

- *Госпитализирована в сосудистый центр в марте 2016 г. с диагнозом геморрагический инсульт*
- *В анамнезе – в течение 1 года наблюдается у кардиолога с диагнозом гипертоническая болезнь II, риск 3,*
- *Получает*
    - *бисопролол 5 мг утром*
    - *лозартан 50 мг 2 р/д*
    - *ацетилсалициловая кислота 100 мг*

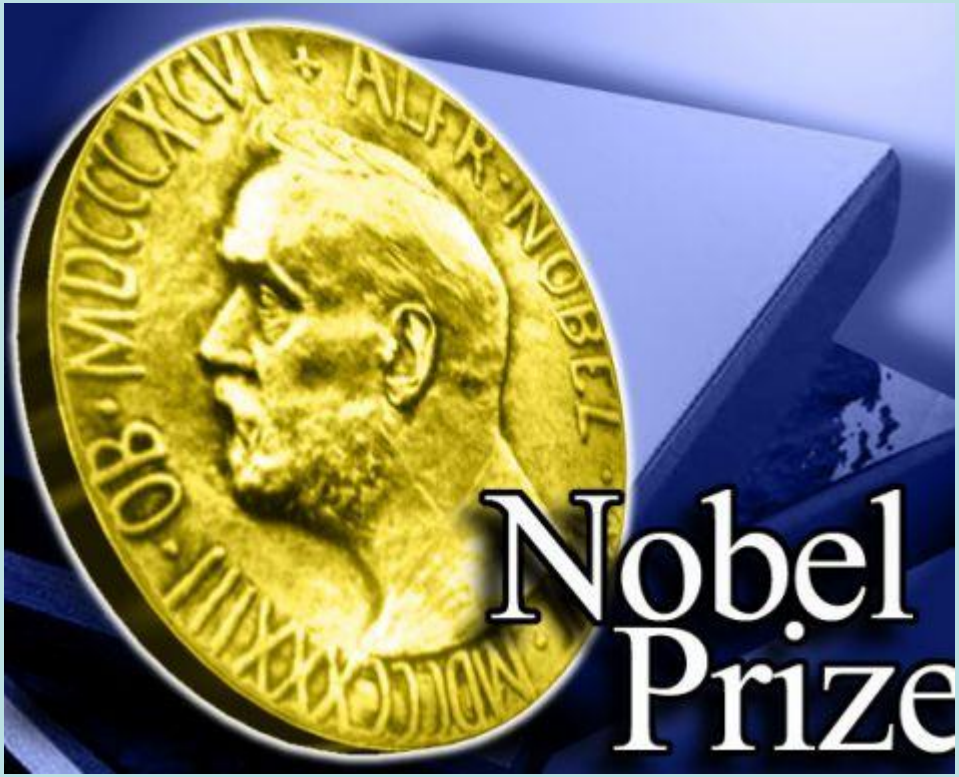

ICH
Small arteries rupture and bleed into the brain tissue.
Optic nerve
Internal carotid artery

Миф об аспиринах

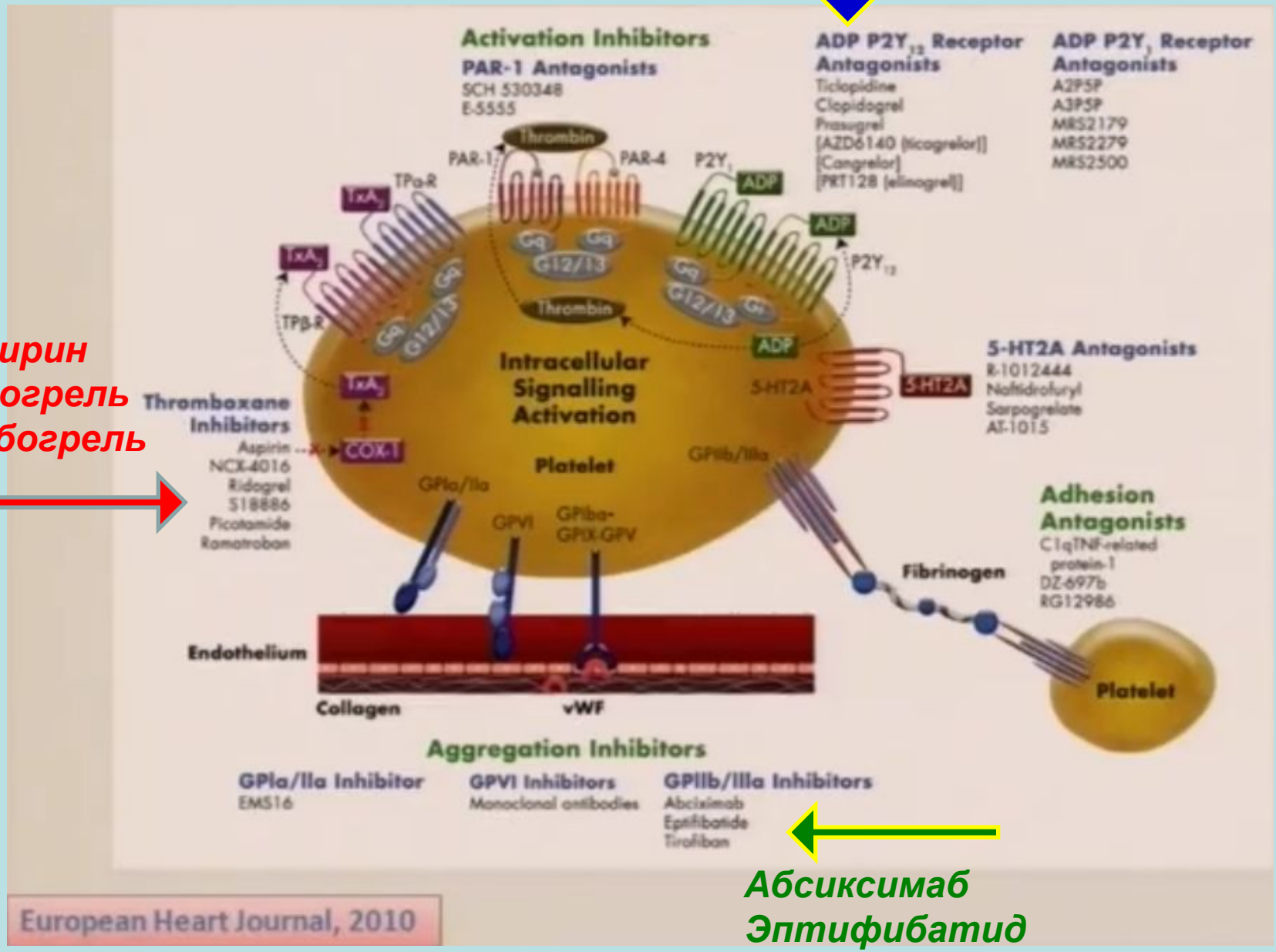
John Robert Vane, 1927-2004

1971, «Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs»

Nature - New Biology, 231 (25): 232-5.



Тиклопидин/Клопидогрель
Прасугрель/Тикагрелол



European Heart Journal, 2010

Аспирин
Ридогрель
Тербогрель

Абсиксимаб
Эптифибатид
Тирофибан

Показатели смертности в антитромботических исследованиях (по свидетельству FDA)

Patient Cohorts	Mortality
Overall	3-4%
After Myocardial Infarction	6.0-7.5%
After Bleeding Event	10%

Следует ли назначать аспирин первичной профилактики, учитывая соотношение польза/риск?

Мета-анализ

- *Antithrombotic Thrialists' Collaboration. Lancet, 2009; 373: 1849 – 1860.*

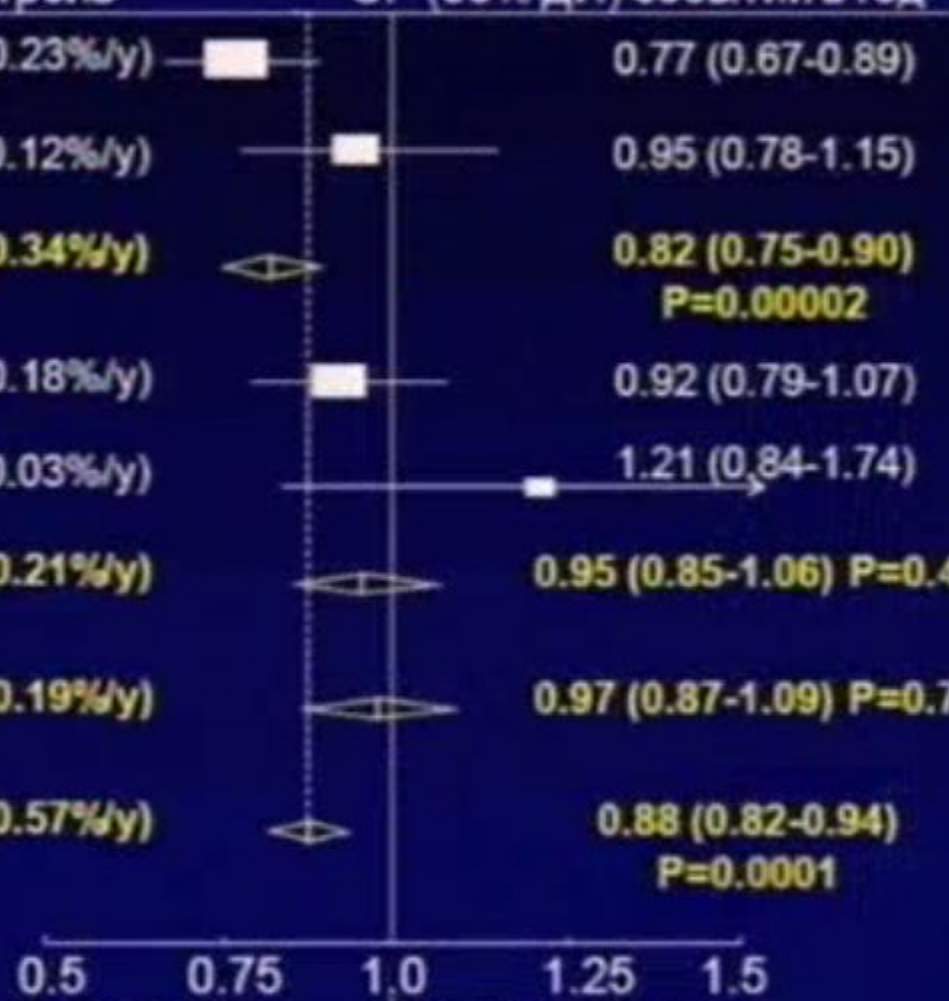
THE LANCET

Мета-анализ: терапия аспирином и риск СС событий в исследованиях по первичной профилактике

95 000 пациентов низкого риска, 660 000 пациенто-лет, 3554 СС событий

6 исследований (British Doctors' Study, Physicians' Health Study, Women's Health Study, Primary Prevention Project, Thrombosis Prevention Trial, HOT)

Конечная точка	Число событий (% в год) Аспирин	Контроль	ОР (95% ДИ) событий в год
Нефатальный ИМ	596 (0.18%/y)	756 (0.23%/y)	0.77 (0.67-0.89)
Смерть от ИБС	372 (0.11%/y)	393 (0.12%/y)	0.95 (0.78-1.15)
Любое основное коронарное событие	934 (0.28%/y)	1115 (0.34%/y)	0.82 (0.75-0.90) P=0.00002
Нефатальный инсульт	553 (0.17%/y)	597 (0.18%/y)	0.92 (0.79-1.07)
Фатальный инсульт	119 (0.04%/y)	98 (0.03%/y)	1.21 (0.84-1.74)
Любой инсульт	655 (0.20%/y)	682 (0.21%/y)	0.95 (0.85-1.06) P=0.4
Сосудистая смерть	619 (0.19%/y)	637 (0.19%/y)	0.97 (0.87-1.09) P=0.7
Любое серьезное сосудистое событие*	1671 (0.51%/y)	1883 (0.57%/y)	0.88 (0.82-0.94) P=0.0001

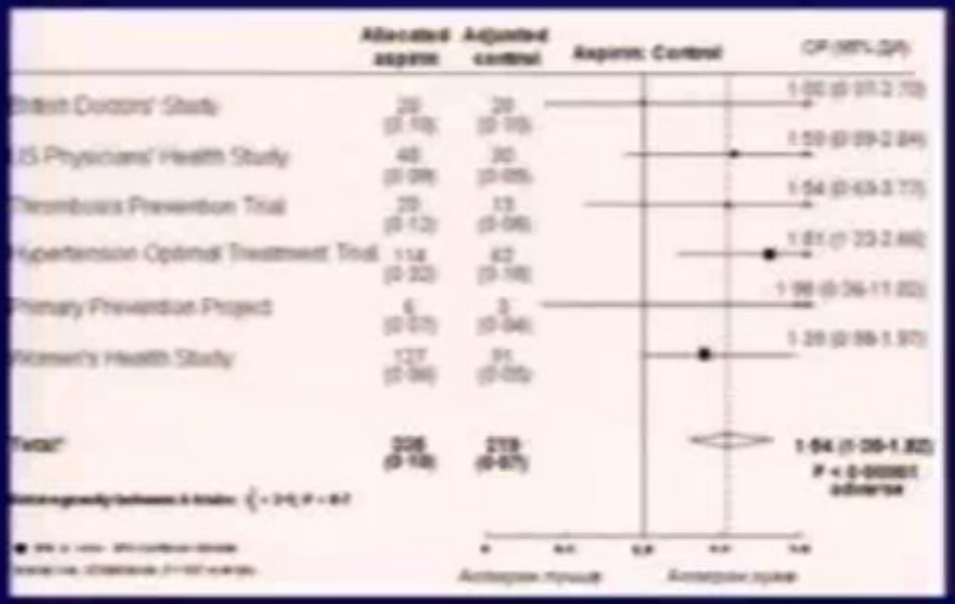


* Любое основное коронарное событие, любой инсульт, сосудистая смерть

THE LANCET

Мета-анализ: терапия аспирином и риск кровотечений в исследованиях по первичной профилактике

Риск больших желудочно-кишечных кровотечений



Многофакторный анализ СС исходов и больших кровотечений

Анализируемый фактор	ОР событий коронарное событие	Ишемический инсульт	Геморрагич. инсульт	Большие ЖКК
Каждые 10 лет	1.9	2.5	1.6	2.2
Мужской пол	2.4	1.4	1.1	2.0
СД	2.7	2.1	1.7	1.6
Курение	2.1	2.0	2.2	1.6
Каждые 20 мм рт.ст (среднее САД + ДАД)	1.7	2.0	2.2	1.3

Рутинное применение аспирина в первичной профилактике неоправданно вследствие невыгодного соотношения польза (снижение СС событий) / риск (большие кровотечения).

Необходим индивидуальный подход при принятии решения

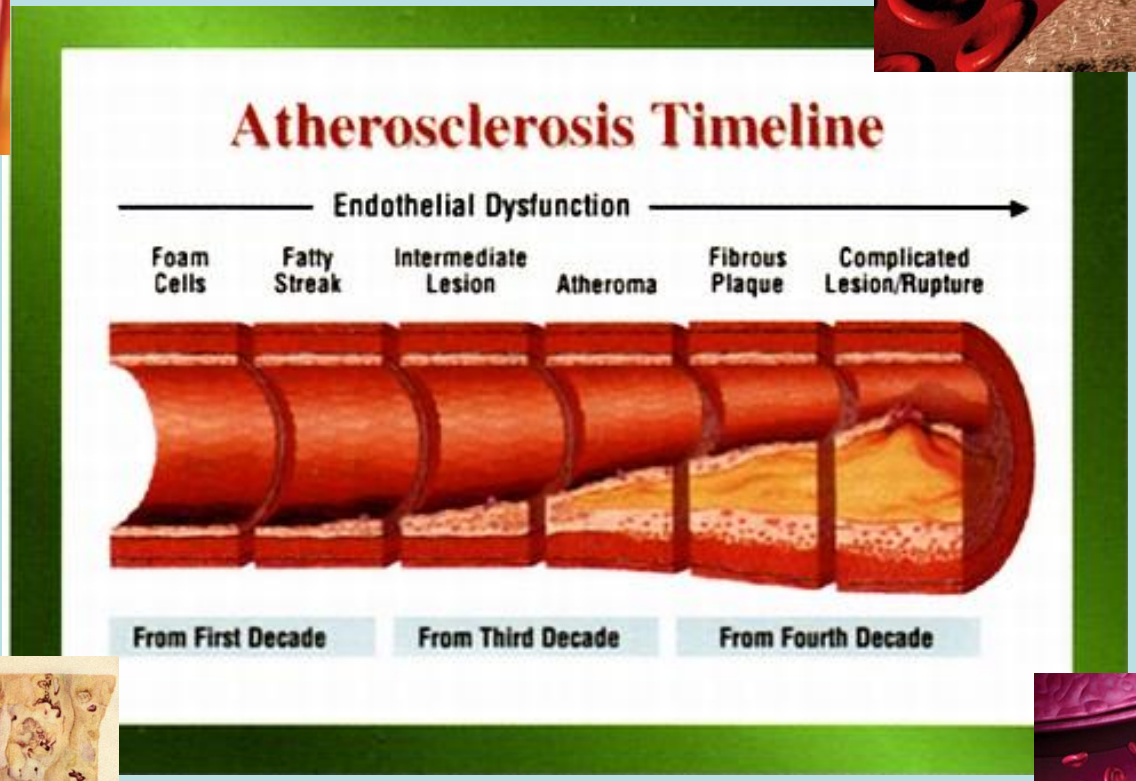
Аспирин и риск СС событий у пациентов с бессимптомным атеросклерозом

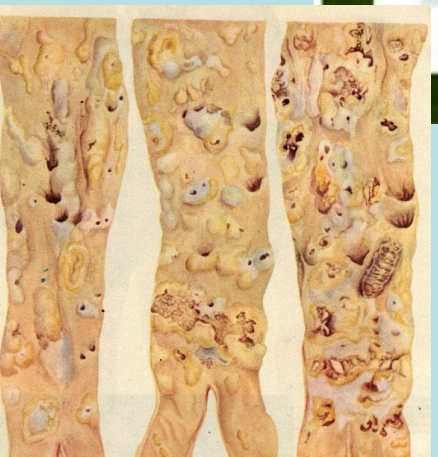
AAA - Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis

(n=28980 чел., 50-80 лет, длительность наблюдения 8,2 года)

Вывод: применение аспирина у лиц с бессимптомным атеросклерозом для профилактики СС событий не оправданно

Fondres G., et al. ESC Congress, 2009, Barselona, Spain


Atherosclerosis Timeline
Endothelial Dysfunction
Foam Cells
Fatty Streak
Intermediate Lesion
Atheroma
Fibrous Plaque
Complicated Lesion/Rupture
From First Decade
From Third Decade
From Fourth Decade



Рекомендации ESO по ведению больных с ишемическим инсультом и ТИА

- Назначение антитромботической терапии
- Контроль холестерина крови
- Контроль АД и назначение антигипертензивных препаратов (иАПФ/сартаны)
- Модификация образа жизни

ESO EUROPEAN STROKE ORGANISATION

Что делать ?

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

Antiplatelet therapy, in particular low-dose aspirin, is recommended in hypertensive patients with previous CV events.	I	A
Aspirin should also be considered in hypertensive patients with reduced renal function or a high CV risk, provided that BP is well controlled.	IIa	B
Aspirin is not recommended for CV prevention in low-moderate risk hypertensive patients, in whom absolute benefit and harm are equivalent.	III	A

AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

(OACs), antiplatelet agents, those with acquired or congenital coagulation factor deficiencies, and those with inherited or acquired qualitative or quantitative platelet abnormalities. Patients taking OACs constitute 12% to 20% of patients

© 2015 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at http://stroke.ahajournals.org

AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Антидоты

Прямые антикоагулянты

For patients with a known coagulation factor deficiency or platelet disorder, replacement of the appropriate factor or platelets, often with the assistance of a consultant hematologist, is indicated. If spontaneous ICH occurs in a patient undergoing an intravenous heparin infusion, then protamine sulfate can be given by intravenous injection at a dose of 1 mg per 100 U of heparin (maximum dose 50 mg), with adjustment based on time elapsed since discontinuation of heparin infusion.[75] Similar dosing can be used in patients who are receiving low-molecular-weight heparin; however, reversal may be incomplete.[39]

American Heart Association | American Stroke Association

Непрямые антикоагулянты

VKA-Related ICH

Guidelines exist for reversal of OACs.[76] For ICH patients taking VKA, rapid correction of the international normalized ratio (INR) is recommended.[76,77] Fresh frozen plasma (FFP), along with vitamin K, has been the mainstay of treatment in the United States for years, but more recently, prothrombin complex concentrates (PCCs), the activated PCC FEIBA (factor VIII inhibitor bypassing activity), and recombinant activated factor VIIa (rFVIIa) have emerged as potential therapies.

© 2015 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at http://stroke.ahajournals.org

AHA/ASA Guideline

Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Антиагреганты

Antiplatelet Medication–Related ICH

Studies addressing the effect of prior antiplatelet agent use or platelet dysfunction on ICH growth and outcome have found conflicting results. Reported antiplatelet agent use was not associated with hematoma expansion or clinical outcome in the placebo group of an ICH neuroprotective study.[102] Others have suggested that platelet dysfunction as measured by platelet function assays may be associated with hematoma expansion and clinical outcome.[103,104] Platelet function monitoring could be helpful in assessing exposure to antiplatelet medications and guiding hemostatic interventions, but this approach has not been fully studied. A case series of 45 ICH patients

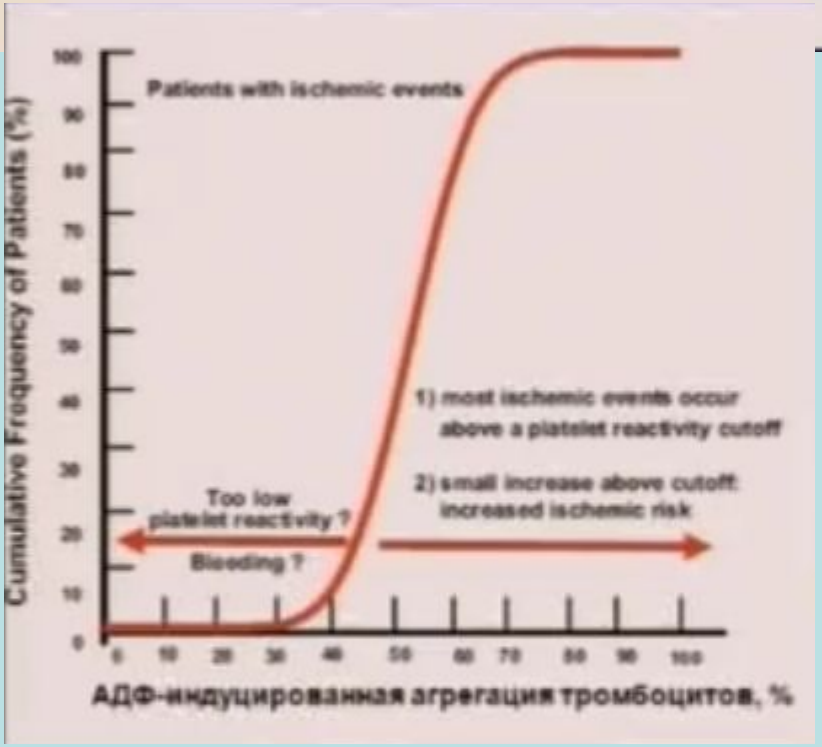
5. **The usefulness of platelet transfusions in ICH patients with a history of antiplatelet use is uncertain** ***(Class IIb; Level of Evidence C)***. (Revised from the previous guideline)

© 2015 American Heart Association, Inc.

Stroke **is available at http://stroke.ahajournals.org**

onsensus and Future Directions
n the Definition of High
On-Treatment Platelet Reactivity
o Adenosine Diphosphate

JACC Vol. 56, No. 12, 2010
September 14, 2010:919–33



Измерение агрегационной активности тромбоцитов, определение эффекта аспирина

- Оптическая агрегометрия с коллагеном
- Тромбоэластография
- VerifyNow
- Определение метаболита TxB2 в моче

Working Group on Thrombosis of the ESC, 2009; EMJ, 2009 – 30; 426-435.

Определение эффекта клопидогреля

- Оптическая агрегометрия с АДФ
- Импедансная агрегометрия
- VerifyNow
- Тромбоэластография

Working Group on Thrombosis of the ESC, 2009; EMJ, 2009 – 30; 426-435.

Резистентность к АСК

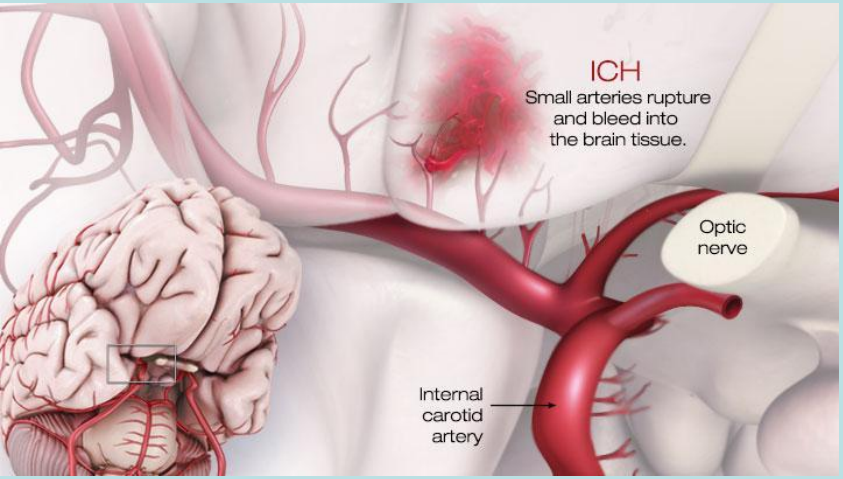
Клиническая:

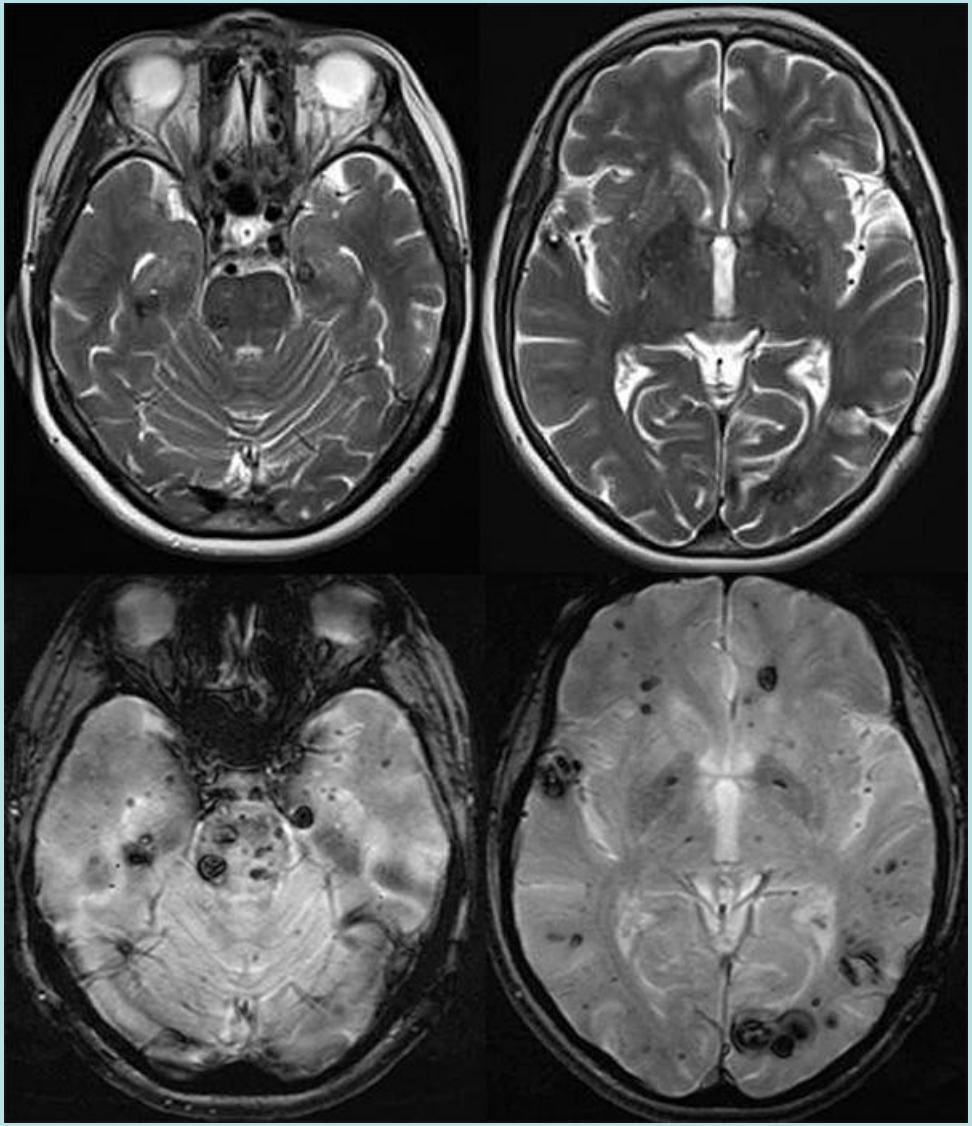
развитие тромботических осложнений

(инфаркт, ишемический инсульт, ТИА) на терапии АСК (10-20%)

Hankey G., Eikelboom J. Aspirin resistance. Lancet 2006; 367: 606–17.
Pamukcu B. A review of aspirin resistance: definition, possible mechanisms, detection with platelet functional tests and its clinical outcomes. J. Thromb. Thrombolysis 2006: 23: 213-222.

Режим детекции микрогеморрагии SWI, T2*





Latchaw R. et al. // Stroke. 2009. V. 40. № 11. P. 3646.
Jauch E. et al. // Stroke. 2013. V. 44. № 3. P. 870.

Рекомендации AHA/ASA, 2010

Инсульт

Кардиоэмболический

- ***1 линия* – оральные антикоагулянты**
- *2 линия* – АСК + дипиридамол

Некардиоэмболический

- ***1 линия* – АСК**
- *2 линия* – клопидогрель/тиклопидин/тикагрелол/прасугрель

Stroke, 2011; 42: 227-276

Двойная тромбоцитарная терапия

1. ТОЛЬКО ОКС!

Аспирин 75/100 мг + клопидогрель 75 мг

2. КАРДИОЭМБОЛИЗМ и невозможность терапии варфарином

Аспирин 75/100 мг + дипиридамол 75/150 мг

Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2012 г.: Очень высокий сердечно-сосудистый риск[1]

Очень высокий риск:

- Перенесенный ранее инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных артерий, другая процедура реваскуляризации, ишемический инсульт, заболевание периферических артерий
- Сахарный диабет (тип 1 или 2) с одним или более сердечно-сосудистым фактором риска и/или повреждением органа-мишени (например, микроальбуминурия: 30–300 мг/24 часа)
- Тяжелая степень ХБП (СКФ<30 мл/мин/1,73 $м^2$)
- Рассчитанный 10-летний риск по шкале SCORE ≥10%

SCORE = шкала систематической оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)

1. Perk J et al. *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.

Европейское руководство по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2012 г.: Высокий сердечно-сосудистый риск[1]

Высокий риск:

- Заметно повышенный единичный фактор риска (тяжелая дислипидемия и т. п.)
- Сахарный диабет (тип 1 или 2) без факторов риска и/или повреждением органа-мишени
- Средняя степень ХБП (СКФ=30-59 мл/мин/1,73 $м^2$)
- Рассчитанный 10-летний риск по шкале SCORE ≥5%, ≤10%

SCORE = шкала систематической оценки коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation)

1. Perk J et al. *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.

Диагностика и лечение артериальной гипертензии

Российские рекомендации (четвертый пересмотр)

Применение аспирина в низких дозах (75–150 мг в сутки) рекомендуется при наличии перенесенного ИМ, МИ или ТИА, если нет угрозы кровотечения [21]. Низкая доза аспирина также показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ. Доказано, что польза от снижения риска ССО при использовании аспирина превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагического МИ лечение аспирином может быть начато только после достижения величины АД <140/90 мм рт. ст.

Ницерголин (Сермион®)

Код АТХ:
C04AE - Алкалоиды спорыньи
C04AE02 – Ницерголин

Клинико-фармакологическая группа
Препарат, улучшающий мозговое кровообращение

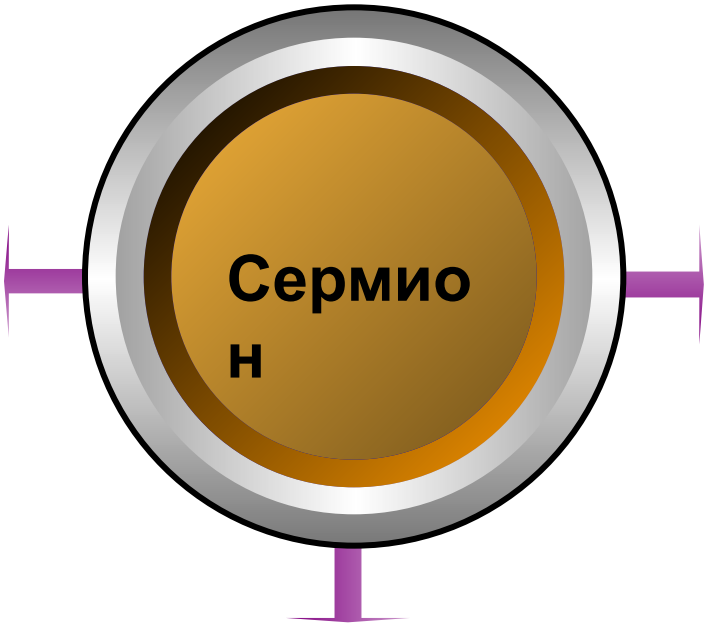
Сермион (ницерголин) - производное вещество алкалоида сп
содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие.

- **Более 30 лет находится в клиническом применении для пациентов с когнитивными нарушениями и цереброваскулярной патологией и заболеваниями периферических сосудов**
- **В настоящее время, зарегистрирован более чем в 50 странах. Впервые был зарегистрирован в 1972 году в странах Европы и Японии**

Winblad B, et al. *Clin Drug Invest.* 2008
Winblad B, et al. *CNS Drugs* 2000.

Сермион – влияние на гемореалогию

Ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцируемую АДФ, адреналином и коллагеном, при пероральном приеме у людей. [1]



Улучшает способность эритроцитов к деформации, способность крови к фильтрации [2]

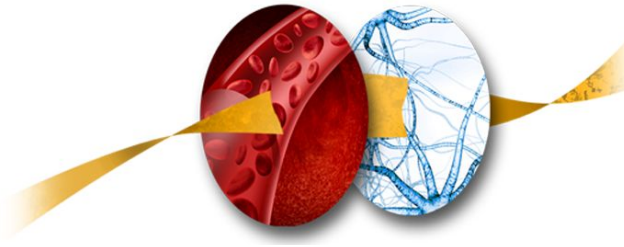
Препятствует развитию центральных тромбоэмболических осложнений[3]

[1]Praga C, Tantalo V, Marangoni R (1979) Nicergolin und Thrombozytenaggregation. Arzneimittelforsch I Drug Res 29:1270-1276

[2]Guerrini M, Acciavatti A, Pecchi S, Capelli R, Sacchetti G, Forconi S, Di Perri T (1981) Effects of a single i.v. dose of nicergoline on hemorheological and hemodynamic parameters in peripheral vascular disease. A double-blind, crossover study. Abstract, 2nd European Conf on Clin Hemorheology, London 1981

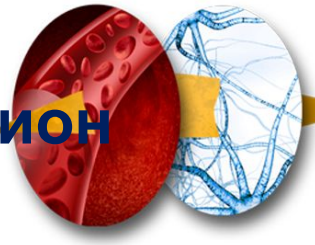
[3]Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. Clin Drug Invest 2008; 28: 533—552.

Сермион (ницерголин): Спектр показаний



Adapted from “Uses of Sermion”, Pfizer document on file

Показания для применения препарата Сермион



Показания для применения	Режим терапии, длительность лечения
Хронические нарушения мозгового кровообращения	
Дисциркуляторная энцефалопатия Сосудистые когнитивные нарушения Постинсультные состояния	По 10 мг 3 раза в сутки. Курс лечения не менее 3 месяцев
Сосудистая деменция	По 30 мг 2 раза в сутки в течение 3-6 месяцев. Каждые 6 месяцев консультации с врачом о продолжении терапии.
Периферические метаболические и сосудистые нарушения кровообращения	
Органические и функциональные артериопатии конечностей. Состояния, обусловленные нарушением периферического кровообращения	По 5-10 мг 3 раза в сутки в течение 3-6 месяцев

Результаты мета-анализа клинического применения Сермиона (ницерголина)

THE COCHRANE COLLABORATION®

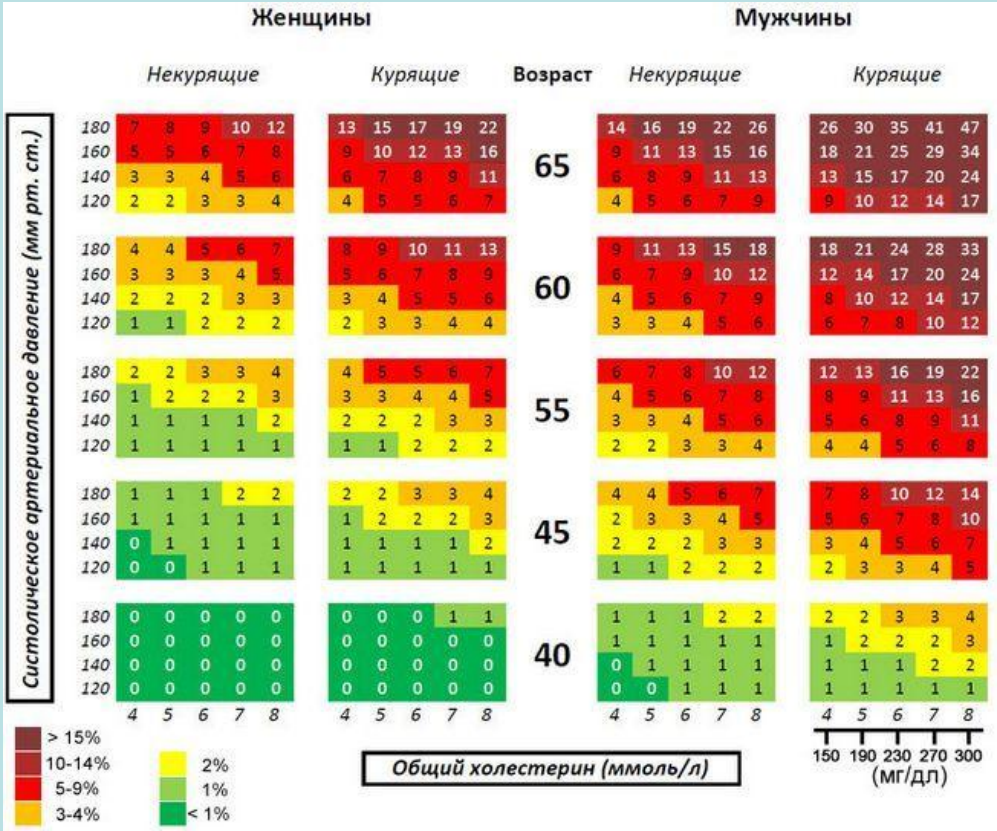
- Мета-анализ 11 двойных, слепых, контролированных по плацебо рандомизированных клинических исследований, проведенный Cochrane Collaboration в 2001 году, оценил эффективность влияния терапии Сермионом у пациентов с деменцией с легкой и умеренной степени тяжести;
- Длительность терапии Сермионом в исследованиях была от 1 месяца до 2 лет;
- Результаты исследований демонстрируют положительное влияние препарата Сермион на когнитивные, функциональные функции и повседневную активность;
- Терапевтическая эффективность Сермиона была отмечена в течение первых двух месяцев терапии и сохранялась при последующем наблюдении пациентов через 6 и 12 месяцев

RCT, randomized controlled trial.
Fioravanti M. The Cochrane Library 2009, Issue 1

Выводы

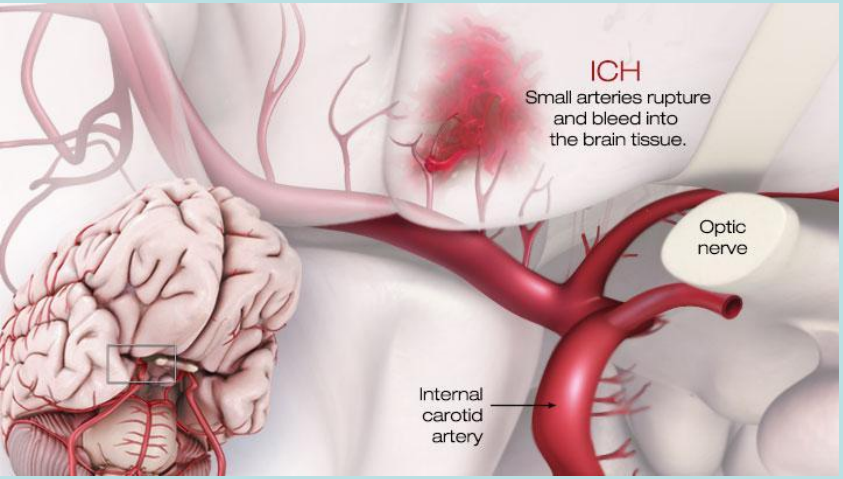
1. Кому надо аспирин?

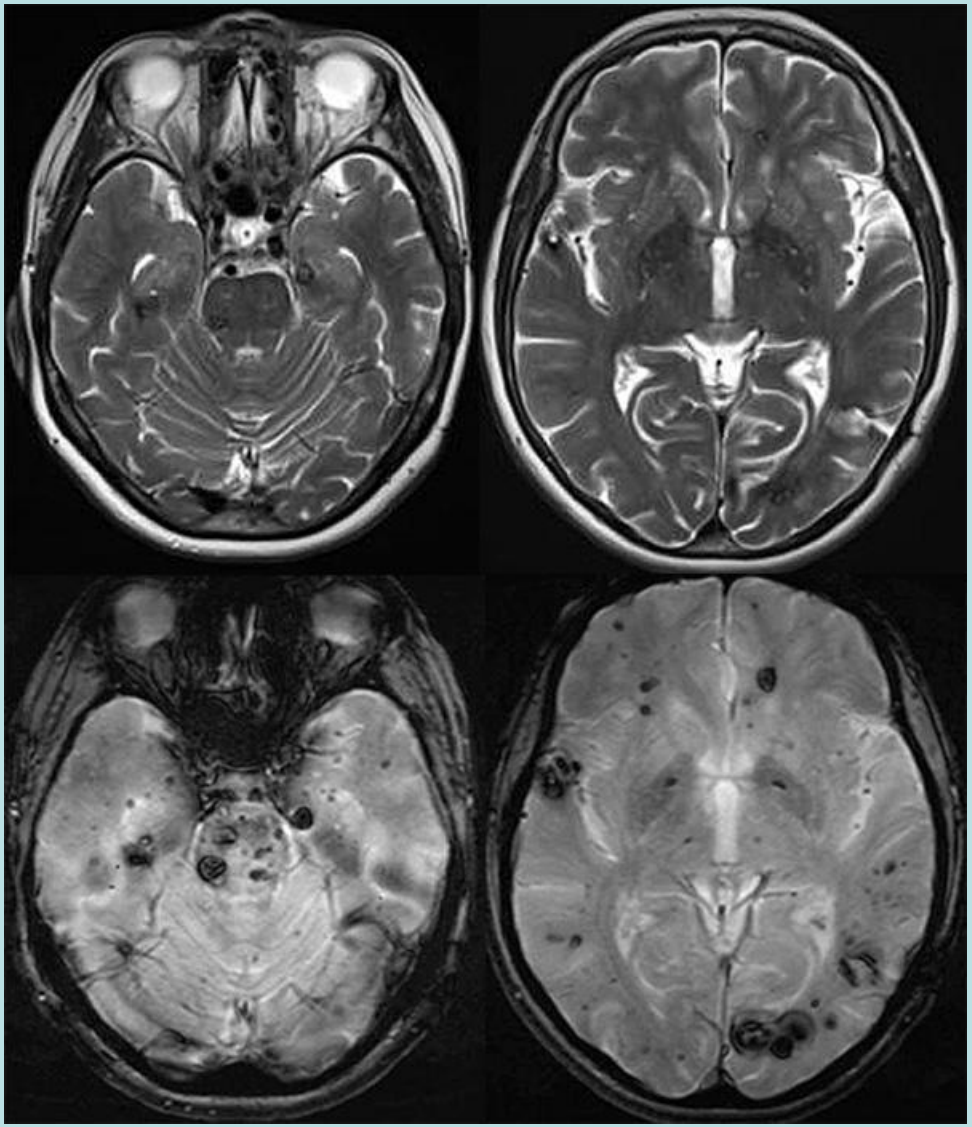
- Перенесенный ИИ, ТИА
- Сахарный диабет (тип 1 или 2)
- Средняя и тяжелая степень ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2)
- Рассчитанный 10-летний риск по шкале SCORE ≥5%



2. Клинический и лабораторный контроль агрегационной функции тромбоцитов

3. Режим детекции микрогеморрагии SWI, T2*





Клинический случай

Пациент К., 48 лет

- *Госпитализирована в сосудистый центр в марте 2016 г. с диагнозом геморрагический инсульт*
- *В анамнезе – в течение 1 года наблюдается у кардиолога с диагнозом гипертоническая болезнь II, риск 3,*
- *Получает*
    - *бисопролол 5 мг утром*
    - *лозартан 50 мг 2 р/д*
    - *ацетилсалициловая кислота 100 мг*

alexey_khrulev@mail.ru