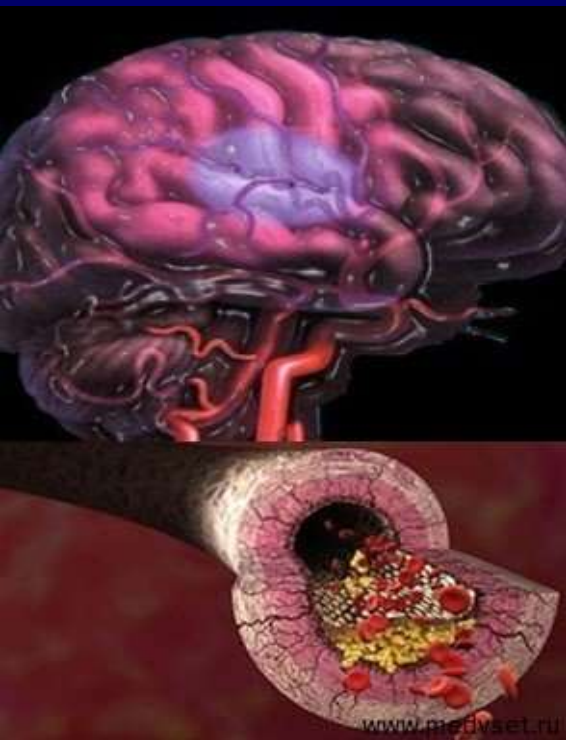




**Кафедра неврологии и нейрохирургии,
медицинской генетики**

**НИЛ Сосудистых заболеваний
головного мозга**

Зав. кафедрой

Академик РАН, профессор Е.И. Гусев

**Состояние гемостаза
при ишемическом инсульте.
Антитромботическая терапия**

**А.Н. Ясаманова, А.А. Кабанов,
И.А. Кольцов, Т.И. Колесникова**

Ишемический инсульт - лидирующая причина

- ❖ смерти
- ❖ инвалидности
- ❖ длительных сроков госпитализации

Это наносит экономический и социальный ущерб

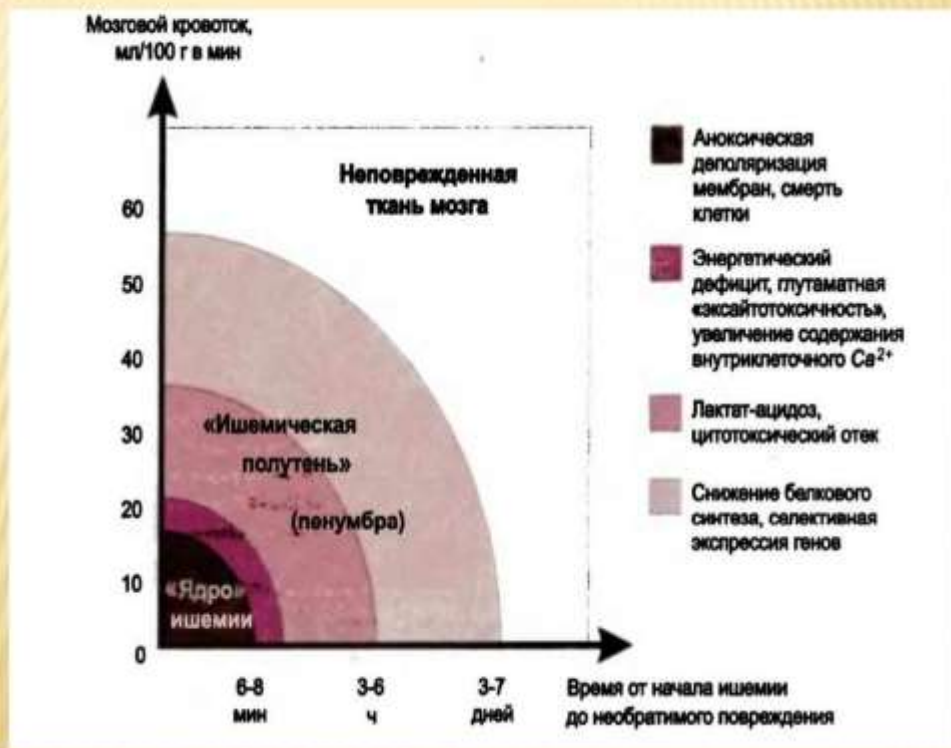
Десять ведущих причин смерти в мире

по данным Всемирной организации здравоохранения



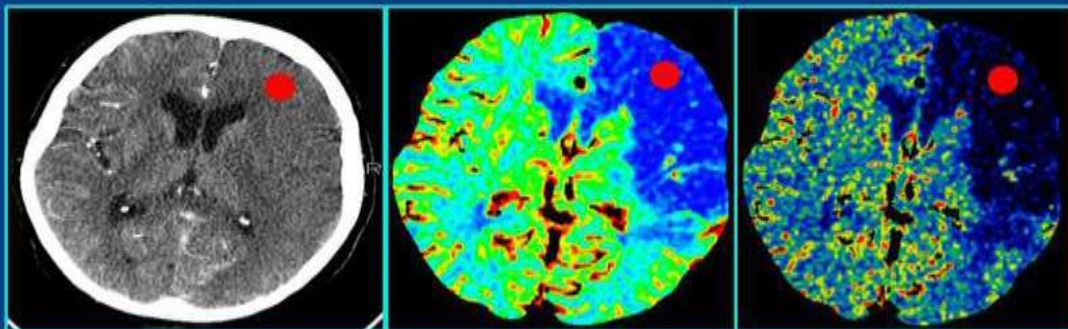
Итого **21,9%** случаев составляют болезни сердечно-сосудистой системы

ФОРМИРОВАНИЕ ИНФАРКТА МОЗГА НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВотоКА



В патогенезе ИИ

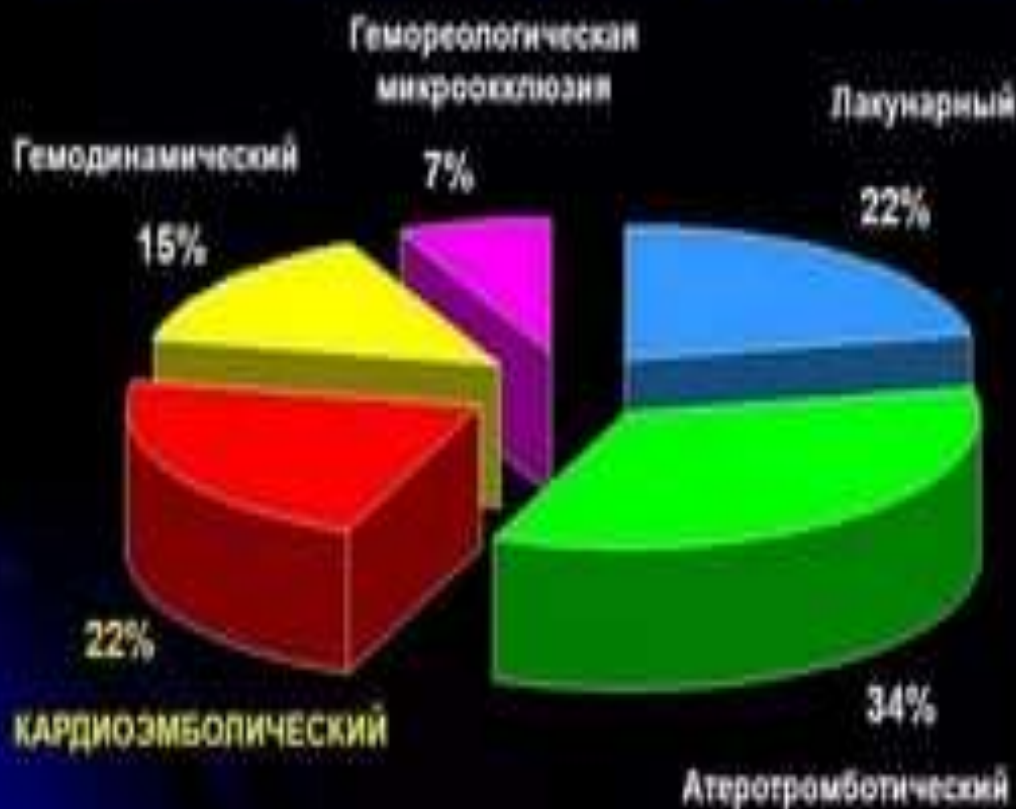
- нарушение кровоснабжения головного мозга ниже критического уровня (гипоперфузия)
- энергетическая гибель клеток



- ✓ окклюзия сосудов
- ✓ наличие тромбов
- ✓ агрегатов клеток

Концепция гетерогенности ишемических инсультов

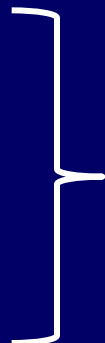
Основные патогенетические подтипы ишемических инсультов



Все ишемические инсульты развиваются в условиях однонаправленных изменений гемостаза

- **повышение свертывающих свойств крови**
- **депрессия систем :**
 - ✓ **антикоагулянтной**
 - ✓ **фибринолитической**
 - ✓ **атромбогенного резерва сосудистой стенки**

Степень расстройств гемостаза при различных подтипах ишемического инсульта



**Кратковременная преходящая
гиперкоагуляция**



**Выраженная
гиперкоагуляция**



Гемостаз в норме



03.01.2017

6

**устранение
внутрисосудистого
свертывания крови**

**Регулирование
сосудистой стенки**

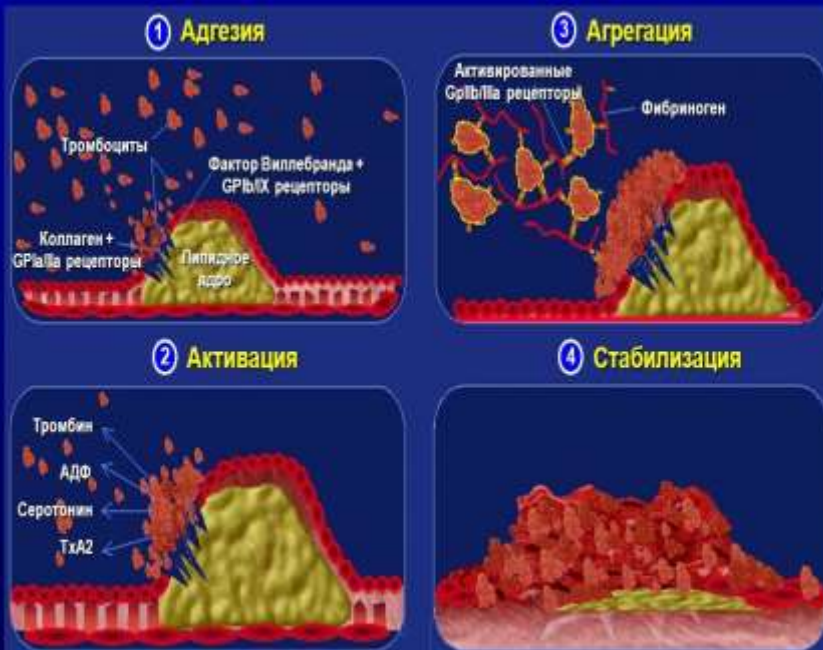
**предупреждение
тромбообразования**



Формирование артериального тромба



Стадии формирования тромбоцитарного тромба

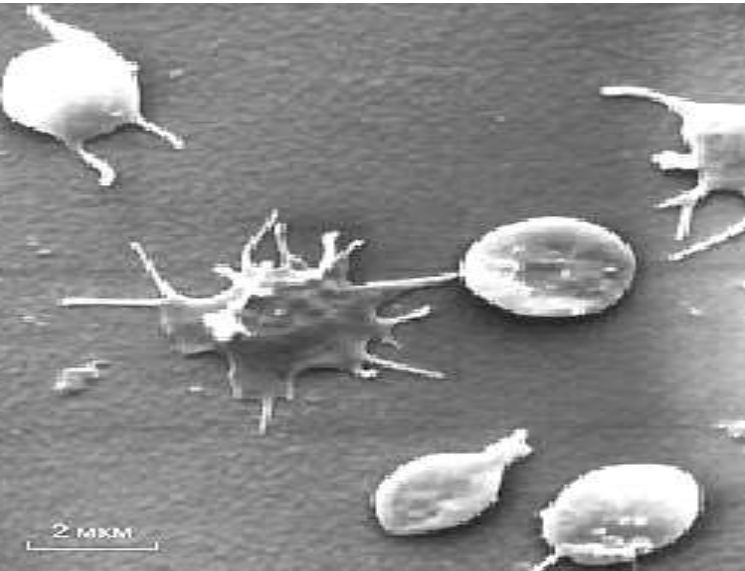


*При атероматозной
изъязвлённой
бляшки эндотелий
лишается
тромборезистентности;
антикоагулянтный
потенциал меняется*

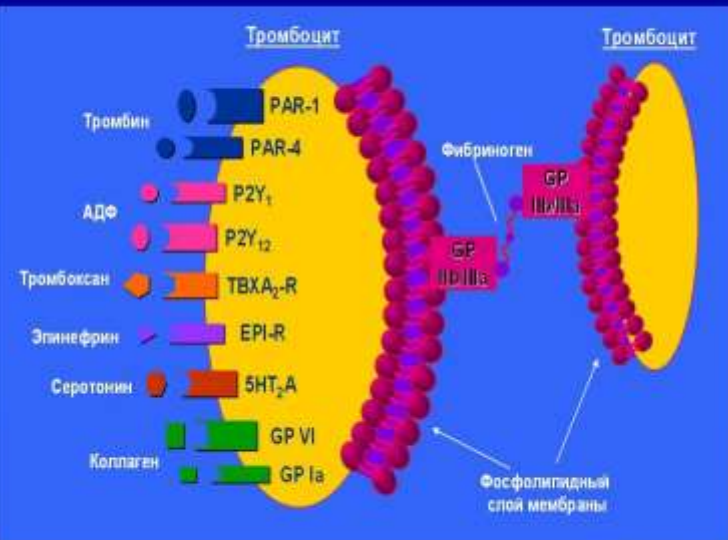


**Увеличение адгезии и
агрегации ТЦ**

Тромбоциты - главные инициаторы атеротромбоза.



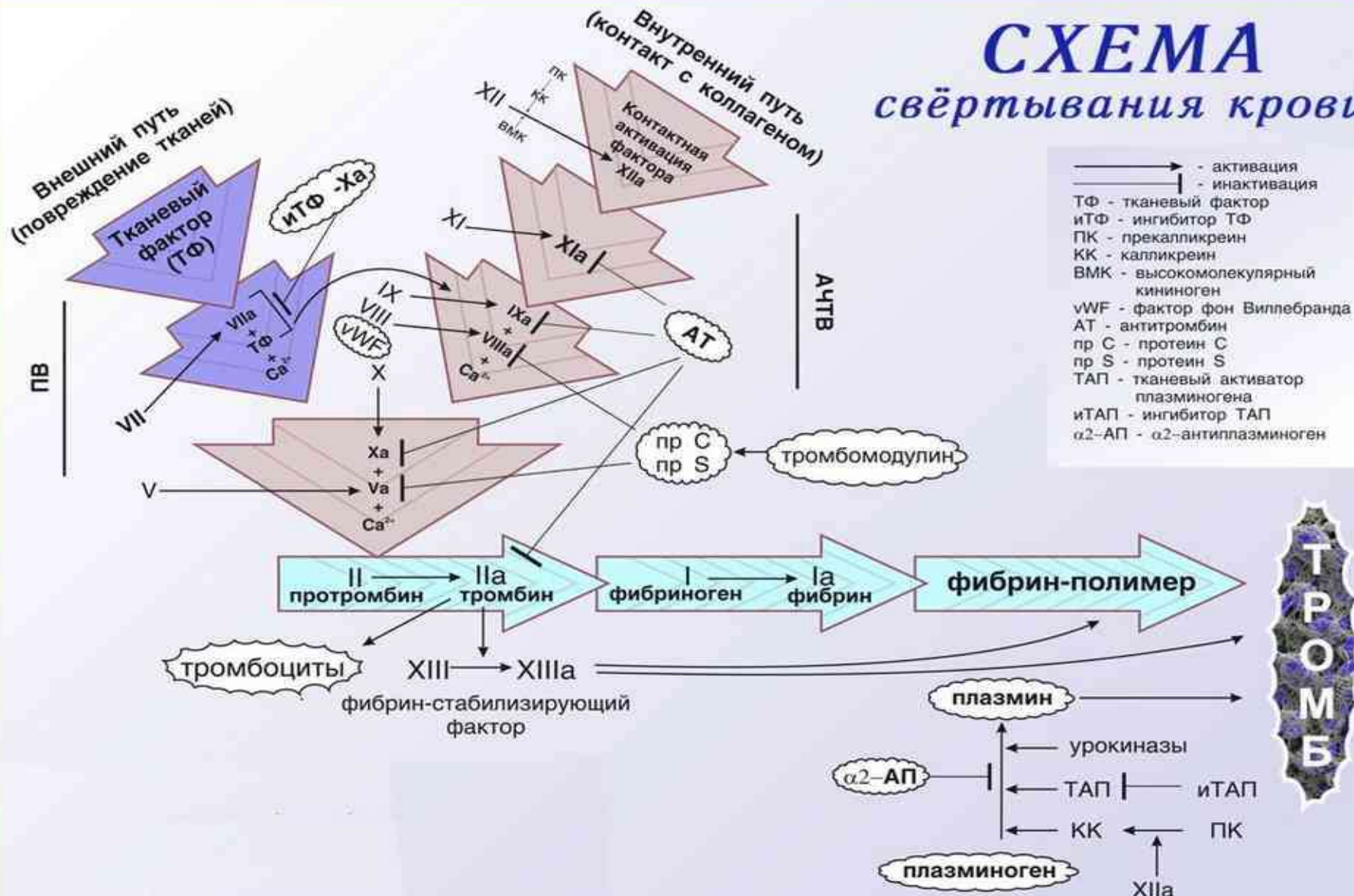
Тромбоцитарные рецепторы



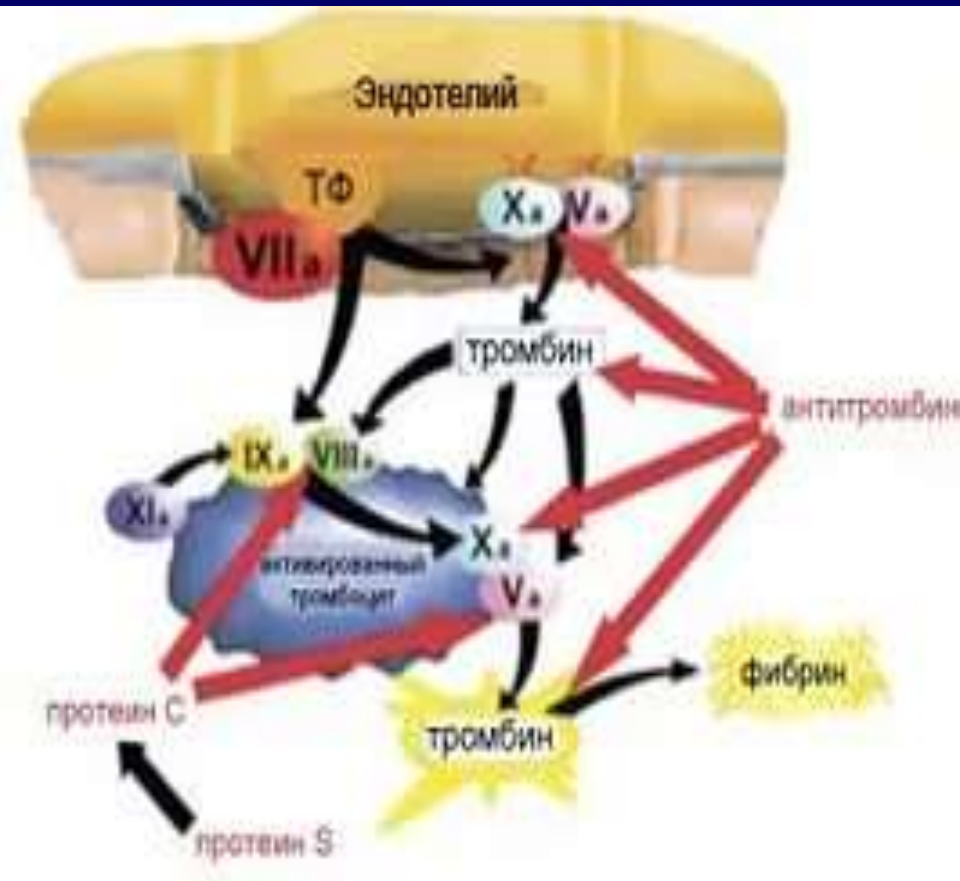
Причина высокой активности тромбоцитов:

- Ускоренная продукция
- Появление крупных, ретикулярных "молодых" тромбоцитов с пов. количества РНК
- Большое содержание биологически активных соединений (в частности тромбоксана A₂)
- Увеличение гликопротеиновых рецепторов на мембране ТЦ

СХЕМА свёртывания крови



Ключевое звено гемостаза - тромбин



Антикоагулянтные свойства тромбина

- Избыточное количество ТРОМБИНА усиливает прокоагулянтные свойства

ОГРАНИЧИТЕЛЯМИ ЧРЕЗМЕРНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБИНА ЯВЛЯЮТСЯ ЭНДОГЕННЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ



ПЕРВИЧНЫЕ постоянно циркулируют в крови: АТ-III, ПС, ПС, Гепарин-сульфат, Тромбомодулин, Простацикли, TFPI.

ВТОРИЧНЫЕ антикоагулянты синтезируются только в процессе свертывания крови и фибринолиза: АТ-1, АТ-5, АТ-6; Антитромбопластин



Обследование больного с Ишемическим Инсультом

Оценка причин тромбоза:

- *АТ-3, ПС -связанный и свободный*

Генетический анализ

- *Гомоцистеин*
- *Антифосфолипидный синдром*

Определение маркеров активации свертывания:

фибриноген

- *Активность фактора 8, ф. Виллебранда*
- *Д-димеры*
- *Функциональная активность ТЦ*
- *Тест генерации тромбина.*

*Гены рецепторов
тромбоцитов
GPIa, GPIb, GPIIb/IIIa, P2Y12*

*Гены факторов
свертывания крови
F2, F5, F7, F9, F10, F11, F12, F13*

**Гены
фибринолитического
звена гемостаза
*PLAT, PAI (SERPINE 1)***

**Гены
компонентов
системы
гемостаза**

**Гены физиологических
антикоагулянтов
*AT-III, PC, PS,
тромбомодулина***

**Гены факторов, вовлеченные в патогенез
эндотелиальной дисфункции
*MTHFR, NOS 3***

Стратегия антитромботической терапии при ИИ



```
graph TD; A[Стратегия антитромботической терапии при ИИ] --> B[Разрушение тромба]; A --> C[Предотвращение прогрессирования тромбоза:]; B --> D[Механическое]; B --> E[Фармакологическое]; D --> F[➤ тромбэктомия]; E --> G[➤ тромболитики]; C --> H[➤ Антитромбоцитарные препараты]; C --> I[➤ Антикоагулянты]; C --> J[➤ Ангиопротекторы];
```

Разрушение тромба

Механическое

- *тромбэктомия*

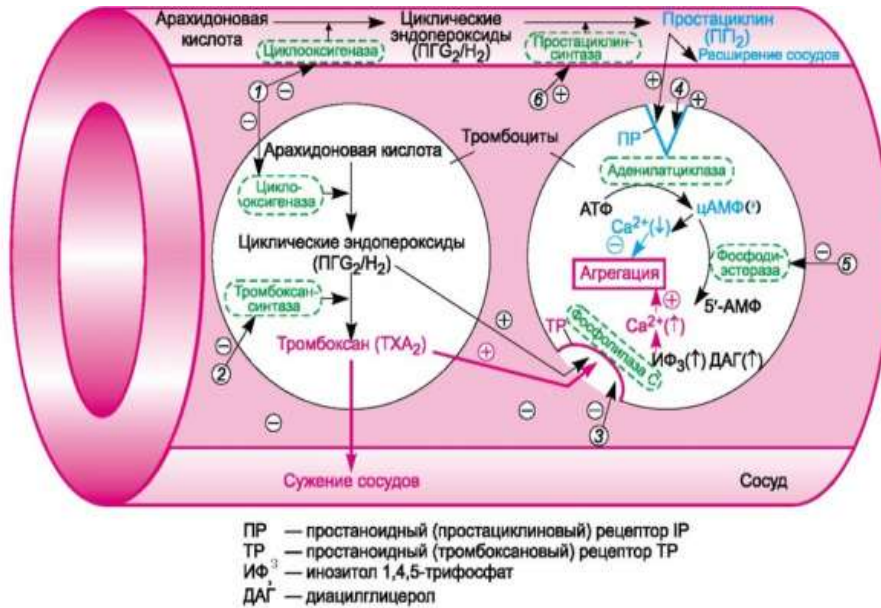
Фармакологическое

- *тромболитики*

Предотвращение прогрессирования тромбоза:

- *Антитромбоцитарные препараты*
- *Антикоагулянты*
- *Ангиопротекторы*

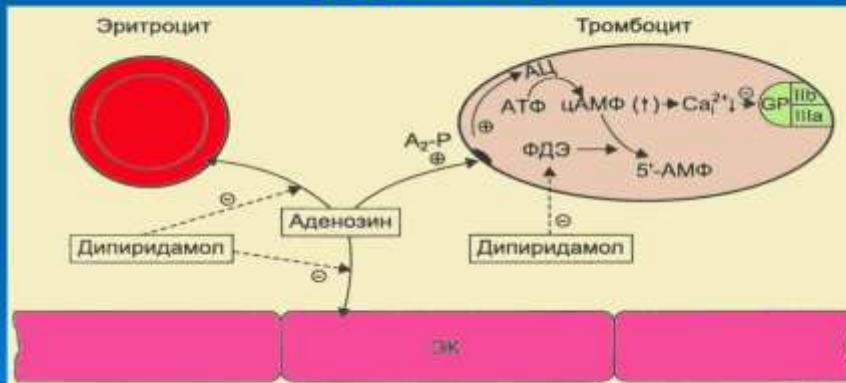
Фармакологическая регуляция тромбоцитарного гемостаза



Ингибиторы метаболизма
арахидоновой кислоты

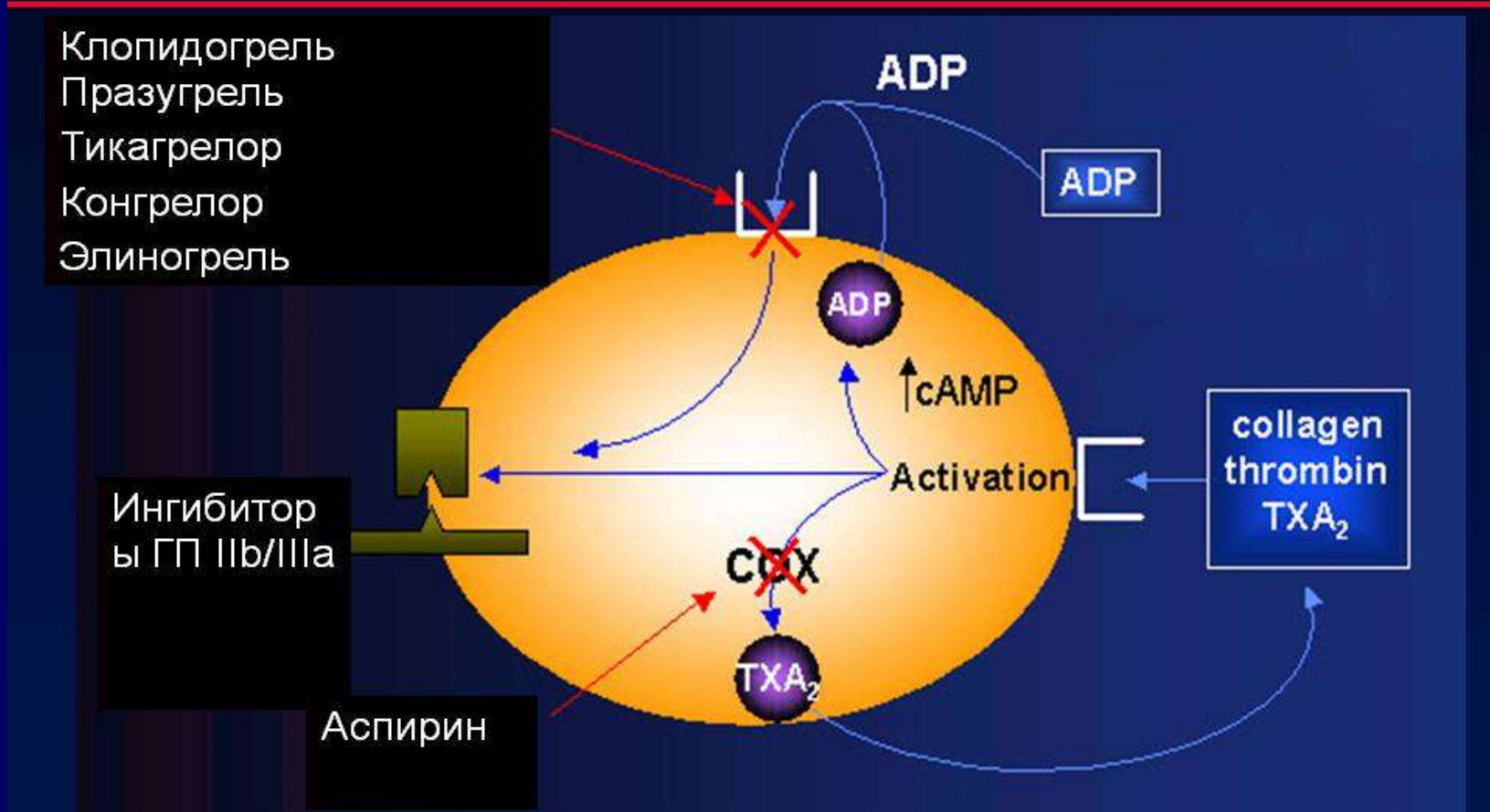
- АСК
- Трифузал — селективный ингибитор тромбоцитарной циклооксигеназы

Механизм действия дипиридамола (курантил)



➤ Ингибитор фосфодиэстеразы

- увеличение выброса активатора плазминогена-энзима фибринолиза



- *Ингибирование АДФ и GP IIb/IIIa рецепторов*
- *Не блокируется циклооксигеназный путь синтеза ТА₂*
- *Снижение уровня фибриногена и вязкости крови*
- *Потенцирование действия простаглицлина*

Точки приложения антикоагулянтов

Пероральные

АВК ингибируют синтез
нескольких факторов
коагуляции в печени

Ривароксабан

Апиксабан

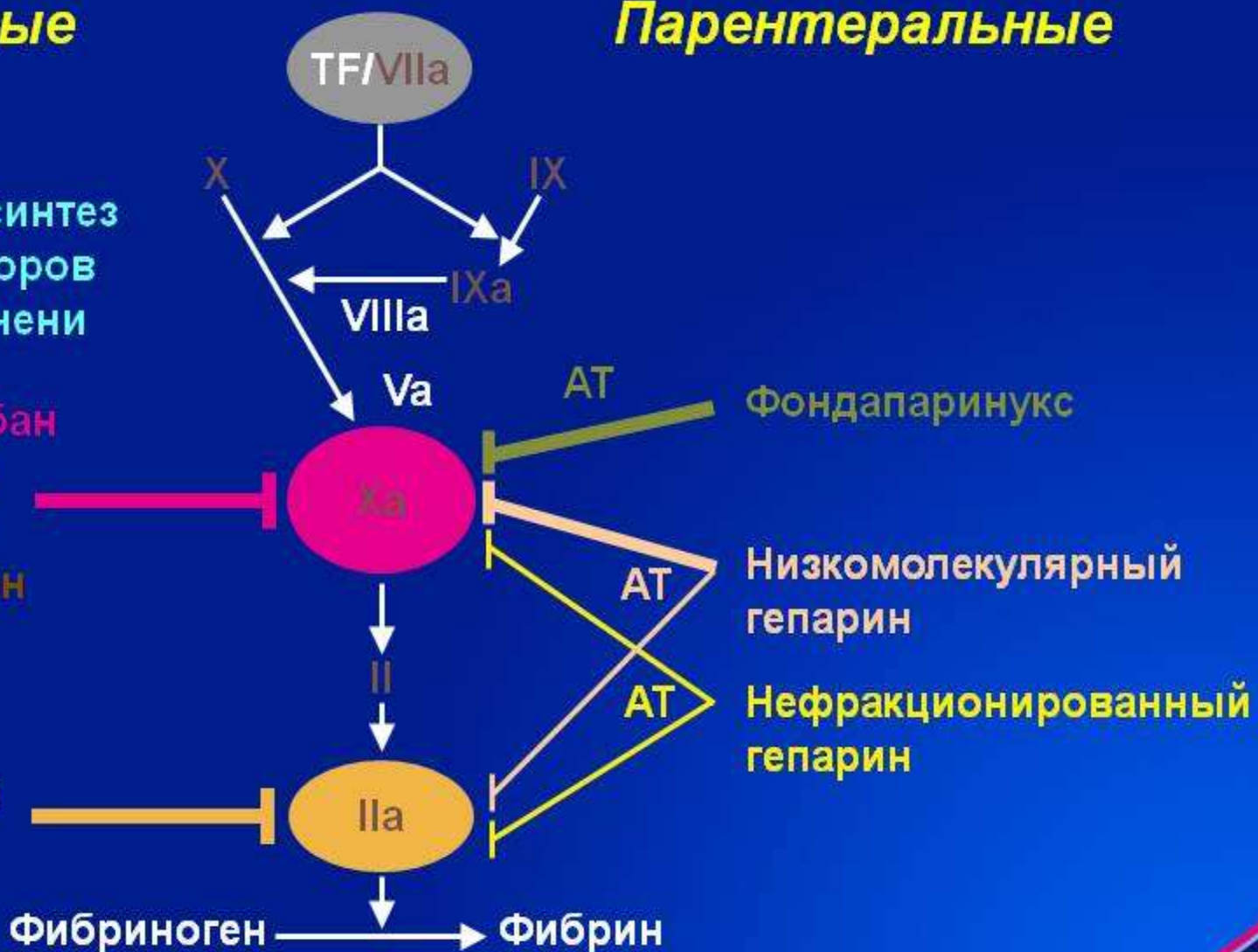
Эдоксабан

Бетриксабан

Дабигатран

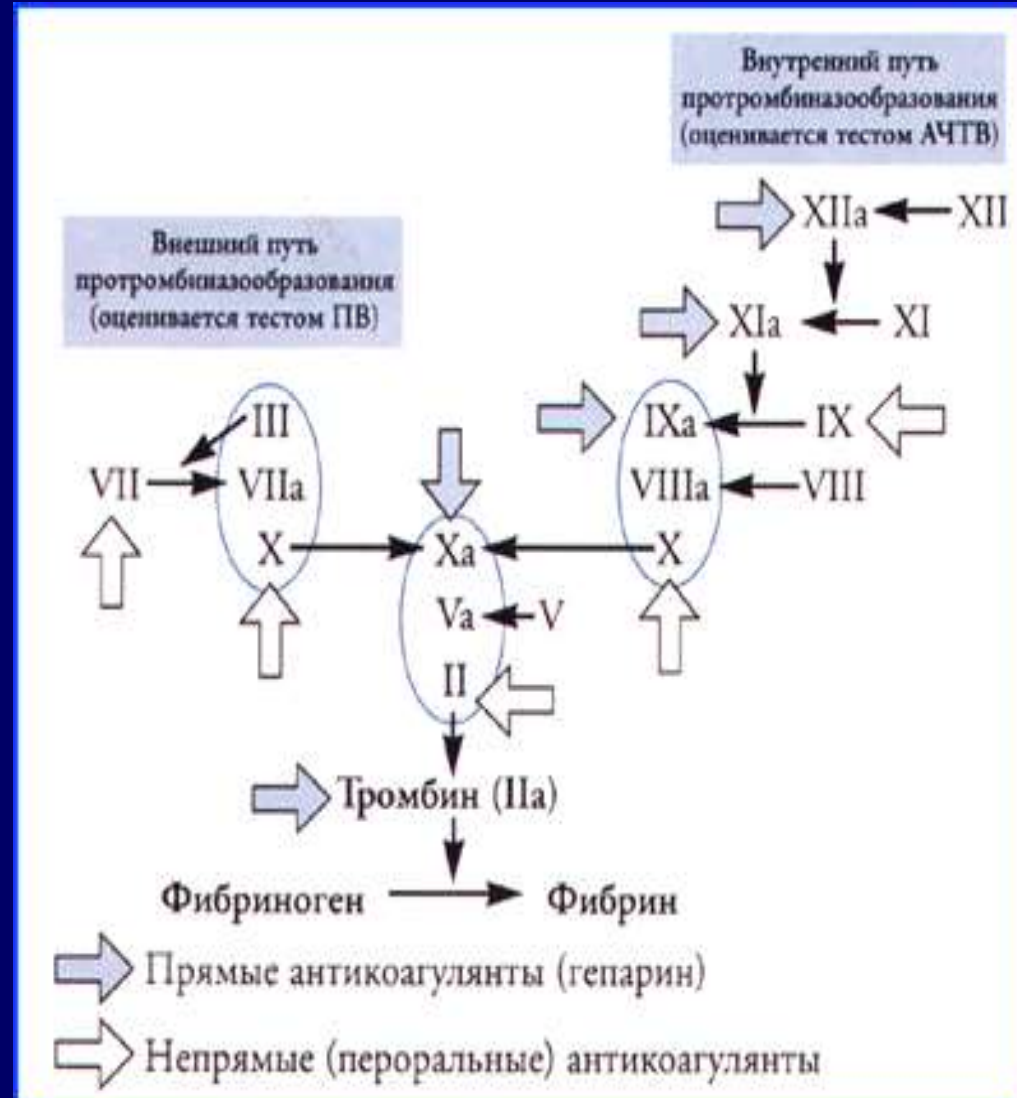
AZD 0837

Парентеральные



НЕПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (варфарин)

- ❑ Не вызывают распад тромбина и не растворяют уже образованные тромбы действуют только на его синтез
- ❑ Нарушается карбоксилирование ВТ К в печени и ф. II, VII, IX, X
- ❑ Одновременно ОАК реализуют потенциально тромбогенный эффект путем задержки синтеза естественных ингибиторов свертывания (ПС и PS)



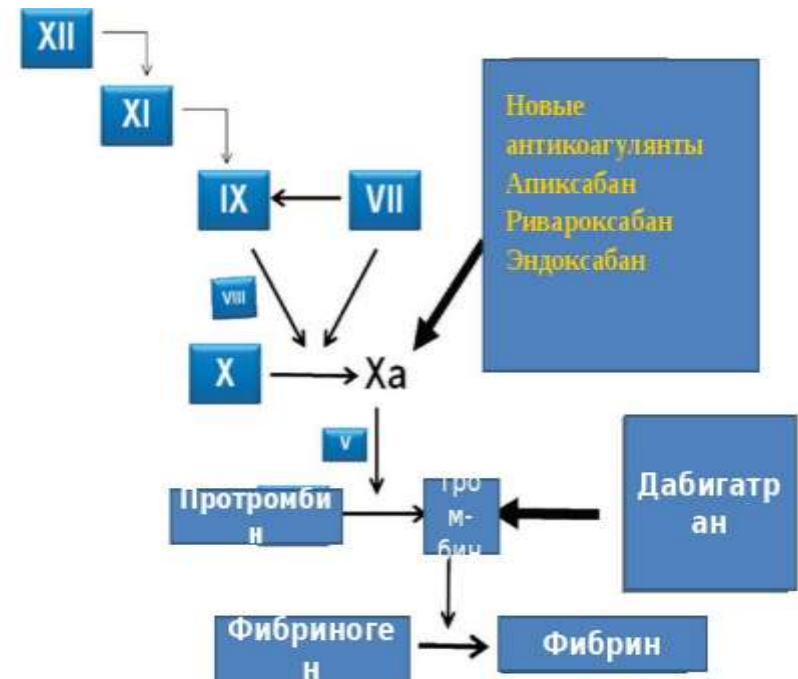
ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (НОАК)

ингибиторы Ха фактора
свертывания крови:

- ✓ *АПИКСАБАН*
- ✓ *РИВАРОКСАБАН*
- ✓ *ЭДОКСАБАН*
- ✓ *ТИАРЕКСАБАН*

прямой ингибитор тромбина

- ✓ *ДАБИГАТРАН*



Механизм действия
новых пероральных антикоагулянтов

Ранняя вторичная профилактика инсульта учитывает патогенетические подтипы ИИ

- **При ТИА + ФП - тотчас назначение ОАК (мно-2-3) или НОАК**
 - **После кардиоэмболического инсульта + ФП показаны ОАК (мно-2-3) или НОАК**
 - **После атеротромботического инсульта + ФП показаны ОАК (мно-2-3) или НОАК**

 - ❑ **При небольших инфарктах мозга начало терапии в течение первых 5 дней**
 - ❑ **При крупных - назначение ОАК или НОАК**
- Применяется на 2-4 недели ИИ (мно-2-3)**

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Предупреждение и устранение тромбинемии

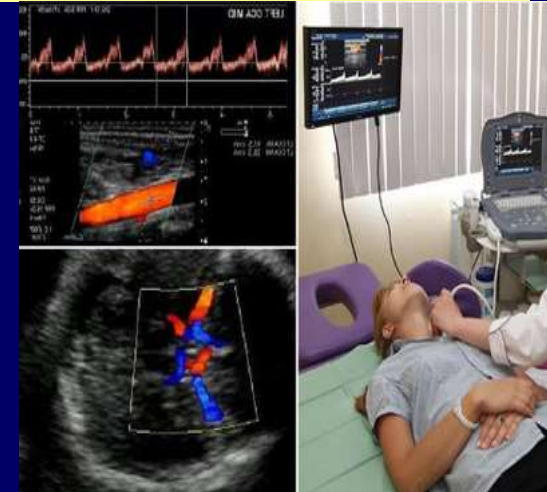


Определение маркёров тромбинемии :

- *Содержание в плазме РФ или РФМК* (промежуточные продукты трансформации фибриногена в фибрин);
- *Д-димеры* (продукты поперечно сшитого фибрина)
- *Определение фибринопептида А*
- *ТАТ III (комплекс тромбин-анти тромбин III)*

Контроль за уровнем естественных антикоагулянтов

*Отсутствие
эмболодетекции –
микроэмболических
сигналов при
транскраниальной
доплерографии*



*Эхокардиография -
отсутствие
организации
новых тромбов;
реструктуризация
старых тромбов*



Причины резистентности к антитромботической терапии

1. Метаболический синдром, заболевание кишечника, печени;
 2. Регистрация в крови высокой остаточной реактивности ТЦ:
 - *Появление в крови ретикулярных суперактивных ТЦ, с высоким содержанием рецепторов P2Y₁₂*
 - *Высокое содержание в крови маркёров тромбинемии (Д-димеры)*
 4. Пониженная чувствительность тромбоцитов к АСК:
 - *альтернативные источники образования тромбоксана A₂ в макрофагах и эндотелиальных клетках*
 - *мутацией гена циклооксигеназы (ЦОГ-1)*
 - *полиморфизм 807 C/T(F224F) увеличивает адгезию ТЦ.*
- Т-аллель ассоциирована с резистентностью к аспирину.*

Причины резистентности к антитромботической терапии (продолжение)

5. Ослабление эффекта гепарина связан:

= С одновременным *снижением АТ-3* из-за интенсивного его потребления на нейтрализацию активированных факторов свертывания +в/в трансфузия концентратов АТ-3

= В остром периоде ИИ увеличивается в крови *фибриноген, ф. Виллебранда, фибрионектин*. Гепарин связываясь с крупномолекулярными гликопротеинами становится менее биодоступным и антикоагулянтный эффект ослабевает

= Стабильное блокирование гепарина происходит при *образовании комплексного соединения Г-ПФ-4*, который выделяется из тромбоцитов при их активации и образовании тромбоцитарного тромба

Причины резистентности к антитромботической терапии (продолжение)

6. **Полиморфизм H1/H2 в гене тромбоцитарного рецептора АДФ** позволяет определить *резистентность к клопидогрелю*;
Низкий метаболизм микросомального окисления Р-450
(клопидогрель)
7. **Непрямые ОАК (варфарин)** *подавляют синтеза ПС* - развитие **рикошетных тромбозов**
8. **Генетическая резистентность к ОАК** связана с мутацией факторов свертывания крови: *IX , протромбина 20210, ф. V Лейдена, ф. VII., а также носительство полиморфизма гена цитохрома Р 450 CYP2C19*
Первичная резистентность к ОАК - *мутация гена, кодирующая молекулу VIT K – эпоксидредуктазу и VKORC (10 видов полиморфизма этого гена, влияющего на метаболизм ОАК объясняет неоднородность ответа пациентов на прием)*
9. **Полипрагмазия и нарушение функции цитохрома Р-450**

Исследование гемостаза

```
graph TD; A[Исследование гемостаза] --> B[Определять риски рецидивирования тромбоза]; A --> C[Контроль за эффективностью антитромботической терапии]; A --> D[Программа вторичной профилактики Ишемического Инсульта];
```

**Определять риски
рецидивирования тромбоза**

**Контроль за
эффективностью
антитромботической терапии**

**Программа вторичной
профилактики Ишемического
Инсульта**

БЛАГОДАРЮ ЗА

ВНИМАНИЕ !