

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ

Н. А. Грацианский

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза, ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва

Вариабельность реакции тромбоцитов на клопидогрел и её возможное клиническое значение

При обострениях коронарной болезни сердца (КБС) и на протяжении длительного периода после них, а также у больных стабильной стенокардией после имплантации стентов, особенно выделяющих лекарства, рекомендована двойная антитромбоцитарная терапия. В настоящее время эта терапия включает аспирин и блокатор рецепторов тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) из группы тиенопиридинов (как правило, клопидогрел). Число людей, у которых, согласно современным рекомендациям, должна использоваться такая терапия, огромно, однако её эффективность имеет определённые ограничения. Наиболее болезненно воспринимается неполное предотвращение тромбозов стентов, приводящих к ухудшению состояния людей, у которых вроде бы успешно устранена основная причина возникновения острых коронарных синдромов (ОКС). Кроме того, комбинированное применение антитромбоцитарных средств может сопровождаться осложнениями, прежде всего кровотечениями.

Считается, что недостаточная эффективность антитромбоцитарной терапии (относительно высокая частота неблагоприятных событий, для предотвращения которых она осуществляется) обусловлена не только тяжестью основного процесса (атеросклероза) и исходными изменениями функции тромбоцитов, но и широкой вариабельностью чувствительности тромбоцитов к входящим в двойную комбинацию средствам (аспирину и клопидогрелу). У части пациентов, несмотря на приём этих средств, сохраняется вы-

сокая реактивность к стандартным индукторам, используемым для лабораторной оценки степени ингибирования тромбоцитов каждым из компонентов двойной терапии, — арахидоновой кислоты для аспирина, АДФ — для клопидогрела. Хотя всегда существует определённая вероятность, что пациент, не реагирующий на антитромбоцитарный агент, просто не принимает его, отсутствие реакции наблюдается и у людей в период ожидаемого пика действия безусловно принятого препарата. Такую ситуацию называют лабораторной резистентностью к антитромбоцитарному агенту. В лекциях на предшествующих конгрессах я уже освещал проблему резистентности, здесь остановлюсь на некоторых обсуждаемых в последнее время возможных её причинах.

Прежде всего, приведу определения резистентности, содержащиеся в документе «Межиндивидуальная вариабельность в реакции на антитромбоцитарные лекарства», который подготовлен Рабочей группой по резистентности к антитромбоцитарным лекарствам, созданной Секцией по сердечно-сосудистым вмешательствам Польского общества сердца [1]. Эти определения признаны и Рабочей группой по тромбозу Европейского кардиологического общества (ЕКО) [1].

«Клиническая резистентность к антитромбоцитарным лекарствам, принимаемым внутрь, имеет место, если у пациента в то время, когда он принимает антитромбоцитарное средство, происходит сердечно-сосудистое событие».

«Лабораторная резистентность к антитромбоцитарным лекарствам, принимаемым внутрь, имеет место, если реактивность тромбоцитов *in vivo* недостаточно (*not properly*) заблокирована, несмотря на использование антитромбоцитарных лекарств».

Определённая слабость такого определения лабораторной резистентности заключается в неоднозначной трактовке понятия «недостаточно (*not properly*) заблокирована», отражающей отсутствие стандартных общепризнанных методов оценки реактивности тромбоцитов и соответствующих установленных пороговых величин. Последнее, очевидно, и явилось основанием для отношения к практической значимости лабораторного выявления резистентности, сформулированного в Руководстве ЕКО 2007 г. по лечению ОКС без подъёмов сегмента ST (БП ST): «Рутинная оценка ингибирования агрегации тромбоцитов у больных, получающих терапию аспирином или клопидогрелем или ими вместе, не рекомендована (Ib-C)» [2].

Тем не менее, неоднократно выполнялись попытки выяснения связи реакции тромбоцитов на антитромбоцитарные средства (здесь я в основном буду приводить данные о клопидогреле), оцениваемой по результатам того или иного лабораторного теста, с возникновением неблагоприятных событий при последующем лечении различной длительности.

Данные значительной части этих исследований были суммированы в мета-анализе, выполненном *Snoer J. D. и соавт.* (2007 г.) [3]. Обобщены сведения 25 испытаний, включавших 3688 пациентов. Частота лабораторной резистентности к клопидогрелу оказалась очень высокой — 21 % (95 % доверительный интервал [ДИ] 17–25 %). Относительный риск основных коронарных событий (ОР) (обычно это инфаркт миокарда [ИМ] и смерть от КБС) также был очень высоким — 8,0 (95 % ДИ 3,4–19,0). Однако к данной цифре следует относиться с большой осторожностью в связи с серьёзными ограничениями, которые необходимо учитывать при интерпретации результата этого мета-анализа (*Michelson A. D.*, 2009 г.) [4]. В каждом из исследований число нежелательных явлений было очень небольшим, а использованные определения резистентности — неоднородными. Вполне вероятно серьёзное искажение реальной ситуации за счёт публикации результатов работ с положительным (искомым) результатом (*publication bias*). Как правило, в исследованиях не исключалась такая причина резистентности,

как неприверженность к лечению — некомплаентность (*non-compliance*).

Очевидно, эти замечания *Michelson A. D.* могут быть отнесены и к только что опубликованному мета-анализу *Combes C. и соавт.* проспективных исследований больных, лечившихся клопидогрелем, у которых была выполнена оценка функции тромбоцитов методом трансмиссионной агрегатометрии [5]. Включены 15 исследований, в которых участвовало 3960 пациентов и 25 % из них считались «не реагирующими» на клопидогрел (*clopidogrel nonresponders*). ОР повторных ишемических событий у не реагирующих по сравнению с реагирующими на клопидогрел был равен 3,5 ($p < 0,0001$).

Результаты исследований были гетерогенными. ОР был ниже в более поздних исследованиях (2,9 после 2007 г. и 6,6 до 2007 г., $p = 0,01$). Гетерогенность результатов имела место в группе исследований, в которых более 10 % пациентов получали ингибиторы гликопротеинов (ГП) IIb/IIIa и отсутствовала в других исследованиях. ОР был достоверно более высоким в исследованиях, в которых использовались более высокие отрезные точки максимальной агрегации на АДФ для отсутствия реакции на клопидогрел ($>65\%$), чем ОР, обнаруженный в исследованиях, в которых использовались более низкие отрезные точки (соответственно, ОР 5,8 и 2,9, $p = 0,03$) [5].

Таким образом, к причинам различий в оценке риска ишемических событий, ассоциируемых с низкой реактивностью на клопидогрел, кроме уже упомянутой неоднородности определения резистентности (т.е. использования разных отрезных точек для выявления не реагирующих на клопидогрел) относится ещё и взаимодействие с ингибиторами ГП IIb/IIIa.

В любом случае существование таких данных (не менее, чем 3-кратное увеличение риска коронарных событий при наличии признаков резистентности к клопидогрелу) в сочетании с неоспариваемым фактом различий реакции разных людей как на антитромбоцитарные агенты вообще, так и конкретно на клопидогрел, явилось стимулом к исследованию причин недостаточной реакции тромбоцитов на проводимую специфическую терапию, в частности на тиаенопиридины.

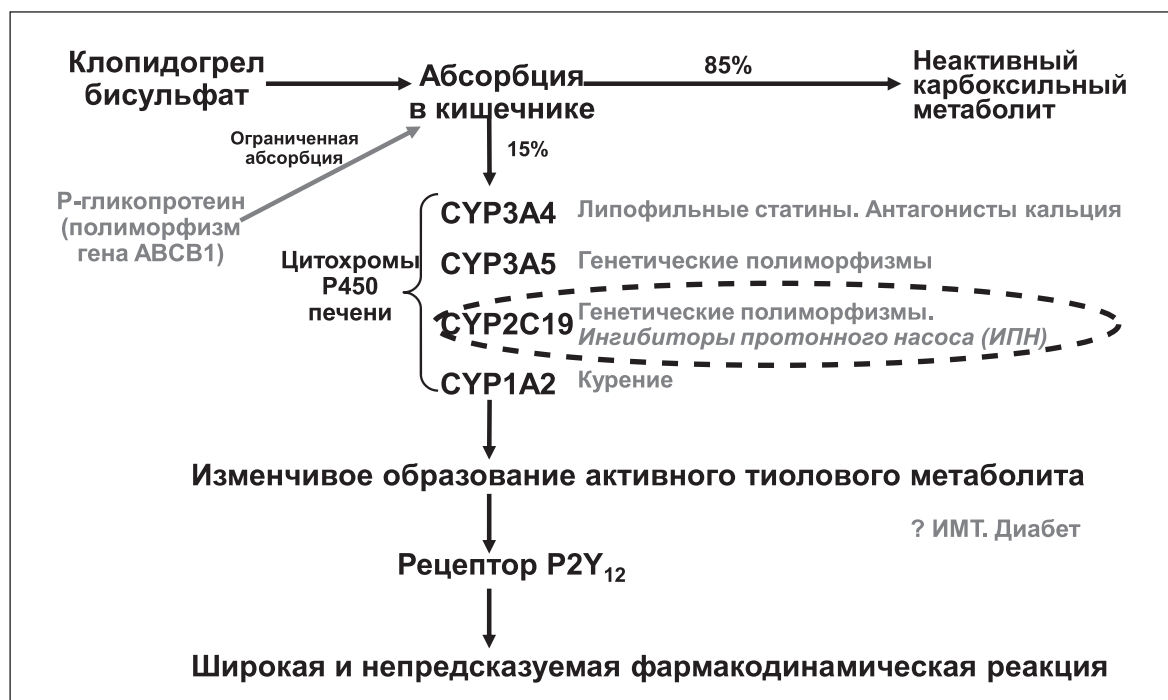


Рис. 1. Метаболизм клопидогрела*

Примечание. ИПН — ингибиторы протонного насоса; ИМТ — индекс массы тела; * — по Gurbel P.A., ACC 2009 по Kurihara et al. Drug Metab Rev, 2005, Gurbel et al. J Inv Cardiol, 2009

Среди этих причин, очевидно, наибольшее значение имеют некоторые генетические факторы и лекарственные средства, одновременно принимаемые больным. Причём обе причины обусловлены особенностями действия клопидогрела, не являющегося активным средством и требующего для осуществления ожидаемого специфического эффекта довольно сложного преобразования в организме человека (рис. 1 и 2).

Генетические факторы, связанные с реакцией тромбоцитов на клопидогрел. Генотипы CYP2C19

Клопидогрел является *пролекарством*, которое требует окисления ферментами цитохрома Р-450 (CYP) для образования активного метаболита.

На рис. 1 и 2 представлен путь от кишечника, в который попадает клопидогрел, до окончательного этапа его действия — инактивации рецептора тромбоцитов к фибриногену [гликопротеина [ГП]

IIb/IIIa). На рисунках показаны также факторы, способные влиять на абсорбцию клопидогрела, последующее его преобразование, и состояние рецепторов тромбоцитов, действие на которые обуславливает целевой эффект клопидогрела — угнетение агрегации тромбоцитов [6].

На всасывание клопидогрела в кишечнике влияет Р-ГП, кодируемый геном *ABCB1*. Затем большая часть (~85%) всосавшегося клопидогрела превращается повсеместно существующими эстеразами в неактивный метаболит. Меньшая его часть в печени под действием ферментов системы CYP трансформируется в активный метаболит. Активный метаболит клопидогрела необратимо блокирует рецептор к АДФ (кодируемый геном *P2RY12*). Это в свою очередь сопровождается инактивацией рецептора к фибриногену (ГПIIb/IIIa), который кодируется геном *ITGB3*.

Основным фактором, обуславливающим конечный эффект принятой дозы клопидогрела, является окисление пролекарства в активный

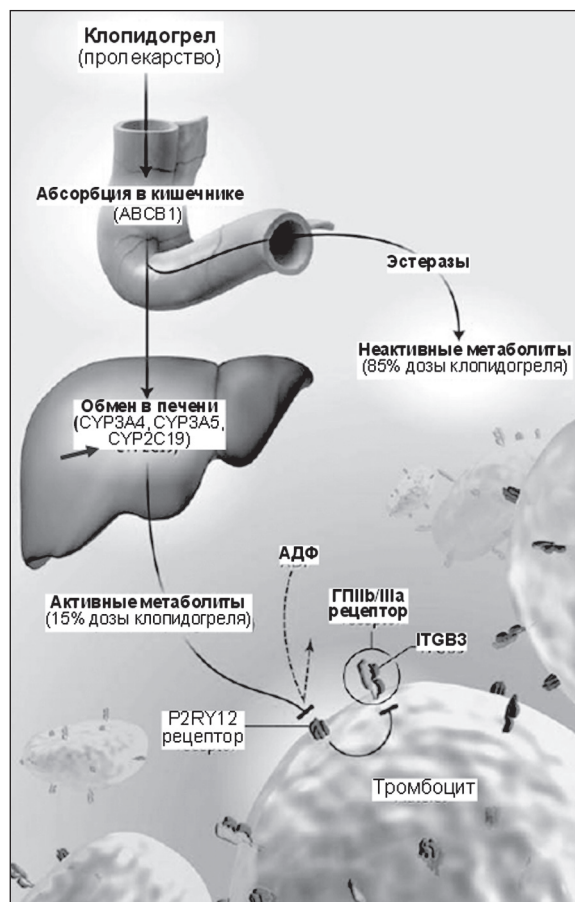


Рис. 2. Роли протеинов с известными генетическими полиморфизмами в активности клопидогреля [6]

метаболизмом ферментами системы CYP. Гены, кодирующие ферменты CYP, полиморфны, причём часто встречаются аллели, кодирующие образование ферментов со сниженной или отсутствующей функцией.

В генах, кодирующих изоформы CYP, которые участвуют в активировании клопидогреля, обнаружено несколько функциональных полиморфизмов (3A4/5, 2C19, 2B6, и 1A2). Проведены фармакогенетические исследования связи между функциональными вариантами этих генов и антиагрегатным эффектом клопидогреля (его влиянием на агрегацию тромбоцитов). Эти исследования, в частности выполненное Hulot J.-S.

и соавт. (2006 г.), показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрель у здоровых людей, является CYP2C19 (CYP-450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19) [7].

Варианты CYP2C19, связанные со сниженной функцией фермента

Существуют довольно часто встречающиеся варианты этого гена, кодирующие образование фермента со сниженной или отсутствующей функцией (*loss of function polymorphisms* или *alleles*). Полиморфизм, способствующий утрате функции фермента, обозначается как CYP2C19*2, тогда как обычный, или wild-type, полиморфизм обозначается как CYP2C19*1. Генотип, кодирующий образование функционального фермента, — гомозигота дикого типа (wild-type) CYP2C19 (*1/*1); генотипы, кодирующие образование ферментов со сниженной или отсутствующей функцией, — гетерозиготы CYP2C19*2 (*1/*2) и гомозиготы CYP2C19*2 (*2/*2) [7].

На протяжении последних 1,5 лет опубликованы данные нескольких исследований, в которых изучалась связь способствующего утрате функции полиморфизма CYP2C19*2 (обозначаемого также как 681G>A) с различными клиническими результатами применения клопидогреля. Наиболее важные из них приводятся ниже.

Trenk D. и соавт. (2008 г.) исследовали, связан ли ведущий к утрате функции полиморфизм CYP2C19*2 с высокой (>14%) остаточной агрегацией тромбоцитов (ОАТ) во время приёма клопидогреля, и влияет ли высокая ОАТ на клопидогрель на клинический исход после электрокатетерной имплантации коронарного стента [8].

В исследование было включено 797 последовательных больных, подвергнутых чрезкожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Наблюдение за этими больными продолжалось 1 год. ОАТ, индуцированную АДФ (5 мкмоль/л), измеряли после нагрузочной дозы 600 мг и после первой поддерживающей дозы клопидогреля 75 мг перед выпиской. Генотип CYP2C19 анализировался полимеразной цепной реакцией в реальном масштабе времени.

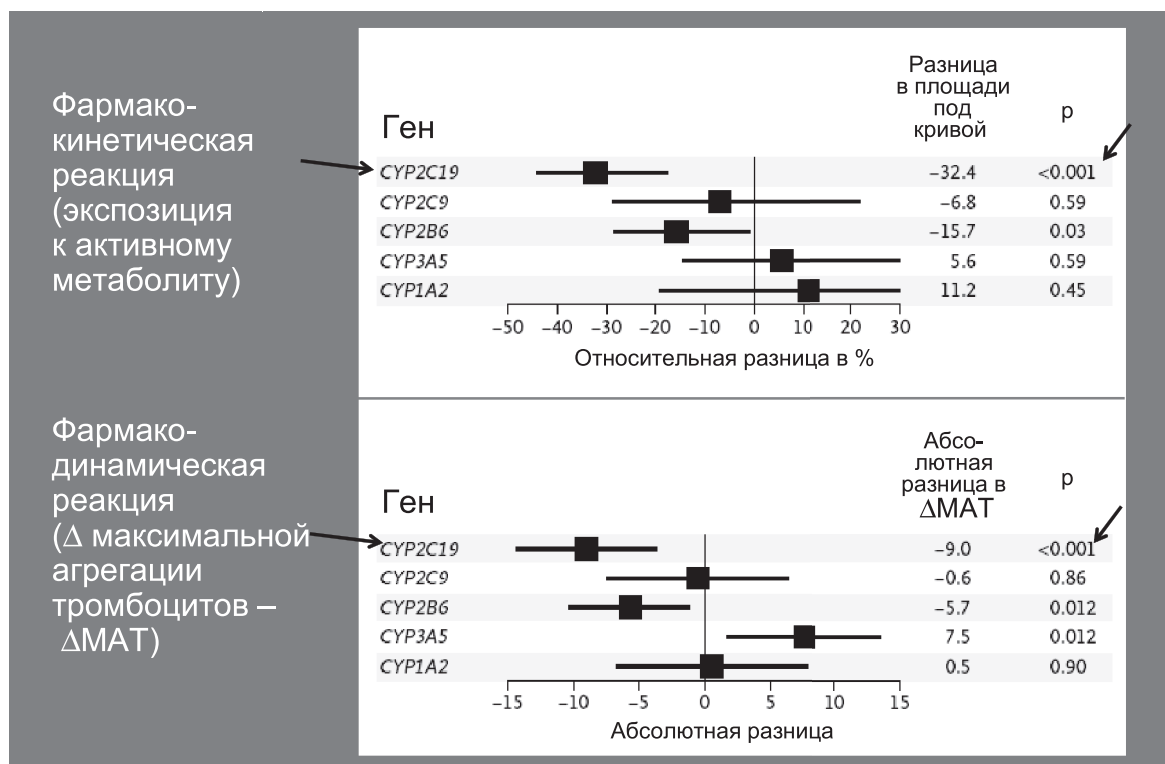


Рис. 3. Эффекты, ассоциируемые с носительством хотя бы одной аллели, способствующей уменьшению функции фермента [9]

Среди включённых больных 552 (69,3 %) были гомозиготами дикого типа по *CYP2C19* (*1/*1), а 245 (30,7 %) — носителями, по крайней мере, одной аллели *2, связанной с утратой функции фермента. В исходном состоянии достоверных различий между генотипами по ОАТ не выявлено. Но на клопидогреле у носителей аллели *2 ОАТ была достоверно ($p < 0,001$) более высокой по сравнению с неносителями этого полиморфизма — соответственно 23 % [межквартильный интервал (МКИ) 8–38 %] и 11 % (МКИ 3–28 %) после нагрузочной дозы и 11 % (МКИ 5–22 %) и 7 % (МКИ 3–14 %) перед выпиской.

Между носителями аллели *2 и гомозиготами дикого типа обнаружена достоверная ($p < 0,001$) разница по доле больных с уровнем ОАТ > 14 % как после нагрузочной дозы (62,4 vs. 43,4 %), так и перед выпиской (41,3 vs. 22,5 %). ОАТ > 14 % перед выпиской была сопряжена с 3-кратным увеличе-

нием (95 % ДИ 1,46,8, $p = 0,004$) частоты случаев смерти и ИМ за 1 год.

Таким образом, больные-носители, по крайней мере, 1-й аллели *CYP2C19**2 оказались более предрасположенными к высокой реактивности тромбоцитов во время приёма клопидогреля, которая ассоциировалась с плохим клиническим исходом после установки коронарного стента.

Mega J. L. и соавт. (2009 г.) выполнили крупное исследование связи полиморфизмов CYP и реакции на клопидогрель, состоявшее из фармакокинетической/динамической части и анализа данных исследования больных ОКС с клиническими конечными точками [9].

У 162 здоровых людей провели обследование для выявления ассоциации между функциональными генетическими вариантами генов CYP, концентрацией в плазме активного метаболита клопидогреля и ингибированием агрегации тром-

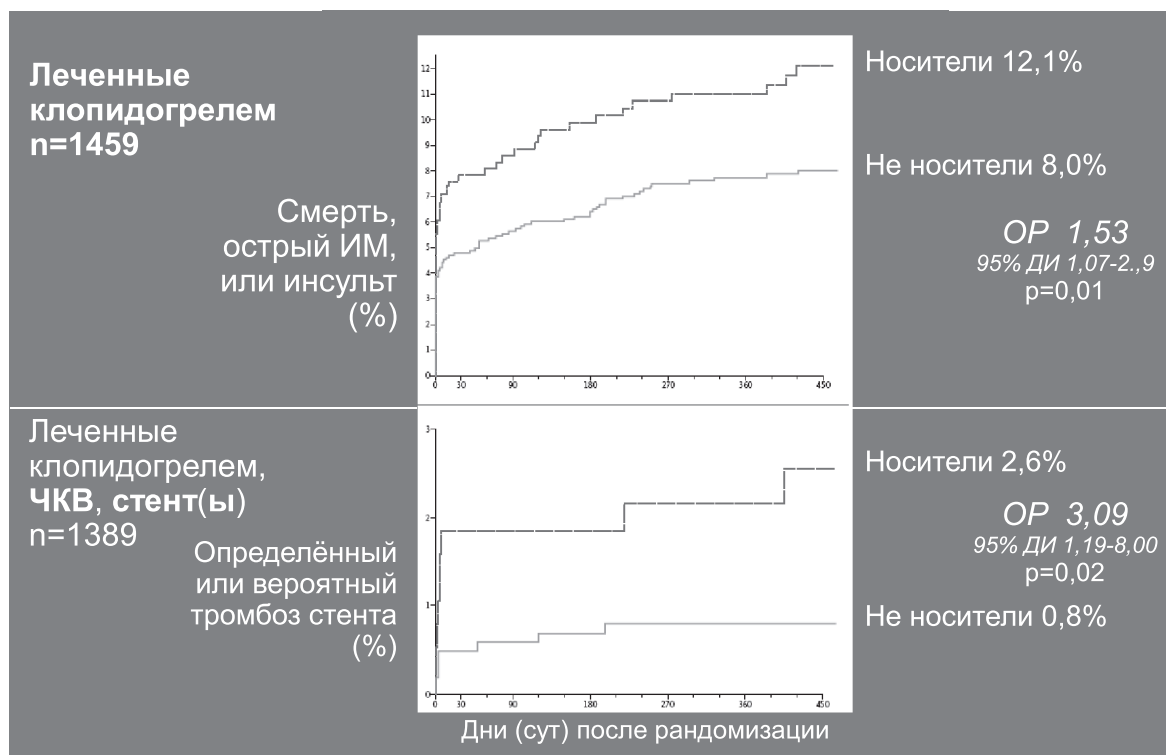


Рис. 4. Статус носительства снижающих функцию аллелей CYP2C19 и первичный исход эффективности или тромбоз стента [9]

боцитов в ответ на клопидогрел. Затем изучили ассоциацию между этими генетическими вариантами и сердечно-сосудистыми исходами в группе из 1477 больных ОКС, которых лечили клопидогрелем в испытании TRITON-TIMI-38.

Среди здоровых людей, принимавших клопидогрел, у носителей, по крайней мере, одной уменьшающей функцию аллели CYP2C19 (примерно 30 % обследованной группы) обнаружено относительное снижение экспозиции плазмы к активному метаболиту клопидогрела на 32,4 % по сравнению с неносителями этой аллели ($p < 0,001$) (рис. 3). У носителей также имело место абсолютное уменьшение максимальной агрегации тромбоцитов в ответ на клопидогрел, которая была на 9 процентных пунктов меньше, чем у неносителей ($p < 0,001$) (рис. 3).

Среди больных, леченных клопидогрелем в испытании TRITON-TIMI-38, у носителей ал-

лели отмечено относительное увеличение на 53 % по сравнению с неносителями составного первичного исхода эффективности — риска смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта (соответственно 12,1 и 8,0 %; отношение рисков [ОР] для носителей 1,53; 95 % ДИ 1,07–2,19; $p = 0,01$), а также увеличение в 3 раза риска тромбоза стента (2,6 и 0,8 %; ОР 3,09; 95 % ДИ 1,19–8,00; $p = 0,02$) (рис. 4).

Таким образом, среди людей, леченных клопидогрелем, носители уменьшающей функцию аллели CYP2C19 имели достоверно более низкие, чем неносители, уровни активного метаболита клопидогрела, уменьшенное ингибирование агрегации тромбоцитов и более высокую частоту основных нежелательных сердечно-сосудистых событий, включая тромбоз стентов.

Collet J.-P. и соавт. (2009 г.) оценили, оказывает ли влияние полиморфизм CYP2C19*2 на отда-

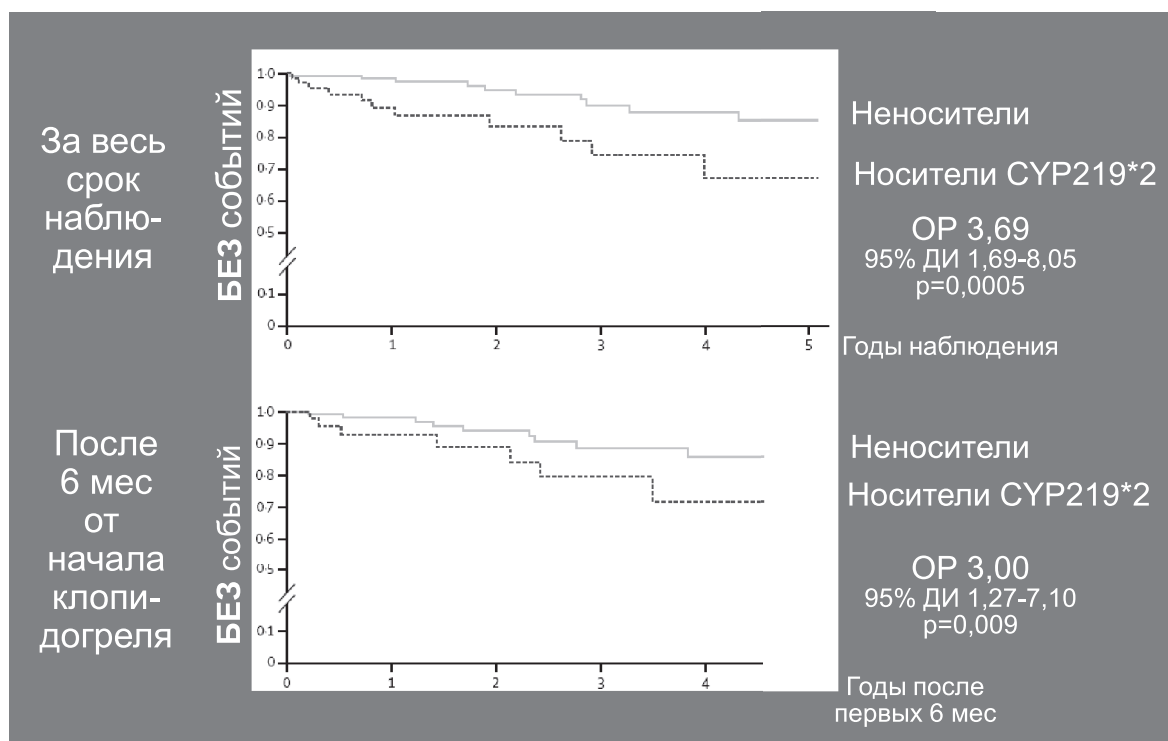


Рис. 5. Кривые Каплана-Мейера для частот первого сердечно-сосудистого события (смерть, нефатальный ИМ, срочная реваскуляризация) [10]

лётный прогноз больных, получающих длительное лечение клопидогрелем [10]. Молодых (в возрасте менее 45 лет) пациентов (всего 259 человек), перенёвших ИМ и подвергнутых лечению клопидогрелем, по крайней мере, в течение 1 мес., включили в многоцентровый регистр и выполнили определение носительства *CYP2C19*2*. Первичная конечная точка была составной и включала смерти, ИМ и срочные неотложные коронарные реваскуляризации, произошедшие во время приёма клопидогреля (экспозиции к клопидогрелу). Учёт событий осуществлялся каждые 6 мес. Ключевой вторичной конечной точкой был тромбоз стента, подтверждённый ангиографией.

Медиана длительности (времени) экспозиции к клопидогрелу составляла 1,07 года (МКИ 0,28–3,0). Исходные характеристики были сбалансированными между носителями (гетерозиготы *1/*2, n = 64; гомозиготы *2/*2, n = 9) и неносителями (n = 186) варианта *CYP2C19*2*. Первичная конечная точка у носителей наступала чаще

по сравнению с неносителями (соответственно 15 и 11 событий; ОР 3,69, 95% ДИ 1,69–8,05, p = 0,0005), так же как и тромбоз стента (8 и 4 события; ОР 6,02, 95% ДИ 1,81–20,04, p = 0,0009) (рис. 5).

Неблагоприятное действие генетического варианта *CYP2C19*2* проявлялось от 6 мес. после начала приёма клопидогреля до конца наблюдения (ОР 3,00, 95% ДИ 1,27–7,10, p = 0,009). При многофакторном анализе генетический вариант *CYP2C19*2* оказался единственным независимым предиктором сердечно-сосудистых событий (ОР 4,04, 95% ДИ 1,81–9,02, p = 0,0006).

Таким образом, по мнению авторов, генетический вариант *CYP2C19*2* является основным детерминантом прогноза у молодых больных, получающих лечение клопидогрелем после ИМ [10].

В условиях преимущественно инвазивного лечения КБС, в котором преобладает ЧКВ со стентированием, особое практическое значение приобретает всё, что связано с риском тромбоза имплантированных стентов.

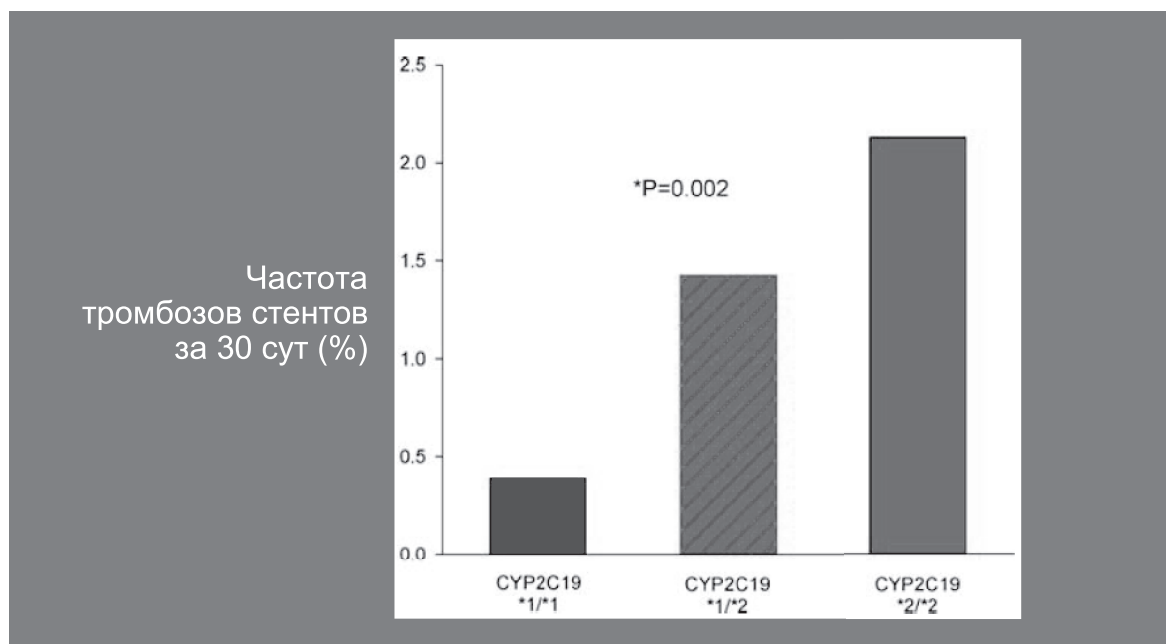


Рис. 6. Полиморфизм CYP2C19*2, способствующий утрате функции (loss of function), и тромбоз стента после чрескожного коронарного вмешательства [11]

Sibbing D. и соавт. (2009 г.) выполнили исследование на большом клиническом материале, чтобы выяснить, имеют ли пациенты-носители мутантной аллели CYP2C19*2 более высокий риск тромбоза стента после ЧКВ по сравнению с носителями гомозиготной аллели дикого типа CYP2C19*1 [11]. Исследуемая группа (популяция) включала 2485 последовательных пациентов, подвергнутых имплантации стентов после предварительного приёма 600 мг клопидогрела. Генотипы были определены с помощью метода TaqMan assay.

Первичной конечной точкой исследования было возникновение определённого (подтверждённого) тромбоза стента в пределах 30 дней после ЧКВ. Среди включённых пациентов 1805 (73 %) являлись CYP2C19-гомозиготами по дикому типу CYP2C19 (*1/*1) и 680 (27 %) — носителями, по крайней мере, одной аллели *2 (*1/*2 или *2/*2).

Кумулятивная 30-дневная частота возникновения тромбоза стента среди носителей аллели CYP2C19*2 (*1/*2 или *2/*2) была достоверно выше по сравнению с CYP2C19-гомозиготами дикого типа (*1/*1): 10 больных (1,5 %) среди носителей аллели CYP2C19*2 против 7 (0,4 %) среди

CYP2C19-гомозигот дикого типа (*1/*1) (ОР 3,81, 95 % ДИ 1,45–10,02, $p = 0,007$; $p = 0,006$ после поправки на другие переменные, способные оказать влияние на результат).

Риск тромбоза стента был наибольшим (2,1 %) среди больных с генотипом CYP2C19 *2/*2 ($p = 0,002$) (рис. 6).

Таким образом, носительство CYP2C19*2 достоверно ассоциировалось с повышенным риском тромбоза стента после его имплантации в коронарные артерии.

Giusti B. и соавт. (2009 г.) также изучили связь полиморфизма CYP2C19*2 с возникновением тромбоза стента за 6 мес. наблюдения у включённых в испытание RECLOSE пациентов, подвергнутых ЧКВ с имплантацией выделяющих лекарства стентов и получавших двойную антитромбоцитарную терапию [12]. Другая конечная точка этого испытания была составной и включала тромбоз стента и «сердечную смерть».

На наличие полиморфизма CYP2C19*2 и остаточной реактивности тромбоцитов (с использованием индуцированной 10 ммоль АДФ агрегации тромбоцитов) были обследованы 772 пациента.

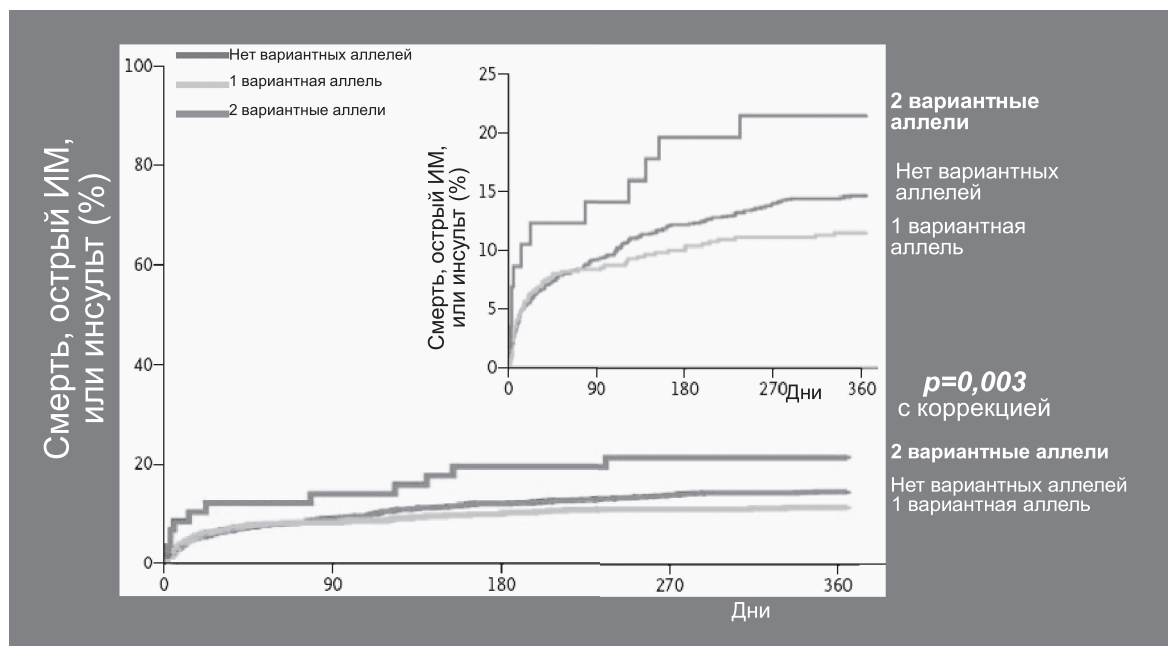


Рис. 7. Смерть от всех причин, нефатальный ИМ или инсульт и число аллелей с утратой функции CYP2C19 [6]

Доля носителей редкой аллели оказалась более высокой среди больных с тромбозом стента и среди тех, у кого за время наблюдения развился тромбоз стента и кто умер от сердечных причин (т.е. у кого наступили события составной конечной точки) (соответственно 54,1 и 31,3 %, $p = 0,025$; 51,7 и 31,2 %, $p = 0,020$).

Был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ связи с тромбозом стента или суммой случаев тромбоза стента и сердечной смерти в качестве зависимых переменных и полиморфизма CYP2C19*2, остаточной реактивности тромбоцитов на АДФ и дополнительных, ранее выявленных клинических и процедурных факторов риска тромбоза стента в качестве независимых величин. Независимыми факторами, связанными с тромбозом стента и суммой случаев тромбоза стента и сердечной смерти, оказались аллель CYP2C19*2 (для тромбоза стента отношение шансов [ОШ] 3,43, 95 % ДИ 1,01–12,78, $p = 0,047$; для тромбоза стента и сердечной смерти ОШ 2,70, 95 % ДИ 1,00–8,42, $p = 0,049$) и остаточная реактивность тромбоцитов на АДФ (для тромбоза

стента ОШ 3,08, 95 % ДИ 1,23–7,72, $p = 0,016$; для тромбоза стента и сердечной смерти ОШ 2,90, 95 % ДИ 1,08–12,98, $p = 0,019$).

Лица с одновременным наличием аллели CYP2C19*2 и остаточной реактивности тромбоцитов при тестировании с АДФ имели высокий риск как тромбоза стента, так и тромбоза стента или сердечной смерти (соответственно ОШ 5,79, 95 % ДИ 1,04–39,01, $p = 0,033$ и ОШ 11,45, 95 % ДИ 1,84–71,27, $p = 0,009$). Таким образом, аллель CYP2C19*2 ассоциировалась как с возникновением тромбоза стента, так и тромбоза стента и сердечной смерти у больных высокого риска с заболеванием сосудов, получающих двойное антитромбоцитарное лечение. Авторы предположили, что эти результаты смогут оказать влияние на формулирование будущих стратегий антиагрегантной терапии, основанных на данных фармакогенетики [12].

Simon T. и соавт. (2009 г.) в крупном исследовании «Генетические детерминанты ответа на клопидогрел и сердечно-сосудистые события» изучили возможные связи с риском неблагоприят-

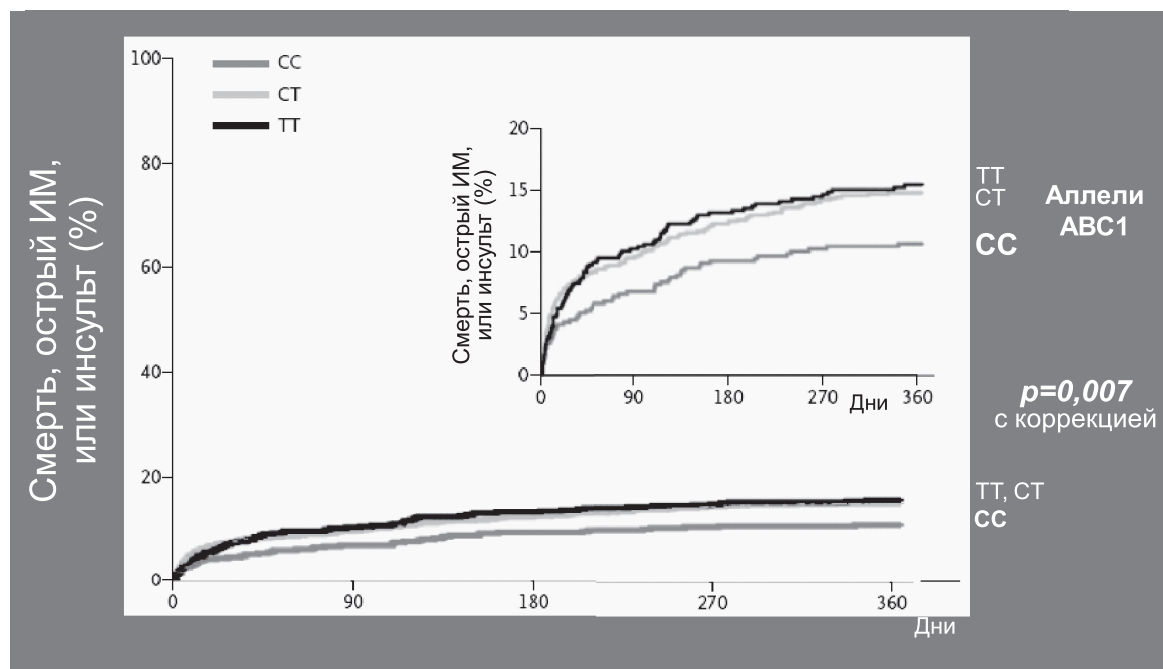


Рис. 8. Смерть от всех причин, нефатальный ИМ или инсульт в зависимости от типа аллелей ABCB1 C3435T [6]

ятных клинических событий не только вариантов гена *CYP2C19*, но одновременно и других генов, кодирующих ряд ключевых участников процесса реализации эффекта клопидогрела [6].

Объектом исследования послужили 2208 больных острым ИМ, включённых в общенациональный Французский регистр и получивших терапию клопидогрелем. Оценивали отношение аллельных вариантов генов, модулирующих абсорбцию клопидогрела (*ABCB1*), его метаболическую активацию (*CYP3A5* и *CYP2C19*) и биологическую активность (*P2RY12* и *ITGB3*), к риску смерти от любой причины, нефатального инсульта или ИМ на протяжении 1 года наблюдения.

Во время периода наблюдения умерли 225 больных, нефатальные ИМ или инсульт имели место у 94 пациентов. Ни один из отобранных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP's) в генах *CYP3A5*, *P2RY12* или *ITGB3* не был сопряжен с неблагоприятным исходом. Пациенты с двумя вариантными аллелями гена *ABCB1* (ТТ в нуклеотиде 3435) имели более высокую частоту сердечно-сосудистых событий за 1 год, чем пациенты с ди-

ким типом генотипа *ABCB1* (СС в нуклеотиде 3435) (соответственно 15,5 и 10,7%; скорректированное ОР 1,72; 95 % ДИ 1,20–2,47) (рис. 7).

У пациентов-носителей любых 2-х аллелей, связанных с потерей функции *CYP2C19* (*2, *3, *4 или *5), частота событий была большей, чем у пациентов, не имевших ни одной такой аллели (соответственно 21,5 и 13,3%; скорректированное ОР 1,98; 95 % ДИ 1,10–3,58).

Среди 1535 больных, подвергнутых ЧКВ, у имевших 2 аллели, связанные с потерей функции *CYP2C19*, частота сердечно-сосудистых событий была в 3,58 раза выше, чем у неимевших ни одной такой аллели (95 % ДИ 1,71–7,51).

Таким образом, среди пациентов с острым ИМ, получавших клопидогрел, частота последующих сердечно-сосудистых событий у носителей аллелей *CYP2C19*, обуславливающих потерю функции, была значимо большей, чем у носителей этих аллелей. Эффект был особенно заметным у пациентов, подвергнутых ЧКВ.

То, что у больных с генотипами *ABCB1* ТТ и СТ исходы были хуже, чем с генотипом СС, со-

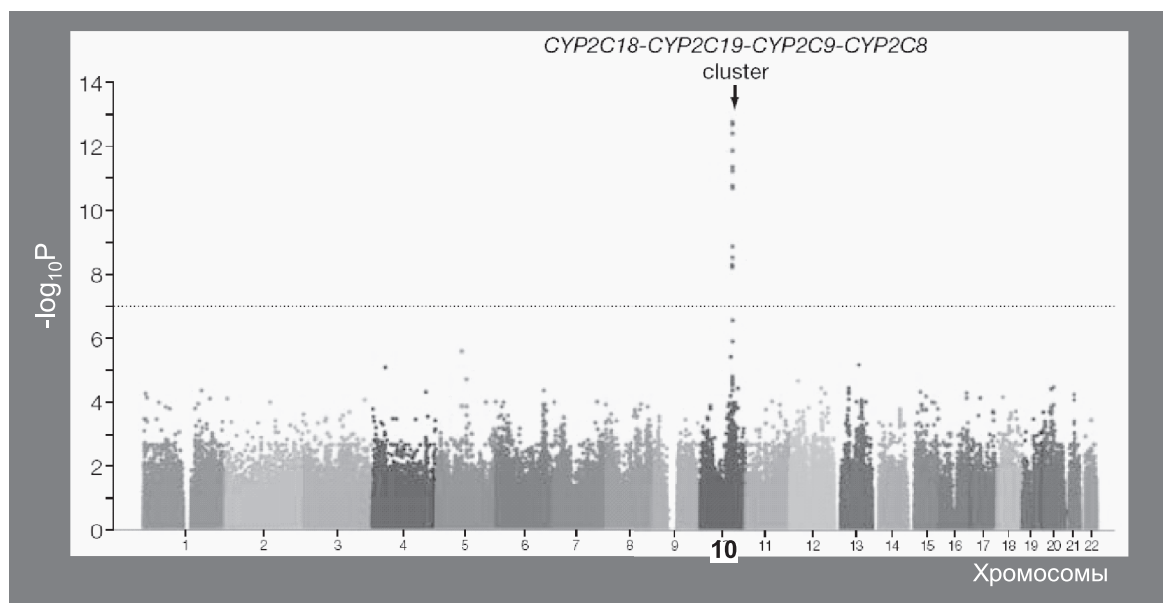


Рис. 9. PAPI: всегеномное исследование ассоциаций с реакцией АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогрел [13]

ответствовало продемонстрированному ранее факту снижения концентрации клопидогрела и его активного метаболита в плазме крови у носителей генотипа ТТ (рис. 8). Но полиморфизмы *ABCB1* у больных, подвергнутых ЧКВ, не были независимо связаны с изучавшимися неблагоприятными событиями. Если результат в отношении аллелей *CYP2C19* воспроизвёл уже имевшиеся указания на их связь с эффектом клопидогрела, данные в отношении гена *ABCB1*, по мнению авторов, нуждаются в подтверждении в других исследованиях [5]. Кроме того, важным результатом явилось и то, что не было обнаружено подобной связи с клиническими событиями полиморфизмов ряда других изучавшихся генов.

Результаты всегеномного поиска ассоциаций реакции АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогрел

Связь между генотипом *CYP2C19**2 и реакцией тромбоцитов на клопидогрел была обнаружена в исследованиях, так называемых генов-кандидатов. Выбор этих генов осуществлялся на основании каких-то биологических

предпосылок, в частности знания роли определённых ферментов CYP в образовании активного метаболита клопидогрела. В последние годы стал возможен другой подход — общегеномный анализ ассоциаций. При этом подходе сопоставляются геномы людей, имеющих и не имеющих какой-то признак (например, со слабой реакцией на клопидогрел). Без какой-либо предшествующей гипотезы осуществляется поиск статистических связей между отдельными компонентами усреднённых геномов групп людей с целевым для анализа признаком и без него (т.е. контрольной группы). Таким образом, возможно выявить совершенно новые гены-кандидаты или независимо подтвердить значение старых.

Чтобы идентифицировать гены, ассоциируемые с различной реакцией на клопидогрел, в исследовании Фармакогеномика антитромбоцитарных вмешательств (Pharmacogenomics of Antiplatelet Intervention — PAPI) выполнили всегеномный поиск (исследование) ассоциаций (genome-wide association study) реакции АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогрел в довольно замкнутой, гомогенной популяции амишей [13]. Амиши (Amish) — это

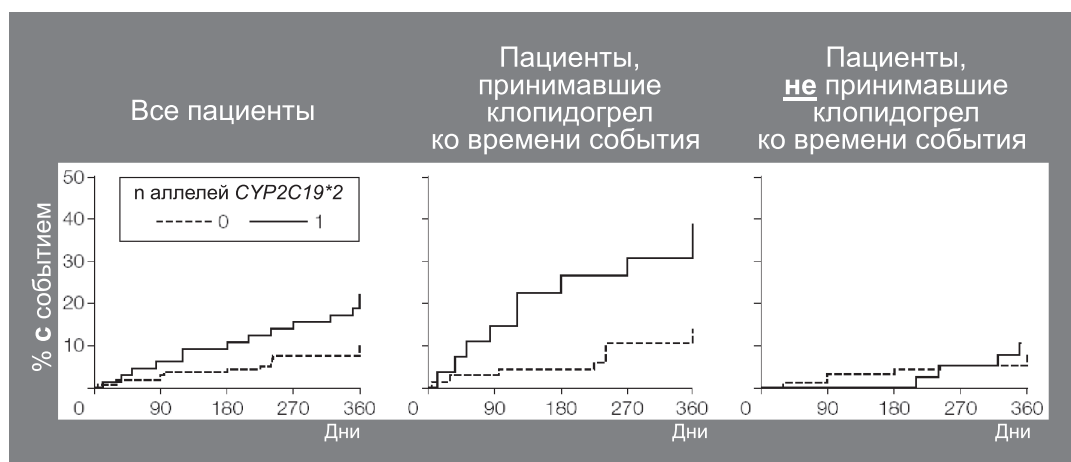


Рис. 10. События (ИМ, тромбоз стента, реваскуляризация целевого сосуда, госпитализация из-за коронарной ишемии, сердечно-сосудистая смерть) в течение 1 года у больных, леченных клопидогрелом после ЧКВ, в зависимости от генотипа *CYP2C19*2* [13]

американские меннониты, члены консервативной христианской секты, в которой минимально действие таких факторов, как использование медикаментов и различия в образе жизни.

У 429 здоровых представителей сообщества амишей применили клопидогрел (300 мг нагрузочная доза и 75 мг/сут. в течение 6 дней). До этого и в конце приёма клопидогрела измерили реакцию тромбоцитов с использованием агрегометрии *ex vivo*. Затем выполнили общегеномное исследование ассоциаций с последующим генотипированием варианта *CYP2C19*2* (или rs4244285).

Кроме того, было изучено соотношение между генотипом *CYP2C19*2*, функциональным состоянием тромбоцитов и сердечно-сосудистыми исходами в независимой выборке из 227 больных, подвергнутых ЧКВ в госпитале Синайской Горы в Балтиморе (США).

В общегеномном анализе обнаружены указания на то, что с реакцией на клопидогрел связан крупный локус на хромосоме 10q24. Этот локус охватывает кластер генов *CYP2C18–CYP2C19–CYP2C9–CYP2C8* (рис. 9). Биологическое обоснование существует для ассоциации с *CYP2C19*, так как этот фермент является ключевым активатором антитромбоцитарной функции клопидогрела. Поэтому, очевидно, именно вариант с утратой

функции *CYP2C19*2* ответственен за ассоциацию с реакцией на клопидогрел выделенного при общегеномном анализе кластера генов. Авторы считают, что с генотипом *CYP2C19*2* может быть связано примерно 12 % изменчивости реакции на клопидогрел. Добавление таких факторов как возраст, ИМТ и уровни липидов в целом способно объяснить примерно 22 % этой изменчивости.

Взаимоотношение между генотипом *CYP2C19*2* и агрегацией тромбоцитов было воспроизведено на леченных клопидогрелом больных, подвергавшихся ЧКВ ($p = 0,02$). Кроме того, у больных с вариантом *CYP2C19*2* вероятность возникновения сердечно-сосудистого события или смерти в течение 1 года наблюдения была большей по сравнению с больными с другими вариантами *CYP2C19* (соответственно 20,9 и 10,0 %, ОР 2,42, 95 % ДИ 1,18–4,99; $p = 0,02$) (рис. 10).

Мета-анализ исследований ассоциаций между аллелями *CYP2C19* и результатами применения клопидогрела

Mega J. L. и соавт. выполнили мета-анализ исследований, в которых оценивалась ассоциация между снижающими функцию аллелями *CYP2C19* (преимущественно *2) и результатами наблюде-

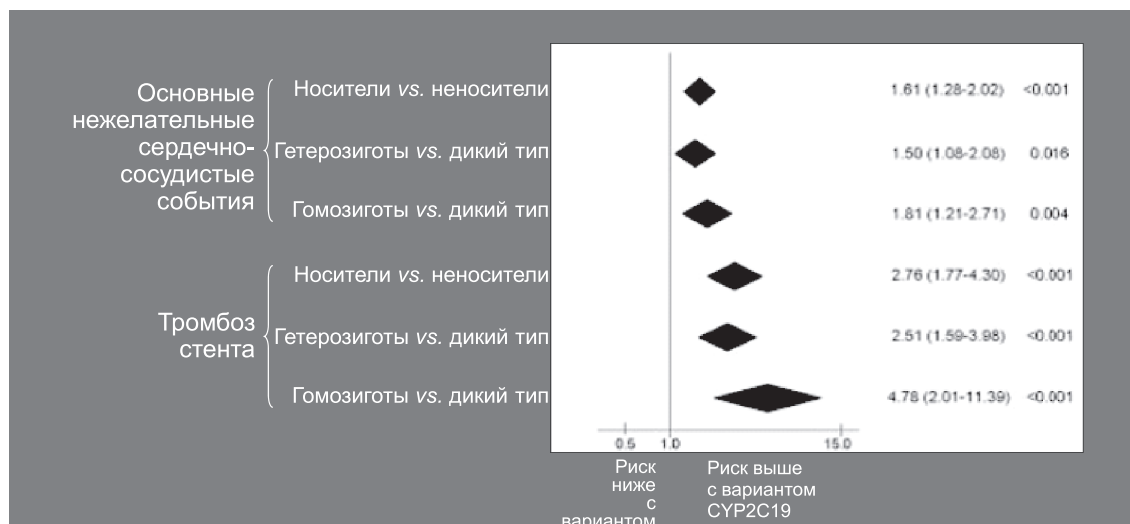


Рис. 11. Генетический вариант CYP2C19 и клинические исходы при применении клопидогрела: мета-анализ [14]

ния леченных клопидогрелем больных [14]. В девяти включённых исследованиях 91 % пациентов подвергнуты ЧКВ, у 65 % был острый коронарный синдром. В процессе наблюдения у 9684 человек регистрировали основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, у 5772 — тромбоз стентов.

Из 9684 человек 71,5 % были носителями дикого типа, а 28,5 % — носителями аллелей, снижающих функцию фермента (26,3 % гетерозиготными, а 2,2 % гомозиготными). Носители аллелей, сопряжённых со сниженной функцией, по сравнению с неносителями этих аллелей имели достоверно больший риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,61), причём повышение риска было очевидным как у гетерозигот (ОР 1,50), так и у гомозигот (ОР 1,81) (рис. 9). Более того, у носителей был в 2,76 раза более высоким риск тромбоза стентов (в 2,51 раза — у гетерозигот, и в 4,78 раза — у гомозигот).

Носители сопряжённой со сниженной функцией фермента аллели CYP2C19 имели более чем 50 % повышение риска нежелательных сердечно-сосудистых событий и почти трёхкратное повышение риска тромбоза стента во время лечения клопидогрелем. Повышение риска про-

являлось у пациентов, как гетерозиготных, так и гомозиготных по аллели CYP2C19, сопряжённой с уменьшенной функцией. Данные мета-анализа показали, что генетическое тестирование позволило выявить значительное количество пациентов (до 30 % от общего числа), которых клопидогрел очевидно недостаточно защищает от повторных ишемических событий.

Возможные практические выводы из генетических исследований

В настоящее время уже возникает вопрос: «Имеет ли обнаруженная и явно воспроизводимая ассоциация между CYP2C19*2 и действием клопидогрела какое-то практическое значение?». Например, возможно, пациенты с генотипом CYP2C19*2 могут получить большую пользу от существенно более высокой дозы клопидогрела или от антитромбоцитарного режима, не включающего клопидогрел, такого как применение тиагребелора III поколения прасугрела или тикагрелора (об эффективности последнего см. ниже). Авторы только что представленного исследования считают, что для выяснения эффективности терапии, основанной на определении генотипа CYP2C19,

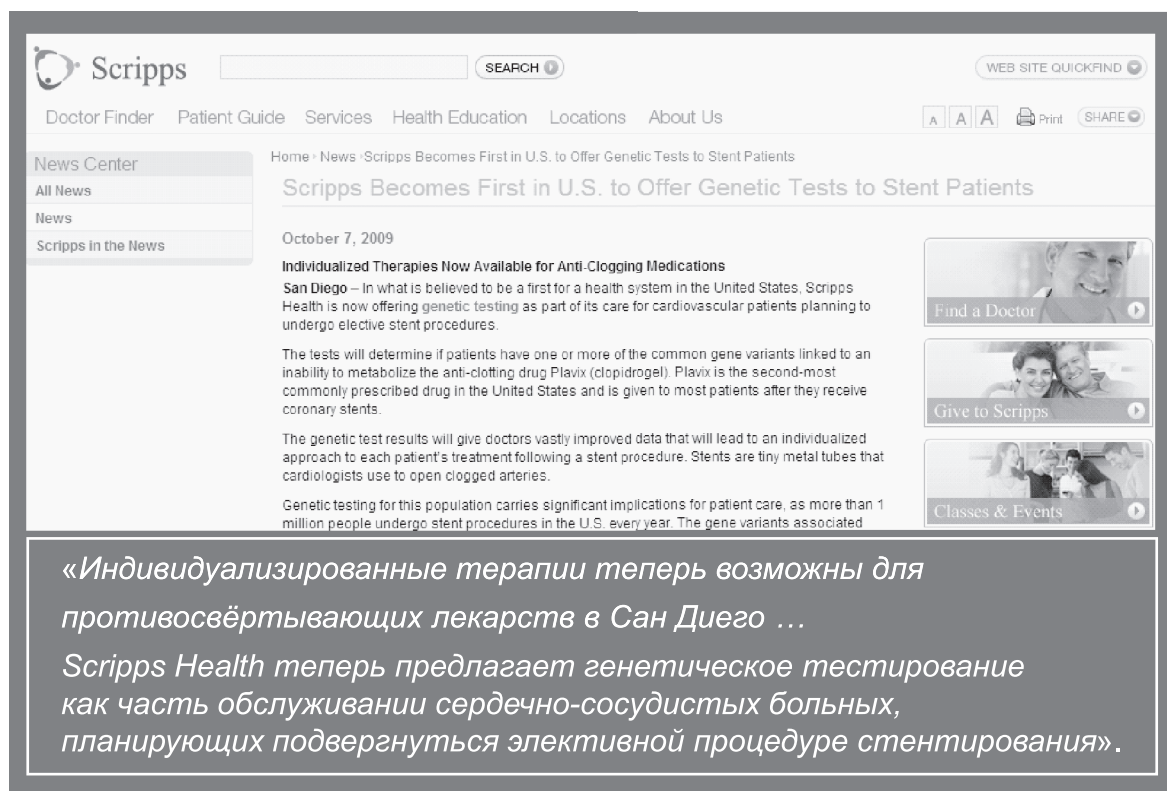


Рис. 12. Клиника Scripps первой в США предлагает генетические тесты больным, подвергаемым стентированию. 7 октября 2009 г.

требуются рандомизированные проспективные клинические исследования [13].

Но существует и другая точка зрения, выраженная известным кардиологом *Topol E.*, сконцентрировавшимся в последнее время на внедрении в клиническую кардиологию новейших достижений генетики: «Повышенный риск пациентов с этим генетическим вариантом бесспорен. Мы не можем просто ничего не делать и оставлять их как сидячих уток. Биология ясна». Однако и он вынужден добавить: «Не ясна только одна вещь — что делать с каждым конкретным пациентом (индивидуальными больными)?». Однако он считает, что соответствующее рандомизированное испытание выполнить сложно, «так как надо учитывать очень многие факторы, такие как риск кровотечений, риск, связанный с коронарной анатомией, функция сердца и другие» [15]. Поэтому уже сейчас возможны практические действия,

которые в частности начали осуществляться в клинике Scripps, где работает *Topol E.* (рис. 12).

Мнение тех, кто рассматривает такие действия как явно преждевременные, выразил *Harrington R.*: «Не считаю, что имеющиеся данные поддерживают широкое тестирование и адаптацию терапии на его основании. Нет достаточных хороших данных о втором шаге, т.е. о выборе антитромбоцитарной терапии на основании генетического теста» [15].

Оценка ассоциации вариантов CYP2C19 с результатами лечения клопидогрелем в плацебо контролируемом испытании

Возражения использования тестирования на наличие варианта CYP2C19*2 отчасти основаны на сведениях о связи данных генотипирования

Таблица 1

CHARISMA Genomics. Отношения рисков (ОР) в модели Кокса в зависимости от группы лечения [17]

Эффект	<i>p</i>	ОР	95 % ДИ для ОР
Лечение vs. Плацебо	0,33	1,209	(0,83, 1,77)
<i>Влияние генотипа в группе плацебо</i>			
*2/WT vs. WT/WT	0,54	0,852	(0,51, 1,42)
*2/*2 vs. WT/WT	0,19	1,852	(0,74, 4,65)
*2/*17 vs. WT/WT	0,47	1,285	(0,65, 2,54)
*17/WT vs. WT/WT	0,052	1,486	(1,00, 2,21)
*17/*17 vs. WT/WT	0,71	0,841	(0,33, 2,11)
<i>Влияние генотипа в группе клопидогреля</i>			
*2/WT vs. WT/WT	0,63	1,112	(0,72, 1,71)
*2/*2 vs. WT/WT	0,022	2,383	(1,14, 5,00)
*2/*17 vs. WT/WT	0,36	1,322	(0,72, 2,42)
*17/WT vs. WT/WT	0,72	0,927	(0,61, 1,40)
*17/*17 vs. WT/WT	0,44	0,696	(0,28, 1,74)

Примечание. WT– wild type — дикий тип

с клиническими исходами в испытании эффективности клопидогреля у стабильных больных с атеросклеротическими заболеваниями сосудов или пациентов с множественными факторами риска — CHARISMA [16, 17]. Это крупное ($n = 15\,603$) испытание эффекта добавления клопидогреля к аспирину. Испытание в целом дало отрицательный результат, хотя *post hoc* и удалось выделить подгруппу («больные с симптоматическим атеротромбозом»), в которой получены указания на возможное благоприятное действие клопидогреля.

В CHARISMA из включённых пациентов 4862 согласились на генотипирование для выявления аллелей *CYP2C19**2, *3, и *17. Важной характеристикой использованного метода генотипирования была хорошая воспроизводимость: у 11 % пациентов он был продублирован и расхождений при этом не обнаружено.

Для выявления эффекта генотипирования применено построение кривых COX времени до события первичной конечной точки. При генетическом анализе учитывались следующие

факторы: основании какого критерия был включён пациент — наличие симптомов, отсутствие симптомов; имели ли место предшествующие использование статинов или блокаторов кальциевых каналов; и курение.

Одна копия снижающей функцию аллели *CYP2C19**2 найдена у 20,14 % участников и у 2,37 % обнаружено две её копии.

Отношение рисков возникновения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в зависимости от группы лечения и наличия *CYP2C19**2 полиморфизма (гетеро- и гомозиготности этому полиморфизму) представлено в табл. 1.

Согласно табл. 1 сочетание *2/*2 сопровождалось повышением риска события первичной конечной точки в группе клопидогреля, но по формулировке докладывавшего результаты CHARISMA Bhatt D. «значительная часть этого увеличения риска сопровождала и применение плацебо (ОР 1,852)» [17].

В целом результаты CHARISMA Genomics были сформулированы следующим образом:

*«Не обнаружено связи между гетерозиготностью по CYP2C19*2 [наличием одной копии этой аллели] и исходами. У небольшого процента гомозигот исходы могли быть худшими, но то же отмечено и в группе плацебо» [17].*

Хотя результат CHARISMA Genomics никак нельзя признать положительным, авторы всё же отметили, что «необходимы дальнейшие проспективные исследования для определения клинической значимости полиморфизмов CYP2C19 до того, как можно будет рекомендовать рутинное тестирование» [17]. Т.е. некоторая перспективность метода не отрицается, но время для рутинного применения явно не пришло.

Вариант CYP2C19, связанный с усиленной функцией фермента

Существует аллельный вариант CYP2C19, обозначаемый как CYP2C19*17, который обуславливает ускоренный и усиленный обмен субстратов фермента, в том числе и клопидогрела [18]. Это может способствовать увеличению образования активного метаболита и, соответственно, повышению реакции на принятую дозу препарата. Потенциально у людей с этим вариантом при применении клопидогрела возможно как увеличение эффективности лечения, так и риска кровотечений.

Влияние CYP2C19*17 на индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов, риск кровотечений и тромбоз стентов у больных, получающих клопидогрел, в связи со стентированием коронарных артерий было недавно изучено Sibbing D. и соавт. (2010 г.) [19]. Популяция их исследования состояла из 1 524 пациентов, подвергнутых ЧКВ после предварительного приёма 600 мг клопидогрела. Генотипы были определены методом TaqMan. АДФ-индуцированная агрегация измерялась анализатором Multiplate. Первичной клинической точкой безопасности была частота возникновения за 30 дней кровотечений, определённых по критериям TIMI), а первичной конечной точкой эффективности была частота тромбозов стентов за 30 дней.

У носителей как гетерозиготной (*wt/*17; n = 546), так и гомозиготной (*17/*17; n = 76) аллелей, были обнаружены достоверно более низкие

значения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с гомозиготами дикого типа (*wt/*wt; n = 902) (соответственно $p = 0,039$ и $p = 0,008$) (рис. 13). Носительство аллели CYP2C19*17 достоверно ассоциировалось с повышенным риском кровотечений. Наиболее высокий риск наблюдался у пациентов, гомозиготных по CYP2C19*17 ($p = 0,01$, тест χ^2 для тенденции).

Многофакторный анализ подтвердил независимую ассоциацию носительства аллели CYP2C19*17 со значениями агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$) и возникновением кровотечений ($p = 0,006$). Важным фактом авторы считают обнаруженную зависимость ген-доза. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов была наименьшей, а риск кровотечений — наибольшим у *17/*17 гомозиготных пациентов [19] (рис. 13).

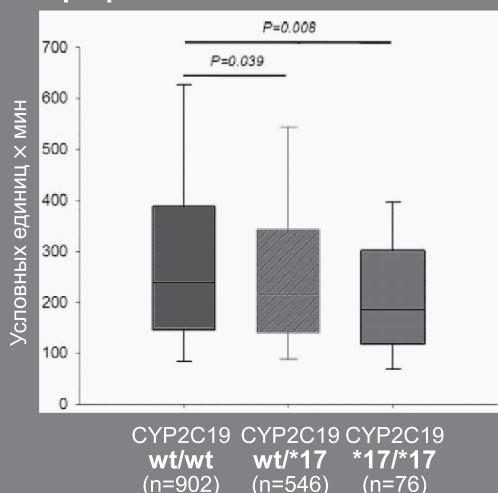
В то же время не обнаружено достоверного влияния CYP2C19*17 на возникновение тромбозов стентов ($p = 0,79$). Не было обнаружено и достоверной разницы между группами по общей частоте «ишемических» событий (смерть/инфаркт миокарда/срочная реваскуляризация целевого сосуда). Этих событий было 34 (3,7 %) среди больных, не имеющих аллели *17, 18 (3,2 %) и 4 (5,3 %) соответственно среди больных гетеро- и гомозиготных по аллели *17. Надо учитывать, однако, что тромбозов стентов и ишемических событий, особенно таких «твёрдых» как инфаркты миокарда, было мало, существенно меньше, чем кровотечений.

Авторы предполагают, что объяснением отсутствия уменьшения частоты тромбозов стентов и ишемических событий у носителей аллели *17 может быть то, что клопидогрел снижает у них агрегацию тромбоцитов ниже необходимого порога, и на первый план выступает повышенный риск кровотечений [19].

В журнале Circulation (2010 г., том 121, с. 518) отмечено, что согласно результатам исследования «знание генотипического статуса в дополнение к панели других установленных факторов риска может оказаться клинически полезным, лучше предсказывая геморрагические осложнения (кровотечения) у больных, лечащихся клопидогрелем в связи с имплантацией коронарных стентов».

Аллельный вариант *CYP2C19*17* связан с повышенной ↑ активностью фермента, участника обмена клопидогреля. Генотип *CYP2C19* определен у 1524 пациентов, подвергнутых ЧКВ после 600 мг клопидогреля

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов при разных генотипах *CYP2C19*



Кровотечения (крупные и мелкие по TIMI) у пациентов с разными генотипами *CYP2C19*

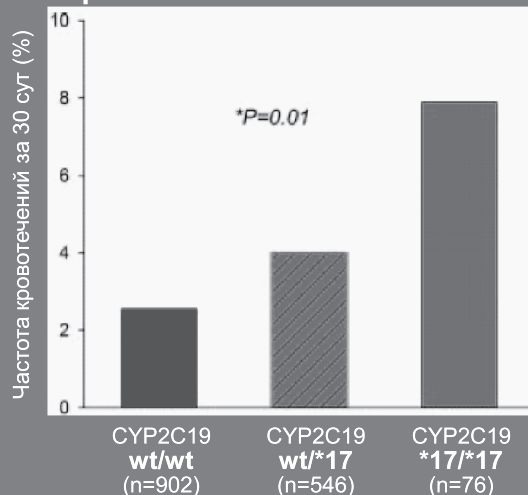


Рис. 13. Генотипы *CYP2C19*17*, агрегация тромбоцитов и кровотечения [19]

Генетические факторы — только часть многочисленных определяющих реакцию тромбоцитов на клопидогрель

Обсуждая эти и другие данные о связи полиморфизмов *CYP2C19* с лабораторным и клиническим действием клопидогреля *Steinhubl S. R.*, автор комментария к статье *Sibbing D.*, констатировал, что вместе взятые они вроде бы указывают на целесообразность генотипирования всех потенциальных потребителей клопидогреля с целью выявления пациентов с повышенным риском тромбоза или кровотечения в случае осуществления лечения этим средством [20]. Однако сомнительно, что знание генетической структуры одного фермента системы *CYP* предоставит информацию, достаточную для идентификации пациентов, «не попадающих в терапевтическое окно клопидогреля», и оправдывающую изменение лечения [20].

Кроме генетических факторов многие условия (сопутствующие заболевания, принимаемые лекарства, характеристики пищи, возраст, особенности образа жизни) определяют различия в образовании активного метаболита клопидогреля, и измеряемой на лечении функции тромбоцитов у разных людей. На эту функцию влияют такие клинические состояния, как острый коронарный синдром, сниженная сократительная способность левого желудочка, сахарный диабет, почечная недостаточность. «Бесчисленные комбинации генетических и средовых воздействий» частично объясняют, почему многие носители дефектной аллели *CYP2C19*2* всё же оказываются реагирующими на клопидогрель [21].

В частности, *Aleil B. и соавт.* сопоставили профили *CYP2C19*2* и оценку функции тромбоцитов методом стимулированного вазодилататором фосфопротеина (VASP) у 153 больных, получавших поддерживающую дозу клопидогреля [21]. Хоро-

шо и плохо реагирующих на терапию выделяли по величине индекса реактивности тромбоцитов. Среди 37 плохо реагирующих на клопидогрел 42 % были носителями снижающей функцию аллели *CYP2C19*2*, а среди 116 реагирующих таких носителей было 22 % [21]. С одной стороны разница была достоверной и подтверждала представление о роли наличия снижающей функцию аллели *CYP2C19*2* в определении реакции тромбоцитов на клопидогрел. Но с другой стороны существование плохо реагирующих на клопидогрел носителей этой аллели и хорошо реагирующих на клопидогрел её носителей подтверждают существенное влияние и других факторов. В частности эти авторы привлекли внимание к значению массы тела. Так у плохо реагирующих пациентов, не имеющей снижающей функцию аллели масса тела была достоверно выше, чем у хорошо реагирующих её носителей. Кроме того, при многофакторном анализе снижающая функцию аллель *2C19*2* и повышенная масса тела оказались двумя независимыми предикторами увеличенного индекса реактивности тромбоцитов во время применения клопидогрела.

Steinhubl S. R. считает, что генотипирование скорее всего будет оставаться исследовательским методом, предоставляющим «генерирующие гипотезы — ключи к заболеваниям и их лечению» [20]. Учитывая же множественность воздействий, в совокупности определяющих реакцию тромбоцитов на клопидогрел (см. табл. 2), предпочтителен поиск одного «фенотипического теста зависящего от тромбоцитов тромбоза», который будет отражать степень ингибирования рецепторов P2Y₁₂ и служить ориентиром для определения максимально эффективной и безопасной терапии. Такой тест пытаются найти среди методов оценки функционального состояния тромбоцитов и его изменений под влиянием лечения, в частности, клопидогрелем.

Некоторые методы оценки функции тромбоцитов при лечении клопидогрелем и связь их результатов с ишемическими событиями и кровотечениями

Краткое описание методов более или менее быстрой оценки функции тромбоцитов составлено

на основании публикаций или сообщений ряда экспертов [4, 22–24].

Методы, основанные на регистрации агрегации тромбоцитов

Световая трансмиссионная или оптическая агрегометрия. Основана на агрегации тромбоцитов, используется богатая тромбоцитами плазма. Учитывается пиковая агрегация на 5 и 20 микромоль аденозиндифосфата (АДФ). Выполняется в лаборатории. Метод трудоёмкий, требует подготовленного персонала, занимает длительное время.

VerifyNow P2Y₁₂ (дословно — подтверди сейчас, немедленная проверка, оценка). Метод основан на измерении агрегации, используется цельная кровь.

Осуществляется турбодиметрическое распознавание агрегации тромбоцитов в крови, пропускаемой через картриджи, содержащие комбинацию АДФ с простагландином E₁. Последний добавляется, чтобы изучать действие клопидогреля после активирования именно рецептора P2Y₁₂, а не P2Y₁ АДФ рецептора [23]. Когда происходит агрегация, система преобразует интенсивность проходящего света в единицы реакции P2Y₁₂. Выполняется на месте, «прикроватно», полностью автоматизирован.

Plateletworks (работа с тромбоцитами). Подсчёт отдельных тромбоцитов до и после их активирования, используется стимуляция АДФ (или в зависимости от цели — другими индукторами — агонистами). Тест прикроватный, полуавтоматический. Зависит от времени — должен быть выполнен в пределах 10 мин после взятия крови. Требуется стандартный импедансный счётчик клеток.

Методы, в которых используется имитация движущейся крови, и измеряется время до образования тромбоцитарного тромба

IMPACT-R. Основан на адгезии тромбоцитов и силах (напряжении), возникающих при трении слоёв движущейся крови (shear stress). Используется цельная кровь. Кровь требует серьёзной об-

Таблица 2

Генетические и средовые факторы, каждый из которых потенциально может оказывать влияние на образование активного метаболита клопидогрела [20]

АБСОРБЦИЯ (согласно оценкам, не менее 50 % принятой дозы) • Приверженность пациента к лечению (<i>compliance</i>). • Отношение к приёму пищи и её типу. • Предшествовавшие операции на желудке. • Трансмембранный транспортер (переносчик) MDR1/P-гликопротеин (называемый также ABCB1). • Генетические полиморфизмы: >40 идентифицированных ОНП-ов. • Лекарства индукторы (например, такие как колхицин, инсулин, метотрексат). • Средовые и лекарственные ингибиторы (например, такие как апельсиновый и грейпфрутовый соки, зелёный чай, чеснок, хинидин, никардипин, амиодарон). • Приём измельчённой или целой таблетки.
МЕТАБОЛИЗМ (так как обмен преимущественно осуществляется печенью, на все упомянутые далее процессы воздействуют заболевания печени; на них также оказывают влияние лежащие в основе воспалительные состояния). • Гидролиз (преобразует примерно 85 % абсорбированного родительского лекарства в клопидогрел карбоксилат — неактивный метаболит клопидогрела). • Карбоксилэстера человека-1 (HCE-1). • Генетические полиморфизмы: 16 идентифицированных ОНП-ов. • Лекарства-ингибиторы (например, прокаинамид). • Приём алкоголя.
• Первый этап окисления (превращение клопидогрела 2-оксо-клопидогрел). • CYP1A2 (ответственен примерно за 36 % превращения). • Генетические полиморфизмы: 16 идентифицированных ОНП-ов. Средовые и лекарственные индукторы (например, табак, мясо, жареное на углях, инсулин, омепразол, зверобой — S. John's wort). • Средовые и лекарственные ингибиторы (например, кофеин, грейпфрутовый сок, верапамил, фторхинолоны). • CYP2B6 (ответственен примерно за 19 % превращения). • Генетические полиморфизмы: 29 идентифицированных ОНП-ов. • Лекарственные индукторы (например, карбамазепин, глюкокортикоиды, рифампин). • Лекарства-ингибиторы (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, эстрадиол). • CYP2C19 (ответственен примерно за 45 % превращения). • Генетические полиморфизмы: 25 идентифицированных ОНП-ов. • Лекарства-индукторы (например, преднизон, рифампин, зверобой — S. John's wort). • Лекарства-ингибиторы (например, ингибиторы протонного насоса, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, циметидин, индометацин).
• Второй этап окисления (превращение 2-оксо-клопидогрела в активный метаболит). • CYP2B6 (ответственен примерно за 33 % превращения). • Генетические и лекарственные воздействия (см. выше). • CYP2C9 (ответственен примерно за 7 % превращения). • Генетические полиморфизмы: 34 идентифицированных ОНП-ов. • Лекарства-индукторы (например, карбамазепин, рифампин, зверобой — S. John's wort). • Лекарства-ингибиторы (например, флуконазол, вальпроевая кислота, амиодарон). • CYP2C19 (ответственен примерно за 20 % превращения). • Генетические и лекарственные воздействия: см. выше. • CYP3A4 (ответственен примерно за 40 % превращения). • Генетические полиморфизмы: 20 идентифицированных ОНП-ов. • Лекарства-индукторы (например, аспирин, барбитураты, рифампин, зверобой — S. John's wort). • Средовые и лекарственные ингибиторы (например, верапамил, липофильные статины, антибиотики-макролиды, флуконазол, ингибиторы протеаз, грейпфрутовый сок, звезда-фрукт — карамболь).

работки. В приборе (на полистиреновой поверхности его колодца — well) создаётся ламинарный поток, по условиям соответствующий кровотоку по артерии.

Основан на адгезии тромбоцитов и силах (напряжении), возникающих при трении слоёв движущейся крови (shear stress). Используется цельная кровь. Кровь требует серьёзной обработки. В приборе (на полистиреновой поверхности его колодца — well) создаётся ламинарный поток, по условиям соответствующий кровотоку по артерии. После добавления цельной крови её белки прилипают к стенке колодца и привлекают тромбоциты, т. е. вызывая их адгезию и последующую агрегацию в условиях, имитирующих движущуюся кровь.

PFA-100 — platelet function analyzer — анализатор функции тромбоцитов. Тест «прикроватный». Основан на действии на тромбоциты сил (напряжении), возникающих при трении слоёв движущейся крови (shear stress). Цельная кровь пропускается через покрытые агонистом (например, коллагеном или АДФ) мембраны в стандартных картриджах. Измеряется время до закупоривания микроскопического отверстия в мембране (т. е. до образования тромбоцитарного тромба). Как правило используются картриджи, покрытые коллагеном и АДФ, но существуют и новые картриджи INNOVANCE PFA P2Y, содержащие АДФ, простагландин E₁ и хлорид кальция. Измеряется время до закупорки мембраны микроскопического отверстия в мембране.

Сопоставление прогностического значения различных тестов. Исследование POPULAR

Выше уже приведены сведения о наличии связи результатов функциональных тестов и клиническими событиями, развивающимися во время применения антитромбоцитарных средств, в частности клопидогреля [3, 5]. Однако при общей одинаковой направленности (малое угнетение функции на лечении сопряжено с большей частотой неблагоприятных событий) данные, полученные при применении разных методик, различны. Их прогностическое значение не сравнивались в серьёзном проспективном исследовании, и не из-

вестно, какому (или каким) из быстро выполняемых тестов (в идеале — это «прикроватные») следует отдать предпочтение: именно такой тест будет востребован современной клинической практикой.

Пробел был недавно восполнен в исследовании POPULAR [24, 25]. Это проспективное наблюдательное когортное исследование, выполненное в одном центре на 1 069 последовательных больных, принимавших клопидогрел и повергнутых имплантации коронарного стента между декабрём 2005 и декабрём 2007 года.

Реактивность тромбоцитов во время лечения измерялась параллельно описанными выше методами: трансмиссионной агрегометрией, методами VerifyNow P2Y12 и Plateletworks и системами анализа функции тромбоцитов PFA-100 с картриджами с коллагеном/АДФ и Innovance PFA P2Y.

Отрезные значения, начиная с которых агрегация тромбоцитов на лечении считалась высокой, были выведены для каждого метода на основании построения характеристических кривых (*receiver operating characteristic curve*). Для ряда методов эти значения совпали с выведенными ранее другими авторами.

Первичная конечная точка была составной и состояла из смерти от всех причин, нефатального инфаркта миокарда, тромбоза стента, и ишемического инсульта. Первичная конечная точка безопасности включала крупные и мелкие кровотечения по классификации системы испытаний TIMI.

Через 1 год наблюдения первичная конечная точка имела место чаще у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на лечение при оценке тремя методами: стандартной агрегометрией, основанной на трансмиссии света (оптической), VerifyNow и Plateletworks (рис. 14).

Эти методы обладали умеренной способностью дискриминировать между больными, у которых возникало и не возникало первичное событие на протяжении одного года. Площадь под кривой (ППК) для оптической трансмиссионной агрегометрии 0,63 (95 % ДИ 0,58–0,68), для VerifyNow 0,62 (95 % ДИ, 0,57–0,67), и для Plateletworks 0,61 (95 % ДИ 0,53–0,69). Другие тесты — IMPACT-R, PFA коллаген/АДФ, и Innovance PFA P2Y — такую

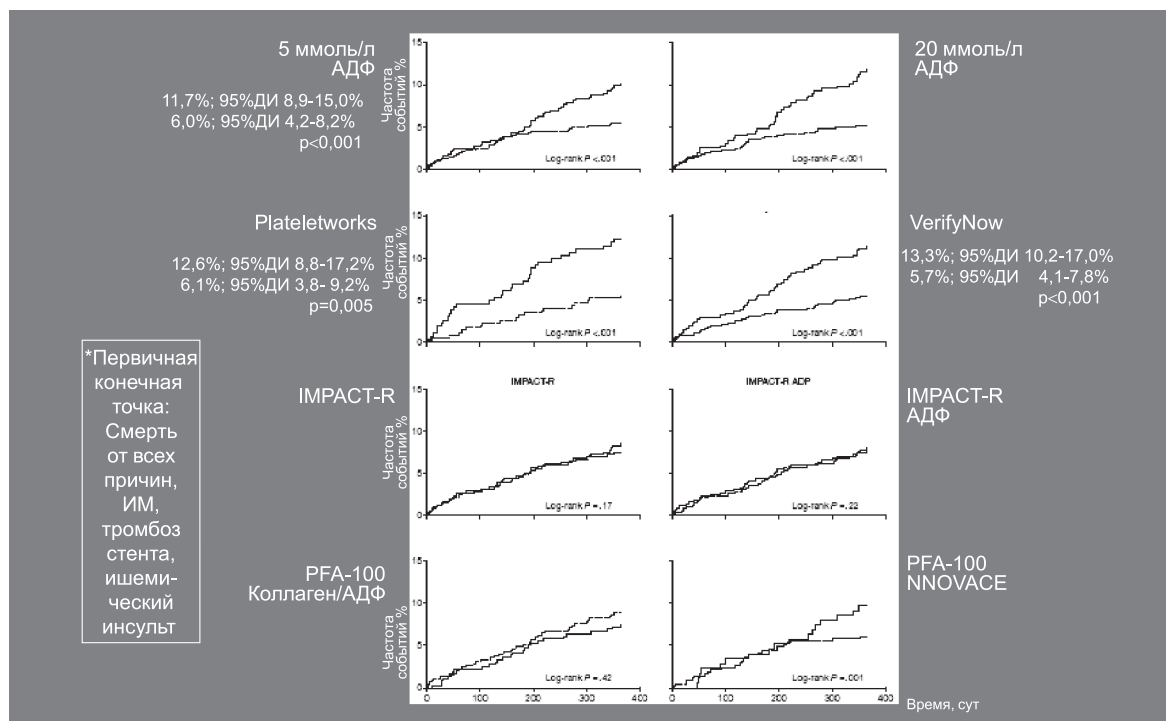


Рис. 14. POPULAR. Первичная конечная точка у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на лечении и без неё [25]

дискриминацию не позволили осуществить не позволили (все площади под кривой включали в ДИ 0,50).

Ни один из тестов не идентифицировал (не выявлял) больных с риском кровотечений.

Таким образом, из оценённых тестов функции тромбоцитов с первичной конечной точкой достоверно ассоциировались результаты трансмиссионной агрегометрии, VerifyNow и Plateletworks. Т.е. эти тесты способны идентифицировать пациентов с повышенным риском атеротромботических событий после ЧКВ. Однако их предсказывающая точность была умеренной. И ни один из тестов не предоставлял прогностической информации для выявления больных с высоким риском кровотечений после имплантации стентов [25].

Оптическая агрегометрия не пригодна для рутинного использования в клинической практике из-за длительной и сложной обработки крови, потребности в квалифицированном персонале и низкой воспроизводимости. Из двух «прикро-

ватных» тестов Plateletworks требует выполнения в пределах 10 минут после взятия крови из-за очень быстрого наступления искажающей результат дезагрегации. Считается, что это уменьшает вероятность его широкого применения. Таким образом, перспективы внедрения тестирования функции тромбоцитов в повседневную практику связаны VerifyNow с картриджем для P2Y12.

Однако пока не ясно, каким образом тестирование следует использовать для коррекции терапии. Результаты, каких либо крупных исследований эффектов изменения дозирования, или выбора лекарств на основании оценки функции тромбоцитов отсутствуют. Но в настоящее время они осуществляются, и в них используется VerifyNow.

Так в исследовании GRAVITAS изучается влияние терапии клопидогрелем, в дозах, определённых на основании информации, полученной с помощью VerifyNow, на основные сердечно-сосудистые события после имплантации выделяющих лекарства стентов [26]. Пациенты с высокой

остаточной реактивностью тромбоцитов на клопидогреле через 12–24 часов после ЧКВ рандомизируются к приёму стандартной поддерживающей дозы клопидогрелем (75 мг/сут) или к терапии его высокими дозами (дополнительная нагрузочная доза с последующим приёмом 150 мг/сут) в течение 6 мес. (рис. 15). Первичная конечная точка — время до первого неблагоприятного события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, и определённый или возможный тромбоз стента. Основные конечные точки безопасности — тяжёлые и умеренные кровотечения по классификации GUSTO.

Оценка состояния фосфорилирования/дефосфорилирования VASP — метод, с которым получены данные о возможности устранения низкой чувствительности к клопидогрелю значительным повышением его доз

Стимулируемый вазодилатором фосфопротеин (vasodilator-stimulated phosphoprotein) — внутриклеточный протеин, регулирующий актин. Его фосфорилирование происходит при действии вазодилаторных простагландинов на соответствующий рецептор. Но на VASP влияет и рецептор к АДФ, при стимулировании которого фосфорилирование уменьшается, происходит дефосфорилирование. Блокада же рецептора к АДФ P2Y₁₂ приводит к фосфорилированию VASP. Таким образом, уровни фосфорилирования/дефосфорилирования VASP отражают состояние ин-

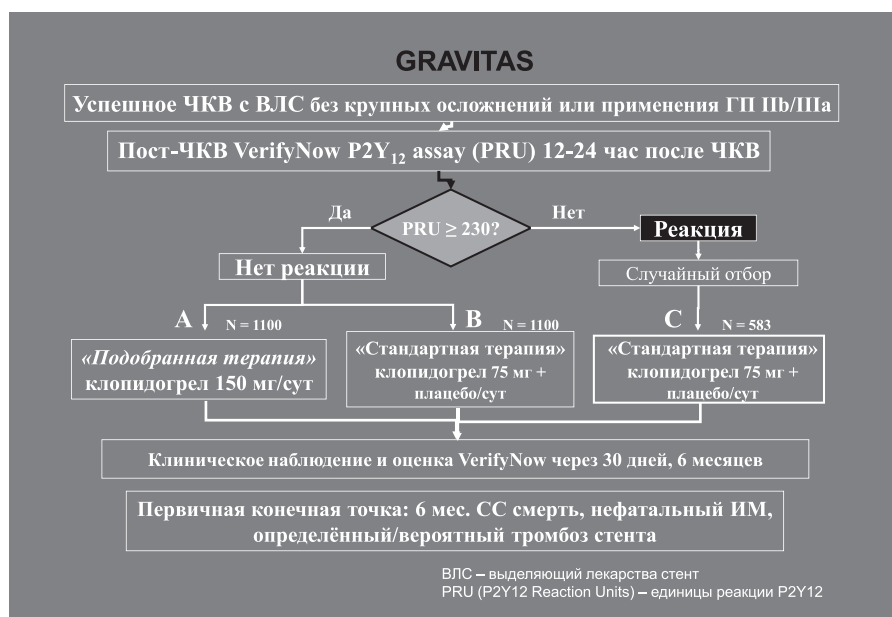


Рис. 15. План осуществления исследования GRAVITAS [26]

гибирование/активирование рецепторов P2Y₁₂ (рис. 16) [27, 28].

Фосфорилирование VASP может быть измерено количественной проточной цитометрией. Для этого клетки метятся флуоресцирующими моноклональными антителами против фосфорилированного VASP.

Результаты анализа выражаются в виде индекса реактивности тромбоцитов, рассчитываемого как отношение интенсивности флюоресценции проб, инкубированных с простагландином E₁ и инкубированных совместно с PGE₁ и АДФ.

Определение фосфорилирования VASP было использовано в ряде исследований, результаты которых считают демонстрацией правильности концепции (или даже доказательством её — *proof of concept*) о целесообразности тестирования функции тромбоцитов для преодоления низкой реакции на клопидогрел, независимо от её происхождения [29–31]. Причём оказалось, что необходимые для достижения антитромбоцитарного и клинического эффекта у пациентов с признаками лабораторной резистентности дозы клопидогрела могут оказаться очень высокими.

Bonello L. и соавт. (2008 г.) предприняли по-

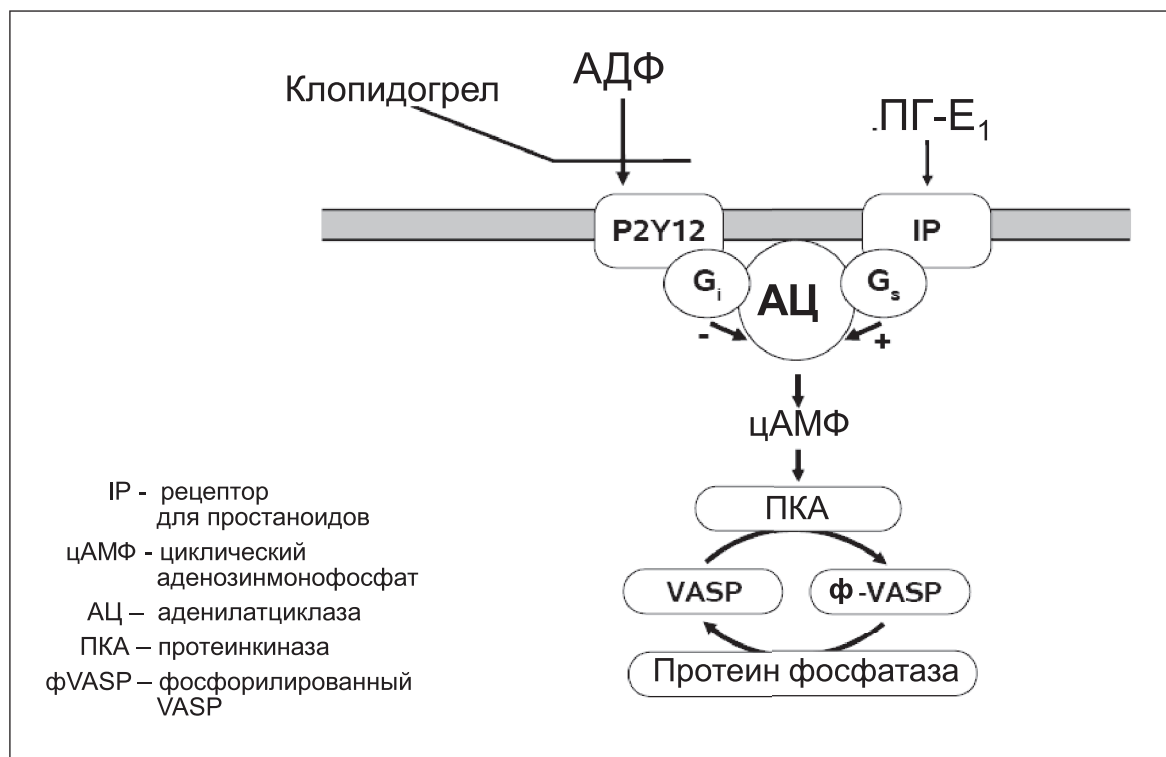


Рис. 16. Регуляция фосфорилирования VASP [27]

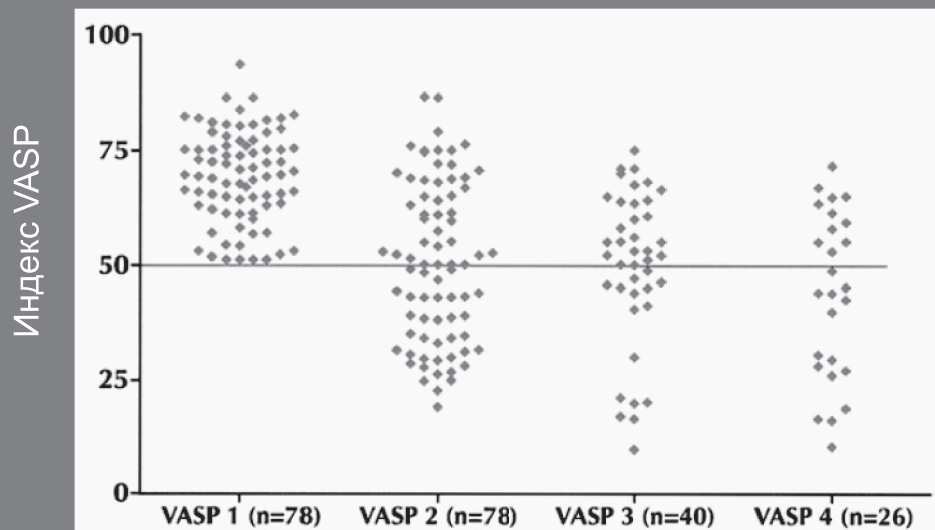
Примечание. В покое тромбоците фосфорилирование VASP индуцируется после повышения уровня циклического аденозин монофосфата (цАМФ) при стимулировании аденилатциклазы простагландинами через рецептор для простаноидов. Повышение уровня цАМФ сопровождается активированием цАМФ-зависимой протеинкиназы (PKA), под действием которой и происходит фосфорилирование VASP. Стимулирование тромбоцитов АДФ, действующим через рецептор P2Y12, ингибирует аденилатциклазу, и, соответственно, последующее фосфорилирование VASP. Антагонисты рецептора к АДФ (в частности клопидогрел) ингибируют активирующее действие АДФ на тромбоцит, оставляя аденилатциклазу активной. В результате повышается уровень цАМФ и происходит фосфорилирование VASP [27].

пытку выяснить, способно ли «титрование» дозы клопидогреля на основании оценки и мониторинга реактивности тромбоцитов уменьшить частоту клинических событий, в частности тромбоза стентов [29]. В проспективное рандомизированное многоцентровое исследование были включены 162 пациента, подвергаемых коронарному стентированию. Все они были устойчивы к клопидогрелю (принятое в исследовании определение резистентности — индекс VASP, превышавший 50 % после нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг). Пациентов рандомизировали на 2 группы — контрольную (n = 84), и группу,

в которой с помощью повторных нагрузочных доз клопидогреля стремились получить значения индекса VASP ниже 50 % (n = 78). Для этого после начальной нагрузочной дозы использовали до 3-х дополнительных приёмов по 600 мг с промежутками в 24 часа (т. е. до общей дозы 2400 мг). Если после 4 доз индекс VASP не опускался ниже 50 %, выполняли ЧКВ без дальнейшего увеличения дозы.

В группе, в которой дозирование осуществлялось по индексу VASP, его целевого значения >50 % достигли у 67 % пациентов, а в среднем он снизился с $69,3 \pm 10$ до $37,6 \pm 13,8$ ($p < 0,001$) (рис. 17).

За 1 месяц наблюдения было 8 (5 %) нежела-



VASP 1 – после исходной дозы 600 мг при отборе в исследование.
 VASP2, VASP3, VASP4 – после повторных доз,
 VASP4 – после суммарной дозы 2400 мг

Рис. 17. Эффект дополнительных нагрузочных доз клопидогрела у пациентов с исходно низкой реакцией на 600 мг в группе терапии, основанной на индексе VASP [30]

тельных сердечных событий. Все произошли в контроле ($p = 0,007$). Различий в частоте кровотечений (крупных и мелких) между группами не было.

Таким образом, впервые были получены данные, соответствовавшие предположению, что коррекция (существенное увеличение) нагрузочной дозы клопидогрела по результатам повторного тестирования функции тромбоцитов (в конкретном случае индекса VASP) может улучшить клинические исходы после ЧКВ, у пациентов, не реагировавших на первую «современную» нагрузочную дозу (600 мг).

Несколько позже эта же группа представила более обширный материал [30]. Проанализированы данные 429 подвергнутых ЧКВ пациентов со сниженной реакцией на 600 мг клопидогрела. В контроле было 214 человек, в группе, в которой дозирование осуществлялось на основании определения индекса VASP (цель — $<50\%$) — 215. Пациенты этой группы принимали до 3-х дополнительных нагрузочных доз по 600 мг клопидогрела.

Первичной конечной точкой была частота тромбоза стентов за 1 мес. Вторичными конечными точками были частоты основных нежелательных сердечно-сосудистых событий и кровотечений.

Пациенты обеих групп характеризовались высоким индексом массы тела ($28 \pm 5,1$ в контроле и $29,9 \pm 4,7$ кг/м² в группе терапии, основанной на VASP, $p = 0,8$), в них было много больных диабетом (соответственно 39 и 33 %, $p = 0,8$). У большинства пациентов ЧКВ выполнялось в связи с острым коронарным синдромом (52,3 и 50,7 %, $p = 0,8$).

При достижении нагрузочной дозы 2400 мг клопидогрела, только 8 % пациентов в группе терапии, основанной на VASP, остались слабо реагирующими. Частота тромбоза стентов в этой группе оказалась достоверно меньшей (соответственно 4,2 и 0,5 %, $p < 0,01$). Частота основных сердечно-сосудистых событий в ней также была ниже, чем в контроле (8,9 vs. 0,5 %, $p < 0,001$). Достоверных различий между группами по частоте кровотечений не было (2,8 vs. 3,7 %, $p = 0,8$).

Мониторирование индекса VASP позволило установить дозу, необходимую для достижения «терапевтического уровня» реактивности тромбоцитов, у слабо реагирующих на клопидогрел больных, и, благодаря этому, снизить частоту раннего тромбоза стентов после ЧКВ без увеличения риска кровотечений. Причём эта доза оказалась очень высокой.

В приведённых сообщениях речь шла о людях с низкой реакцией на первую высокую нагрузочную дозу клопидогреля без попыток дифференциации их в зависимости от возможной причины «резистентности». Но наибольший интерес представляет выяснения возможности влияния на людей, имеющих генетических варианты, ассоциируемые со сниженным ингибированием тромбоцитов при применении клопидогреля. Выше было отмечено, что наиболее убедительны данные, относящиеся к связанному с утратой функции кодируемого фермента полиморфизму *CYP 2 C192**. Гомозиготность по *CYP 2 C192** рассматривается как одна из подтверждённых причин резистентности к клопидогрелю (см. выше). Как отмечено ранее, одним из возражений для внедрения генетического тестирования в практику является как раз отсутствие фактического материала, на котором можно было бы основывать практические выводы из результатов такого тестирования.

Bonello L. и соавт. (2009 г.), используя прямое секвенирование выявили 6 пациентов, гомозиготных по аллели *CYP 2C192** [31]. Средний индекс VASP после первой нагрузочной дозы клопидогреля был $53,7 \pm 16,2\%$. У 4 он был $>50\%$ и реактивность тромбоцитов на лечении у них рассматривалась как высокая. Применение до 3-х дополнительных нагрузочных доз по 600 мг индекс VASP привело к снижению индекса VASP до «терапевтического» уровня $<50\%$ у всех четырех пациентов. Хотя этот результат получен на небольшом числе пациентов, он является первым свидетельством того, что у гомозиготных по полиморфизму *CYP 2C192** пациентов повышение дозы клопидогреля на основании мониторингирования индекса VASP может привести к оптимальному уровню ингибирования тромбоцитов. Кроме того, по нему можно судить о порядке требующейся для этого дозы клопидогреля (суммарно до 2400 мг).

* * *

Сейчас тестирование функции тромбоцитов (также как и генетическое тестирование) изучается с целью подбора дозы клопидогреля. Но уже в ближайшем будущем оно, очевидно, может и не потребоваться в связи с появлением новых антитромбоцитарных средств (прямых ингибиторов антагонистов рецептора *P2Y12*), действие которых менее подвержено (или вообще не подвержено) тем факторам, которые стоят на пути осуществления антитромбоцитарного эффекта клопидогреля.

Клопидогрел и ингибиторы протонного насоса (ИПН)

В конце 2008 г. Американские коллегии кардиологов и гастроэнтерологов и Ассоциация сердца выпустили Согласованный документ по уменьшению желудочно-кишечного риска антитромбоцитарной терапии и использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [32]. В документе отмечено, что активная антитромбоцитарная терапия повышает риск кровотечений. Среди кровотечений наибольшая доля приходится на желудочно-кишечные кровотечения. Их риск существенно увеличивается при одновременном применении НПВС.

В связи с этим предложено применять стратегии, направленные на защиту желудка (gastroprotection), которые заключаются в применении ИПН у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений и эрадикации *H.pylori* у людей, уже имевших язвы в желудочно-кишечном тракте. В документе содержится схема действий, направленных на предупреждение возникновения кровотечений (рис. 18). Согласно этой схеме (алгоритму) практически всем пациентам, у которых осуществляется двойная антитромбоцитарная терапия, целесообразно одновременно принимать ИПН.

Однако на протяжении последующего года накопились данные, которые поставили под сомнение правильность этого положения. В частности, были опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного исследования, в котором *Но М. Р. и соавт.* (2009 г.) проследили исходы

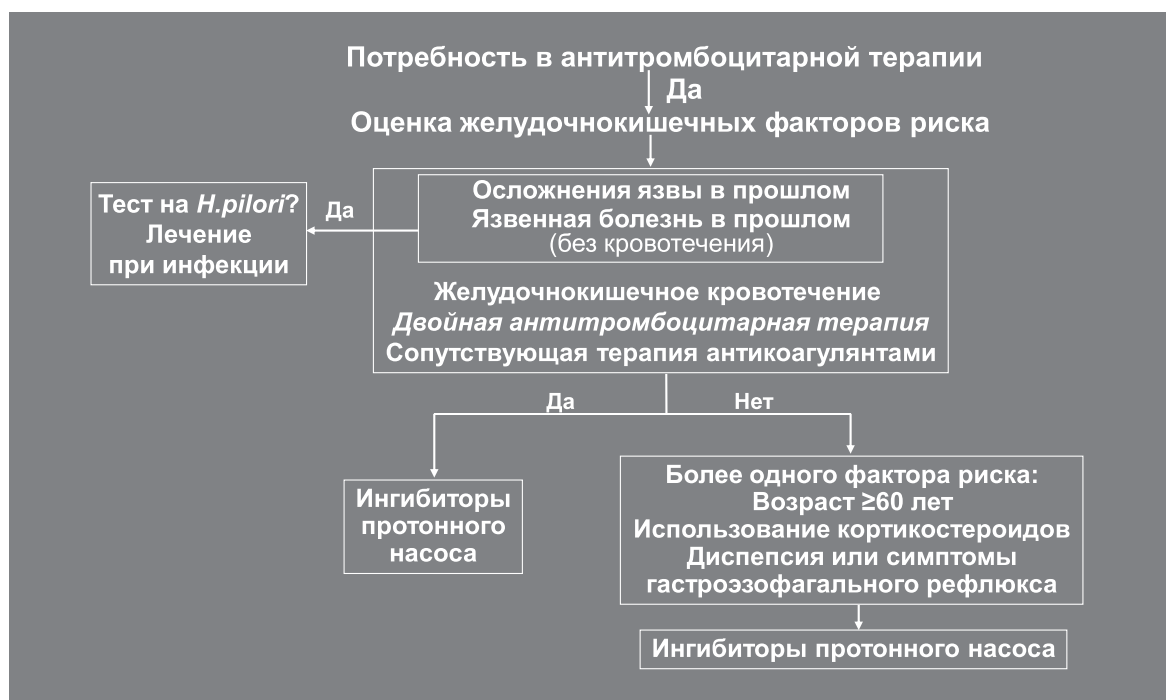


Рис. 18. Минимизация риска желудочно-кишечных кровотечений [32]

больных, принимавших клопидогрел одновременно с ИПН или без него после госпитализации с ОКС [33]. Это были пациенты, выписанные из 127 госпиталей Управления по делам ветеранов США между 1 октября 2003 г. и 31 января 2006 г. Из 8205 больных, принимавших клопидогрел, 5244 (63,9 %) были прописаны ИПН при выписке или во время дальнейшего наблюдения, а 2961 (36,1 %) — нет.

Смерть или повторная госпитализация из-за ОКС имели место у 615 (20,8 %) больных, принимавших клопидогрел без ИПН, и у 1561 (29,8 %) больных, принимавших клопидогрел с ИПН (рис. 19). Многофакторный анализ выявил, что использование клопидогрела с ИПН было сопряжено с достоверным повышением риска смерти или повторной госпитализации в связи с ОКС по сравнению с применением клопидогрела без ИПН (ОР 1,25; 95 % ДИ 1,11–1,41).

Среди 5244 больных, которые принимали клопидогрел после выписки и которым прописывали ИПН в любой момент на протяжении наблюдения, периоды совместного использования клопидогре-

ла с ИПН были связаны с более высоким риском смерти или регоспитализации по поводу ОКС по сравнению с периодами использования клопидогрела без ИПН (ОР 1,27; 95 % ДИ 1,10–1,46).

Кроме того, использование ИПН без клопидогрела не ассоциировалось со смертью или повторной госпитализацией в связи с ОКС среди 6450 больных, не принимавших клопидогрел после выписки из госпиталя (ОР 0,98, 95 % ДИ 0,85–1,13).

Таким образом, результаты показали, что добавление ИПН может сопровождаться явным уменьшением пользы от клопидогрела после ОКС и что, соответственно, ИПН нецелесообразно применять как рутинное профилактическое вмешательство.

Крупное исследование типа случай-контроль было осуществлено в Канаде [34]. В него вошли пациенты в возрасте 66 лет, начавшие принимать клопидогрел после госпитализации из-за ИМ между апрелем 2002 г. и декабрём 2007 г. В качестве «случаев» рассматривались больные, повторно госпитализированные с ИМ в пределах 90 дней после выписки.

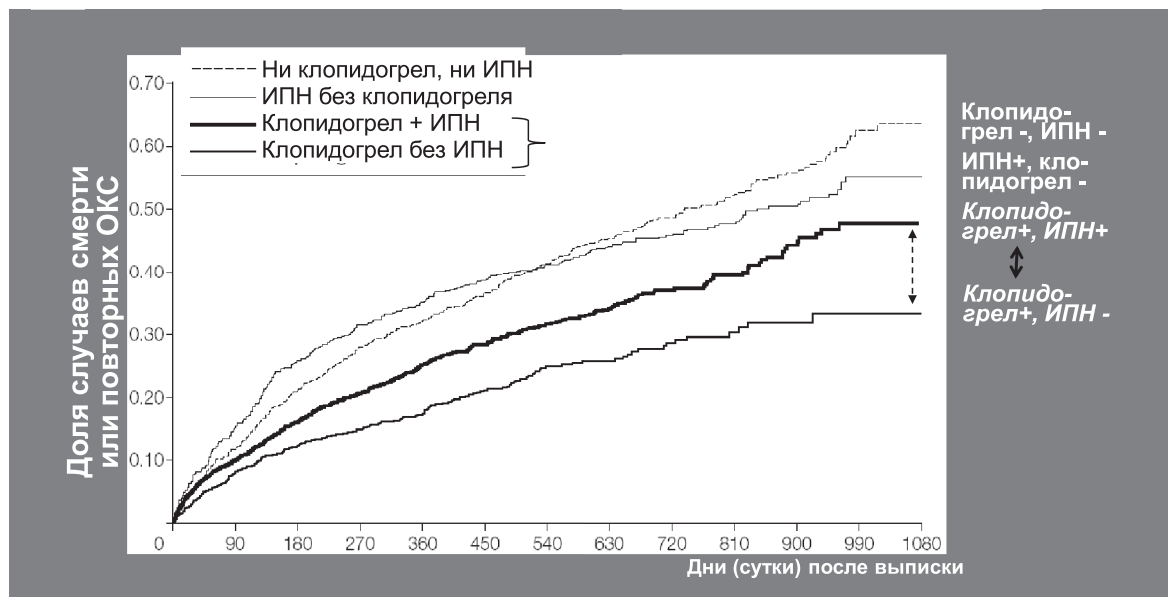


Рис. 19. Риск смерти от всех причин и повторного ОКС среди больных, принимавших после выписки клопидогрел, которым при выписке или во время наблюдения назначали ИПН (n = 5244) [33]

Пациенты без событий (контроли, n = 2057) и с событиями (случаи, n = 734) были близкими по таким показателям как возраст, выполнение ЧКВ и оценка риска. Приём ИПН (экспозиции к ИПН) был охарактеризован как текущий (в пределах 90 дней), предшествовавший (31–90 дней) и давний (91–180 дней). Текущий приём ИПН был сопряжен с повышенным риском реинфаркта (ОР 1,27, 95 % ДИ 1,03–1,57). При рассмотрении препаратов ИПН отдельно оказалось, что приём пантопразола, который не взаимодействует с CYP2C19, не ассоциировался с повышенной частотой повторных госпитализаций из-за ИМ (рис. 20).

Таким образом, и это крупное исследование показало, что сопутствующая терапия ИПН (кроме пантопразола) приводит к утрате благоприятного эффекта клопидогреля.

Фармакодинамический эффект и клиническая эффективность клопидогреля и прасургрела при одновременном применении с ИПН: анализ 2-х рандомизированных испытаний

Представления о неблагоприятных последствиях одновременного применения клопидогре-

ла и ИПН основывались на результатах обсервационных исследований и не были подкреплены результатами рандомизированных испытаний лекарств.

Качественных испытаний, в которых у больных, принимающих клопидогрел, производилась бы рандомизация к какому-либо из ИПН, не было и нет (единственное испытание такого рода — COGENT — не было закончено) [35]. Однако выполнен анализ данных исследований, в которых осуществлялась рандомизация к приёму антитромбоцитарных агентов и в которых многие больные принимали ИПН. В частности, ассоциация между использованием ИПН, количественными характеристиками функции тромбоцитов и клиническими исходами у больных, леченных клопидогрелем или прасургрелем, была оценена на материале испытаний PRINCIPLE-TIMI-44 и TRITON-TIMI-38 [36–38].

В PRINCIPLE-TIMI-44 первичным исходом было ингибирование агрегации тромбоцитов через 6 ч по данным трансмиссионной агрегометрии [36]. В TRITON-TIMI-38 первичная конечная точка была составной и включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт [37]. В обоих испытаниях

13636 больным прописан клопидогрел. 734 случая, 2057 контролей

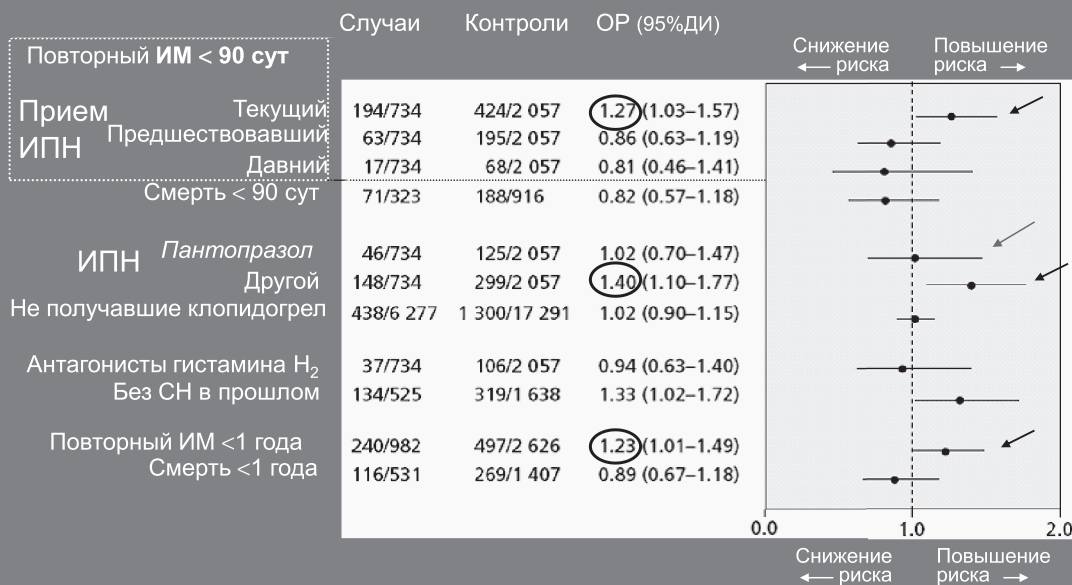


Рис. 20. Противокислотная терапия и нежелательные исходы [34]

ИПН использовались по усмотрению врача. Для оценки ассоциации использования ИПН с клиническими исходами применяли многофакторную модель Сох с подсчётом степени предопределённости лечения ИПН (propensity score).

В испытании PRINCIPLE-TIMI-44 больные ($n = 201$), подвергнутые элективному ЧКВ, были случайным образом распределены к прасутрелу ($n = 102$) или к клопидогрелу в высокой дозе ($n = 99$).

Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов через 6 часов после нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг у больных, получавших ИПН, было меньшим по сравнению с не получавшими ИПН ($23,2 \pm 19,5\%$ и $35,2 \pm 20,9\%$, $p = 0,02$) [38]. После нагрузочной дозы прасутрела 60 мг разница между получавшими и не получавшими ИПН была более скромной ($69,6 \pm 13,5\%$ и $76,7 \pm 12,4\%$, $p = 0,054$) (рис. 21).

В испытании TRITON-TIMI-38 13608 больных ОКС были случайным образом распределены к прасутрелу ($n = 6813$) или клопидогрелу ($n = 6795$), 33 % ($n = 4529$) всех пациентов принимали

ИПН при рандомизации. Не выявлено ассоциации между использованием ИПН и риском первичной конечной точки ни среди больных, леченных клопидогрелом (ОР при учёте других факторов 0,94, 95 % ДИ 0,80–1,11), ни среди больных, леченных прасутрелом (1,00, 0,84–1,20) (рис. 22).

Таким образом, обнаружено расхождение между результатами фармакодинамического исследования, согласно которому ИПН снижали реакцию тромбоцитов на тиенопиридины (в большей степени — на клопидогрел), и данными клинического исследования, согласно которым сопутствующее применение ИПН не влияло на клинические исходы.

Авторы пришли к заключению, что имеющиеся к настоящему времени результаты не указывают на необходимость избегать у больных, получающих клопидогрел или прасутрел, одновременного использования ИПН, когда к этому есть клинические показания.

На материале исследования TRITON-TIMI-38 был также предпринят анализ влияния на кли-

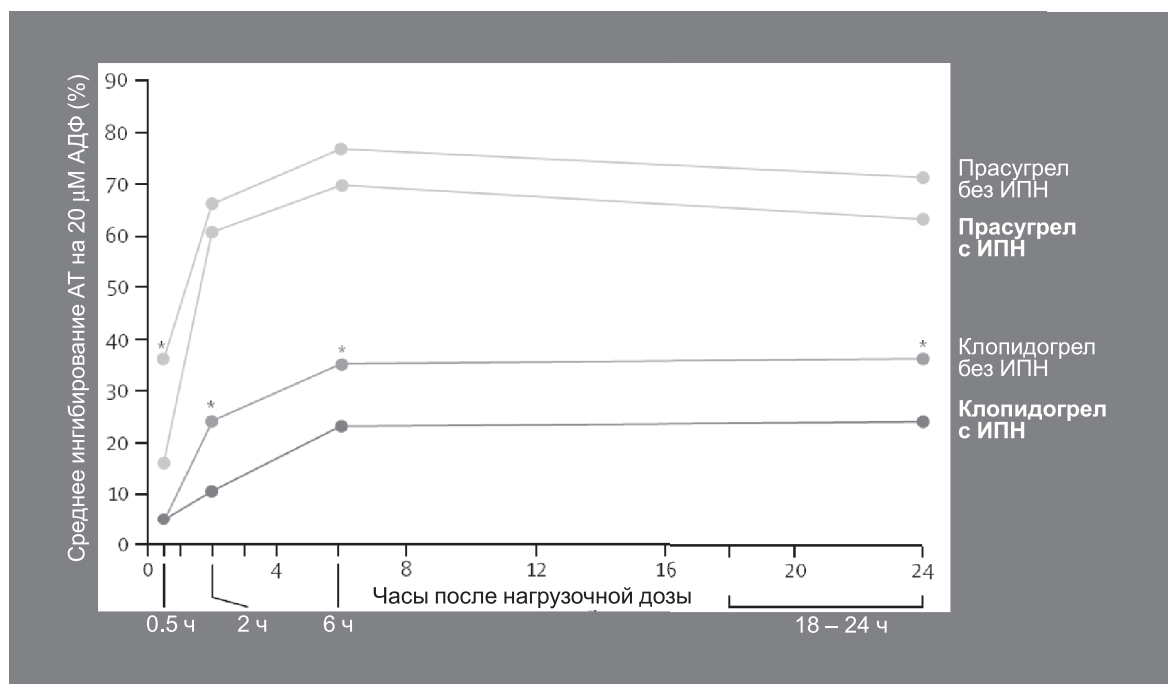


Рис. 21. Эффект ИПН в PRINCIPLE. Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной 20 ммоль АДФ [38]

нические исходы как отдельных ИПН, так и антагонистов H_2 -рецепторов и антацидов. Не было обнаружено независимой ассоциации между каким-то из ИПН и риском ИМ или составного события (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) ни у больных, распределённых к клопидогрелу, ни у больных, распределённых к прасугрелу (табл. 3) [38].

Также ни у больных, распределённых к клопидогрелу, ни у больных, распределённых к прасугрелу, использование антагонистов H_2 -рецепторов в исходном состоянии (т.е. к моменту начала испытания) не ассоциировалось с риском сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта.

В комментариях к публикации, в которой излагались приведённые выше данные, была предпринята попытка объяснения обнаруженного несоответствия результатам наблюдательных исследований, в которых показано, что ИПН уменьшают клиническую эффективность клопидогрела [39]. Прежде всего, очевидно, что в наблюдательных исследованиях многие характери-

ки пациентов, принимавших ИПН одновременно с тианопиридинами, существенно отличались от характеристик пациентов, не принимавших ИПН: они обычно были старше и имели больше сопутствующих заболеваний. Таким образом, сама по себе потребность в ИПН может быть маркером худшего клинического исхода. Это, в частности, хорошо иллюстрируется результатами ретроспективного анализа данных испытания CREDO, согласно которым использование ИПН ассоциировалось с худшим клиническим исходом, независимо от применения клопидогрела [40].

Однако больные в испытании TRITON-TIMI-38 из-за критериев исключения были гораздо моложе тех, кого включали в предшествовавшие наблюдательные исследования, у них была меньшей вероятность наличия диабета или почечной недостаточности, т.е. они имели менее выраженные характеристики, в присутствии которых дополнительное действие ИПН могло повлиять на клинические исходы.

Другими факторами, обусловившими несоот-

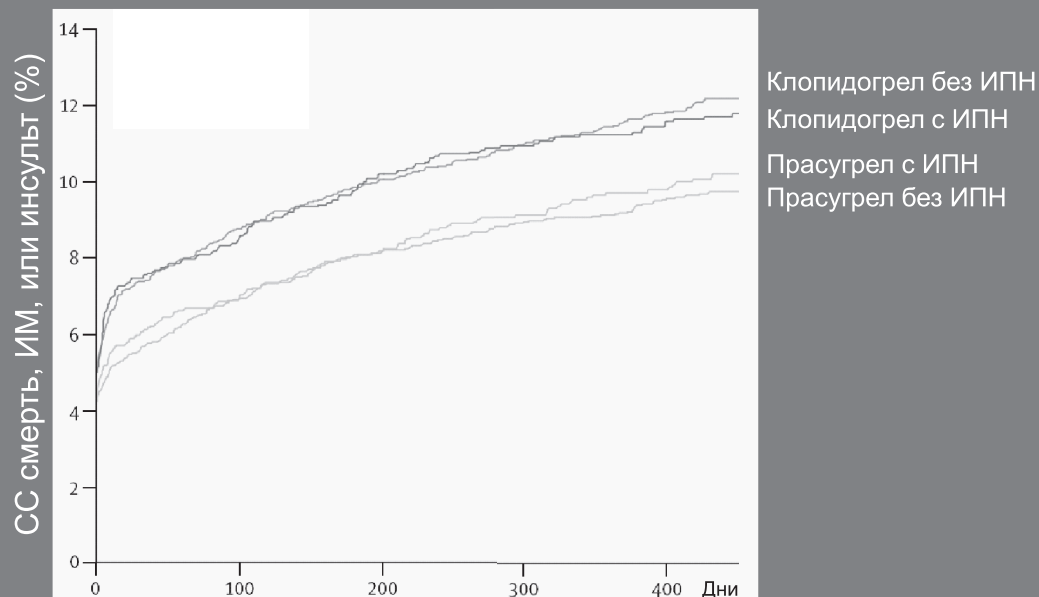


Рис. 22. PRINCIPLE. Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт в зависимости от применения ИПН совместно с клопидогрелом или прасугрелом [38]

ветствие результатов предшествовавших наблюдательных исследований и TRITON, возможно были различия в приверженности к приёму антитромбоцитарных средств и соблюдении необходимого режима их применения (т. е. того, что

обозначается термином *compliance*). Приверженность к лечению в условиях рандомизированного испытания много лучше, чем в реальной жизни. В реальной практике больные, получающие ИПН, с большей вероятностью прекратят антитромбо-

Таблица 3

Ассоциация между различными ИПН и риском ИМ или составной конечной точки (ИМ, сердечно-сосудистая смерть или инсульт) {ОР (95 % ДИ)} [38]

ИПН	Клопидогрел		Прасугрел	
	ССЗ, ИМ или МИ	ИМ	ССЗ, ИМ или МИ	ИМ
Омепразол (n = 1675)	0,91 (0,72–1,15)	0,95 (0,73–1,23)	1,04 (0,81–1,34)	1,02 (0,76–1,36)
Пантопразол (n = 1844)	0,94 (0,74–1,18)	0,97 (0,75–1,24)	1,09 (0,86–1,39)	1,09 (0,83–1,43)
Эзомепразол (n = 613)	1,07 (0,75–1,52)	1,18 (0,81–1,73)	0,86 (0,55–1,33)	0,92 (0,57–1,48)
Лансопразол (n = 441)	1,00 (0,63–1,59)	0,86 (0,51–1,46)	0,98 (0,61–1,57)	1,08 (0,66–1,79)

Примечание. ССЗ — сердечно-сосудистая смерть; МИ — мозговой инсульт; ИМ — инфаркт миокарда

цитарную терапию из-за повторяющихся симптомов, которые они связывают с антитромбоцитарным лечением.

Таким образом, результаты анализа последствий одновременного применения ИПН и тиенопиридинов в испытаниях PRINCIPLE и TRITON показали, что взаимодействие этих средств «является феноменом фармакодинамики». Что же касается клинических исходов, то «это взаимодействие осталось необоснованным предположением в отношении большинства больных с профилем риска таким же или близким к профилю риска пациентов, включённых в TRITON-TIMI-38» [39]. Таких больных можно безопасно лечить ИПН одновременно с тиенопиридином. Однако требуется соблюдать осторожность, назначая ИПН некоторым больным высокого риска с действительно уменьшенной реакцией на тиенопиридины.

Данные испытания COGENT, накопленные к моменту его преждевременного прекращения

Важный материал для ответа на вопрос о влиянии ИПН на эффективность клопидогрела дал анализ данных незавершённого (из-за прекращения финансирования) испытания COGENT. Оно планировалось с целью определить, безопасна ли и эффективна в сравнении с клопидогрелом комбинация клопидогрела и ИПН омепразола для уменьшения частоты возникновения желудочно-кишечных кровотечений и симптомов язвенной болезни в условиях сопутствующей терапии аспирином [41].

COGENT являлось испытанием III фазы комбинированного препарата CGT-2168 (таблетка, содержащая 75 мг клопидогрела и 20 мг омепразола) у больных, которым требовался приём клопидогрела в течение по крайней мере 12 мес. В основном это были больные после ОКС БП ST, ИМ с подъёмами ST (П ST) или перенёвшие имплантацию стентов (более точную характеристику материала испытания найти не удалось).

На сайте <http://www.clinicaltrials.gov> есть указание, что в комбинированном препарате содержался Plavix (Плавикс), т. е. оригинальный клопидогрел [42].

Испытание прекратили, когда были включены 3627 из планировавшихся 5000 больных. К моменту прекращения средняя продолжительность наблюдения составила 133 дня (максимально 362 дня), произошло 136 сердечно-сосудистых и 105 желудочно-кишечных событий, которые были подтверждены, рассмотрение ещё 14 событий к моменту сообщения не было завершено. Из сердечно-сосудистых событий (к ним относились сердечно-сосудистые смерти, нефатальные ИМ, операции коронарного шунтирования (КШ), ЧКВ и ишемические инсульты) 67 имели место в группе плацебо и 69 — в группе омепразола [41] (рис. 23).

Напротив, при рассмотрении только желудочно-кишечных событий (кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, кровотечения этой локализации, сопровождающиеся симптомами, боль вероятно желудочно-кишечного происхождения) было обнаружено, что их частота достоверно выше среди пациентов, рандомизированных к приёму плацебо (рис. 24).

Значимость полученных результатов снижается не только в связи с преждевременным прекращением испытания до включения запланированного числа участников, но и тем, что в нём использовался комбинированный препарат, а не каждое из лекарств отдельно. Это потенциально породить сомнения в полноте освобождения клопидогрела из комплекса с омепразолом.

Однако, как отметил доложивший результаты COGENT *Bhatt D. L.*, ни в каком другом исследовании взаимодействия клопидогрела и ИПН не накоплено столь большое число подтверждённых (прошедших централизованную проверку) сердечно-сосудистых событий. *Bhatt D. L.* подчеркнул также, что результаты COGENT могут быть экстраполированы на другие ИПН и на другие антитромбоцитарные агенты. По его мнению, сомнительно, что возможно взаимодействие между прасутрелом и ИПН, между тикагрелором и ИПН, неблагоприятное для сердечно-сосудистой системы. Что касается результатов, относящихся к желудочно-кишечному тракту, то они, очевидно, могут быть распространены и на прасутрел,

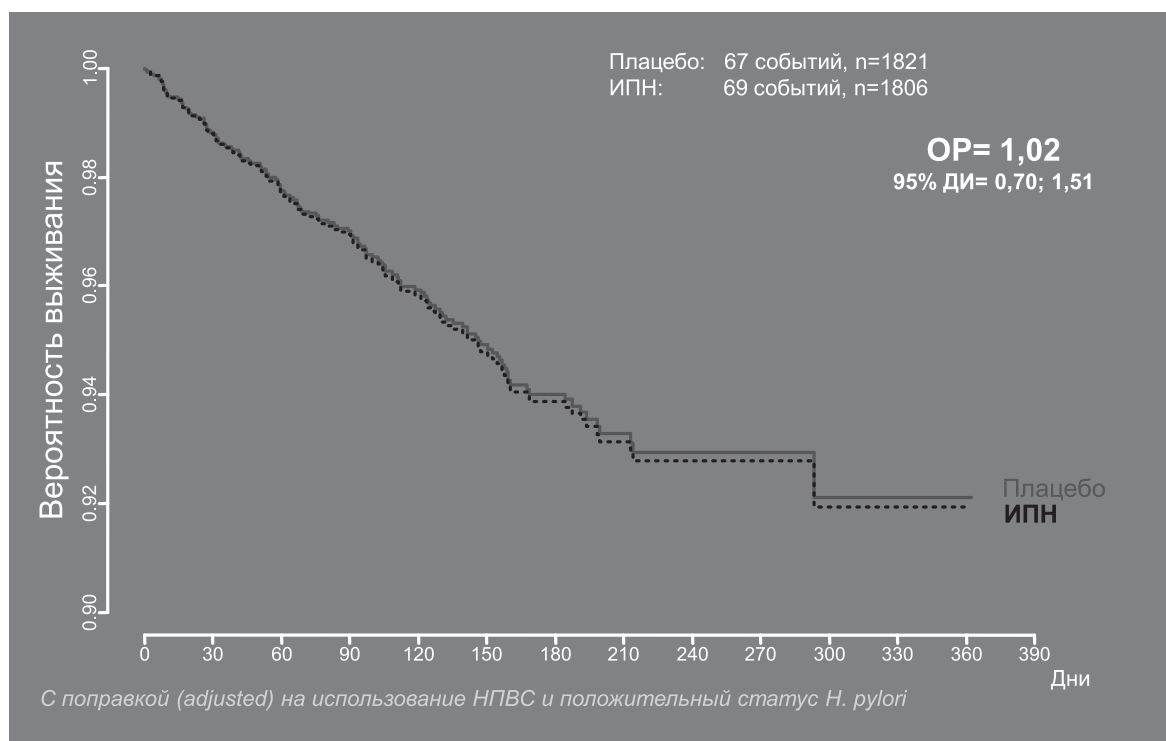


Рис. 23. COGENT. Кривые выживания больных, леченных ИПН или получавших плацебо. Сердечно-сосудистые события [35]

и на тикагрелор, а также, вероятно, и на варфарин, при применении которого одновременное профилактическое использование ИПН, по-видимому, способно уменьшить желудочно-кишечные осложнения [41].

Авторы анализа результатов COGENT считают, что данные, полученные при первой рандомизированной оценке влияния клопидогрела и ИПН на клинические события, убедительно указывают на отсутствие клинически значимого неблагоприятного взаимодействия между клопидогрелем и ИПН. Эти результаты подвергают сомнению наличие точного соответствия между данными исследования функции тромбоцитов *ex vivo* и клиническими исходами, особенно в отношении оценки взаимодействия лекарств: «лабораторные показатели функции тромбоцитов и данные обсервационных исследований — не замена данных рандомизированных контролируемых испытаний» [41].

Многие комментаторы рассматривают возникшую ситуацию как очередное подтверждение примата рандомизированных контролируемых клинических испытаний для определения медицинской практики. К результатам COGENT можно относиться как к ещё одному яркому примеру ошибочности практических выводов, сделанных на основании лабораторных исследований, исследований с суррогатными конечными точками (в данном случае с оценкой функции тромбоцитов различными тестами) и обсервационных исследований. Важно, что они подтверждаются данными оценки клинического значения взаимодействия клопидогрела и ИПН в испытании TRITON (см. выше). При сопоставлении данных лабораторной оценки функции тромбоцитов и клинических результатов при одновременном применении ИПН уже было обнаружено явное несовпадение, правда, имевшее некоторые объяснения.

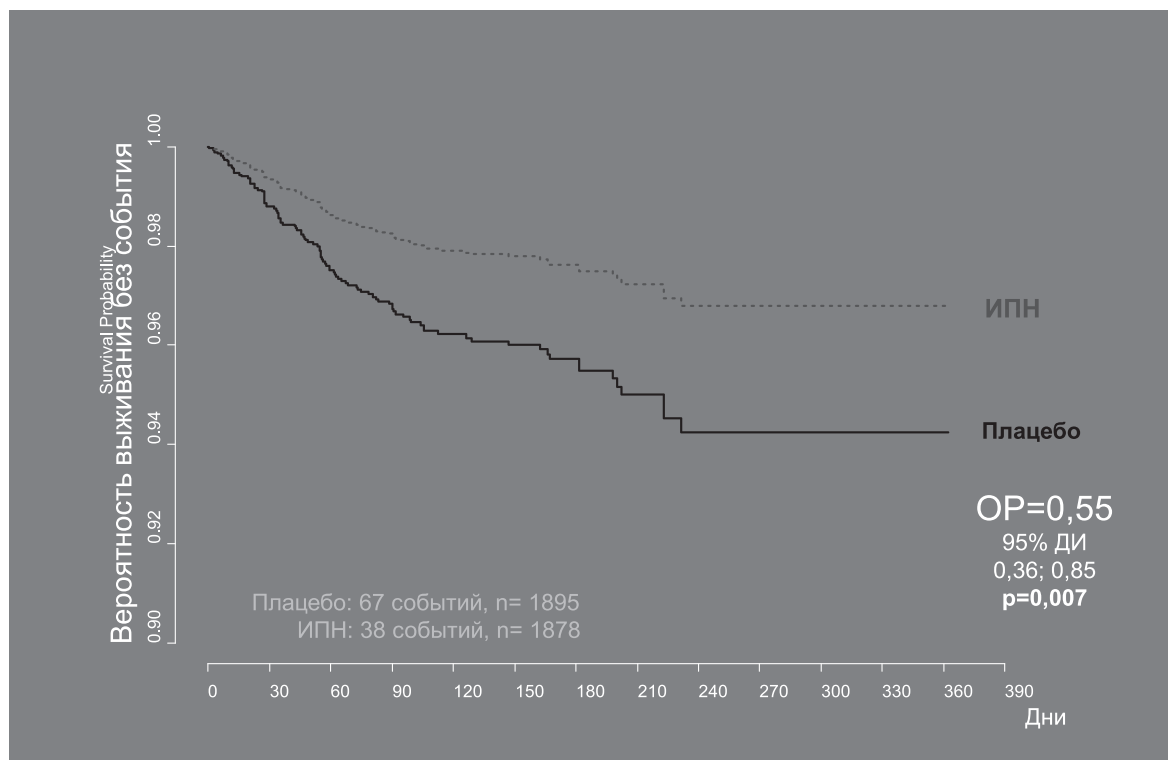


Рис. 24. COGENT. Кривые выживания больных, леченных ИПН или получавших плацебо. Желудочно-кишечные события [35]

Однако нельзя забывать и о том, что COGENT — незавершённое испытание, в нём не достигнуты ни запланированное число пациентов, ни запланированная длительность экспозиции к изучаемым лекарствам. Следует помнить также, что в TRITON применение ИПН не было рандомизированным. К сожалению, очевидно врачам ещё долго придётся довольствоваться имеющейся на настоящее время информацией «не высшего качества», так как никаких крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований потенциального взаимодействия антитромбоцитарных агентов и их, казалось бы, естественных спутников — ИПН — в настоящее время не ведётся и не планируется. И поэтому данные исследований с «суррогатными» конечными точками будут оказывать существенное влияние на отношение к одновременному использованию ИПН и тиагопиридинов (прежде всего клопидогрела).

Информация Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) для профессиональных работников здравоохранения о взаимодействии между клопидогрелем и омепразолом и соответствующие рекомендации

А данные этих исследований по-прежнему не в пользу комбинации клопидогрел — ИПН. Так в декабре 2009 г. были опубликованы следующее наблюдение группы, руководимой Gawas M. Авторы оценили влияние ИПН на реакцию на клопидогрел, измерив агрегацию тромбоцитов *ex vivo* у 1425 последовательных больных КБС, подвергавшихся ЧКВ. Считалось, что пациенты используют ИПН, если они принимали один из препаратов ≥ 1 недели до нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг. Назначение ИПН производилось по усмотрению лечащего врача.

Остаточная агрегация (на клопидогреле)

была достоверно большей у принимавших ИПН (соответственно 34 и 29,8 %, $p < 0,001$). Среди них была большей доля пациентов, слабо реагирующих на клопидогрел (т.е. относящихся к верхней терцили распределения величин остаточной агрегации). Применение ИПН оказалось независимо связанным с более высокой остаточной агрегацией тромбоцитов. Таким образом, было продемонстрировано, что одновременный приём ИПН достоверно и значительно уменьшает влияние клопидогреля на агрегацию тромбоцитов [43].

Вероятно, опираясь на новые неопубликованные сведения из таких исследований, выполненных производителями клопидогреля, FDA довольно неожиданно в ноябре 2009 г. выпустило специальное заявление о лекарственном взаимодействии между клопидогрелем бисульфатом (торговое название Плавикс) и омепразолом (торговое название Прилосекс) [44, 45]. В нём сказано, что FDA располагает новыми данными, согласно которым омепразол уменьшает препятствующий тромбообразованию эффект клопидогреля почти в 2 раза, если эти два средства принимают одновременно. Таким образом, пациенты с риском сердечных приступов или инсульта, использующие клопидогрел для предупреждения тромбообразования, не получают полного эффекта от этого лекарства, если они принимают также и омепразол.

В этих новых исследованиях проведёно сравнение количества активного метаболита клопидогреля в крови и его влияния на тромбоциты (противосвёртывающее действие) у людей, принимавших клопидогрел с омепразолом и принимавших только клопидогрел. У пациентов, получавших клопидогрел с омепразолом, обнаружено уменьшение уровня активного метаболита примерно на 45 % по сравнению с теми, кто принимал только клопидогрел. Действие клопидогреля на тромбоциты у пациентов, принимавших клопидогрел и омепразол вместе, также было снижено на 47 %. Эти эффекты выявлялись как при одновременном приёме лекарств, так и при их приёме с промежутком в 12 ч.

В заявлении отмечено, что средства, являющиеся мощными ингибиторами фермента

CYP2C19, скорее всего, обладают таким же действием и поэтому их комбинирования с клопидогрелем также следует избегать. К этим средствам относятся циметидин, флуконазол, кетоконазол, вориконазол, этравирин, фелбамат, флуоксетин, флувоксамин, и тиклопидин. Так как уровень ингибирования *CYP2C19* различными ИПН не одинаков, не известно, в какой степени другие ИПН способны взаимодействовать с клопидогрелем. Однако эзомепразол — ИПН, являющийся L-изомером омепразола, ингибирует *CYP2C19* и его тоже не следует применять в комбинации с клопидогрелем.

Важно обратить внимание на отношение FDA к данным анализа COGENT. Отмечено, что организация о COGENT осведомлена. Хотя результаты этого испытания не были подвергнуты «полному рассмотрению», их применимость ограничена из-за особенностей построения исследования и осуществления в нём длительного наблюдения. Поэтому, основываясь на имеющейся в настоящее время научной информации, инструкция по применению клопидогреля (clopidogrel label) должна быть обновлена и дополнена предостережением об омепразоле и других лекарствах, которые ингибируют фермент *CYP2C19* и могут взаимодействовать с клопидогрелем таким же образом.

Заявление FDA содержит рекомендации для врачей («профессиональных работников здравоохранения») по использованию сведений о взаимодействии ИПН и тиенопиридинов в практике (предложение по изменению инструкции к Плавиксу) [45].

- Следует избегать одновременного использования с клопидогрелем омепразола из-за его влияния на уровень активного метаболита и противотромботическую активность клопидогреля. У пациентов с риском ИМ или инсульта, которые получают клопидогрел для предупреждения образования тромбов, защитный эффект может быть неполным, если они принимают также и омепразол.
- Разделение (разнесение во времени) приёмов клопидогреля и омепразола не уменьшает взаимодействия этих лекарств.

- Другими лекарствами, применения которых в комбинации с клопидогрелем следует избегать, поскольку возможно такое же взаимодействие, являются: эзомепразол (Нексиум), циметидин (Тагамет), флуконазол (Дифлюкан), кетоконазол (Низорал), вориконазол (Вифенд), этравирин (Интеленс), фелбамат (Фелбатол), флуоксетин (Прозак), флувоксамин (Лувокс) и тиклопидин (Тиклид).
- В настоящее время FDA не располагает информацией о лекарственном взаимодействии между клопидогрелем и другими ИПН (отличными от омепразола и эзомепразола), достаточной для формулирования специфических рекомендаций об их совместном с клопидогрелем применении. Работники здравоохранения и пациенты должны тщательно рассмотреть все возможности для лечения ещё до начала терапии.
- Отсутствуют свидетельства того, что противосвёртывающему действию клопидогрела препятствуют другие средства, уменьшающие кислотность в желудке, такие как большинство H_2 -блокаторов — ранитидин (Зантак), фамотидин (Пепсидил), низатидин (Аксид). Но это не относится к циметидину (Тагамету), являющимся ингибитором *CYP2C19*.
- Следует расспрашивать пациентов о том, какие безрецептурные средства они принимают. Необходимо учитывать, что пациенты могут принимать отпускаемые без рецепта препараты омепразола и циметидина.

Пациенты, которые используют клопидогрел и нуждаются в лекарстве для уменьшения кислотности в желудке, могут принимать *антациды* (такие как *Маалокс*) и большинство из средств, уменьшающих кислотность, таких как *ранитидин*, *фамотидин* или *низатидин*, так как FDA не считает, что эти средства будут препятствовать противосвёртывающей активности клопидогрела. Однако циметидин применяться не должен.

ИПН и клопидогрел в обновлении 2009 года Руководства Американских Ассоциации Сердца и Коллегии Кардиологов и по Лечению больных с инфарктом миокарда с подъёмами ST

Авторам этого обновления уже было известно заявление FDA. Однако на основании анализа имеющихся сведений (часть из которых изложена выше) документ формулирует отношение к проблеме следующим образом: «Для того чтобы могли быть сформулированы официальные рекомендации по использованию двойной антитромбоцитарной терапии необходимы дополнительные данные... рандомизированных контролируемых исследований...» [46]. Правда, здесь речь идёт об остром коронарном синдроме. К тому же в документе трудно провести разграничение между применением клопидогрела и двойной антитромбоцитарной терапии вообще. Уже сейчас в некоторых странах последняя подразумевает комбинирование с аспирином не только клопидогрела, но и прасутрела. А очевидно, в ближайшем будущем станет распространённым и вариант с тикагрелором.

Тем не менее, отсутствие конкретной рекомендации означает, что врач должен сам взвешивать аргументы за и против одновременного применения двойной антитромбоцитарной терапии (в России она пока подразумевает клопидогрел) в каждом конкретном случае, осознавая, что значимость аргументов «ЗА» увеличивается с увеличением риска желудочно-кишечных осложнений.

Пути преодоления недостаточной реакции на антитромбоцитарную терапию. Увеличение дозы клопидогрела. Новые антитромбоцитарные агенты

У больных, подвергаемых ЧКВ, удвоение нагрузочной дозы клопидогрела, а также (на короткое время) его поддерживающей дозы сопровождается улучшением клинических результатов.

Согласно результатам многочисленных исследований последних лет, применение клопидогрела в дозировках, более высоких, чем его дозы при стандартной схеме применения (300 мг одномоментно, затем 75 мг/сут), оказывает более

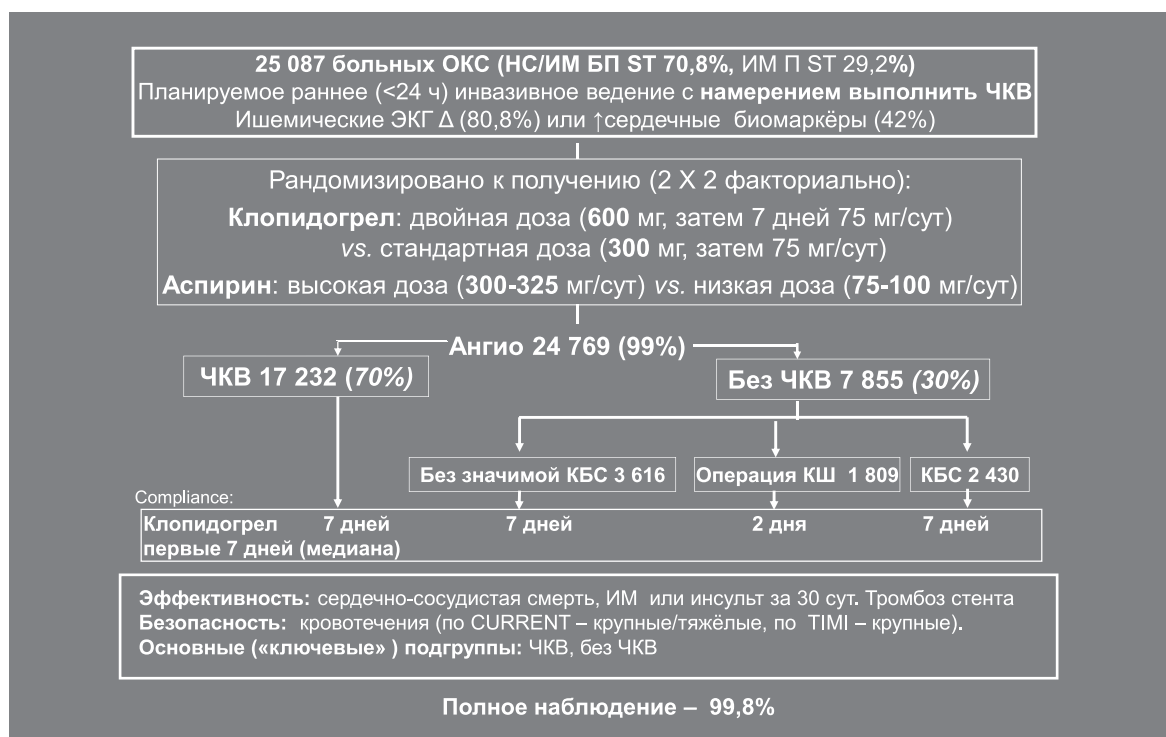


Рис. 25. CURRENT. Замысел испытания и его осуществление [47]

Примечание. НС — нестабильная стенокардия; ИМ БП ST — ИМ без подъёма сегмента ST; ИМ П ST — ИМ с подъёмом сегмента ST; ангио — ангиография

выраженное действие на агрегацию тромбоцитов и увеличивает число людей, реагирующих её значительным уменьшением в ответ на этот ингибитор рецепторов тромбоцитов к АДФ. На практике многие инвазивные кардиологи уже стали использовать клопидогрел в нагрузочных дозах 600 и 900 мг и поддерживающей дозе 150 мг/сут. в связи с проведением ЧКВ. Однако доказательства того, что больший «лабораторный» эффект более высоких доз клопидогрела сказывается на клинических результатах лечения и выражается в меньшем числе неблагоприятных ишемических событий, до недавнего времени не было.

На Конгрессе ЕКО 2009 г. доложены и одновременно опубликованы результаты CURRENT-OASIS-7 — рандомизированного испытания, в котором проверена гипотеза о возможном клиническом превосходстве высокой («двойной») дозы клопидогрела (600 мг нагрузочная доза

с последующим краткосрочным применением 150 мг/сут) [47].

В этом испытании больные ОКС, распределённые к высокой дозе клопидогрела, принимали его нагрузочную дозу 600 мг, после которой в течение следующих 7 дней получали 150 мг/сут, а затем до 30-го дня — по 75 мг/сут. Больные, распределённые к получению клопидогрела по стандартной схеме, после нагрузочной дозы 300 мг в течение 30 дней принимали препарат в дозе 75 мг/сут. Кроме того, в CURRENT-OASIS-7 сравнивались два режима применения аспирина — в обычных, рекомендуемых в настоящее время (75–100 мг) и более высоких (300–325 мг) дозах (рис. 25).

В целом различий между результатами испытания у больных, получавших стандартные и более высокие нагрузочную и поддерживающую дозы клопидогрела, не было. По мнению представившего данные CURRENT Mehta S. R., это преимуще-

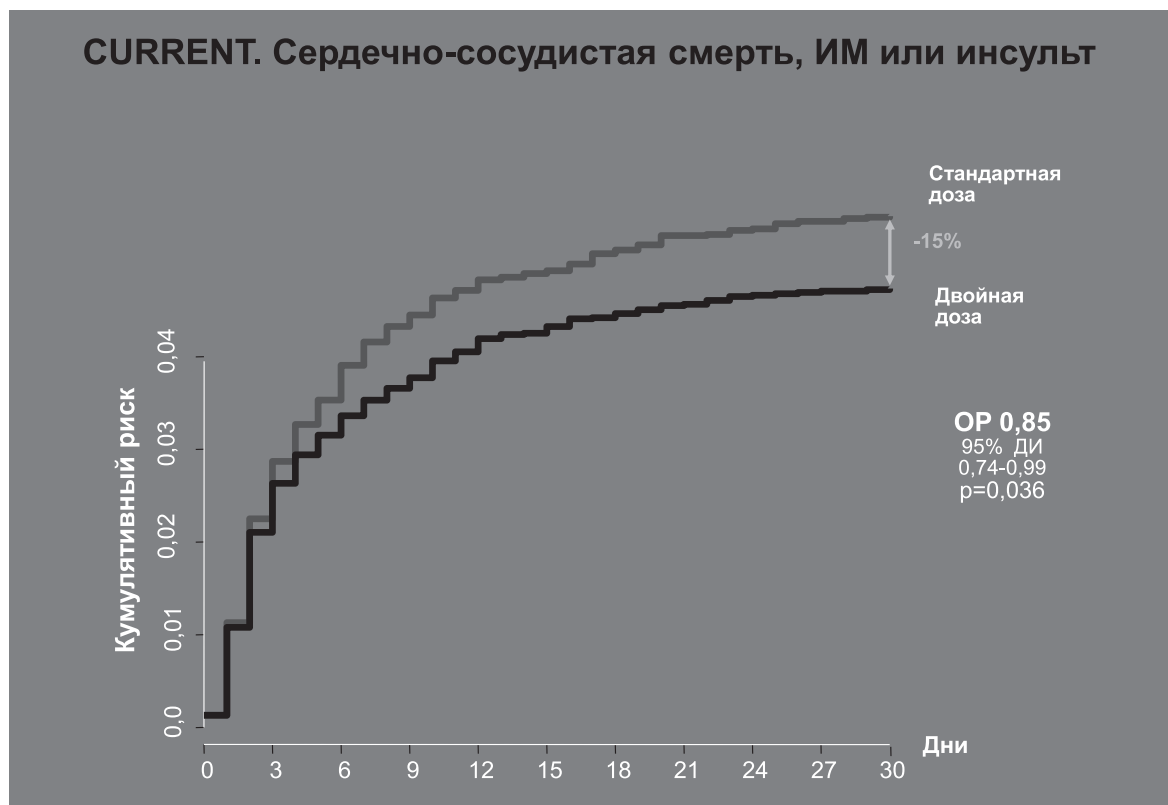


Рис. 26. CURRENT-OASIS-7. Клопидогрел: удвоенная и стандартная дозы. Первичный исход: больные, подвергнутые ЧКВ [47]

шественно обусловлено отсутствием различий в результатах применения разных режимов лечения клопидогрелем у больных, не подвергавшихся ЧКВ. У этих больных или не было гемодинамически значимых изменений в коронарных артериях, или выполнялась операция КШ, перед которой приём клопидогрела прекращался.

Среди больных, подвергавшихся ЧКВ ($n = 17\,232$), применение двойных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела привело к достоверному уменьшению на 15 % событий первичного исхода (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта), на 22 % риска ИМ и на 42 % риска определённого тромбоза стента (рис. 26 и 27). Причём этот эффект не сопровождался увеличением частоты крупных кровотечений по классификации группы TIMI, внутричерепных, фатальных кровотечений и кровотечений, связанных с операциями КШ.

Достоверных различий в эффективности или частоте возникновения кровотечений между дозами аспирин 300–325 мг и 75–100 мг/сут. обнаружено не было. Однако при интерпретации результатов, относящихся к аспирину, следует учитывать, что они относятся к кратковременному его применению, и данные об отсутствии различий в безопасности высокой и низкой доз препарата не могут быть распространены на длительный приём аспирина.

Сведения из CURRENT-OASIS-7 вполне могут стать основанием для широкого использования на практике удвоенных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела. Причём речь идёт о краткосрочном применении поддерживающей дозы (1 неделя), которое не может существенно сказаться на общей стоимости лечения.

Конечно, нельзя не обратить внимания и на увеличение числа крупных кровотечений

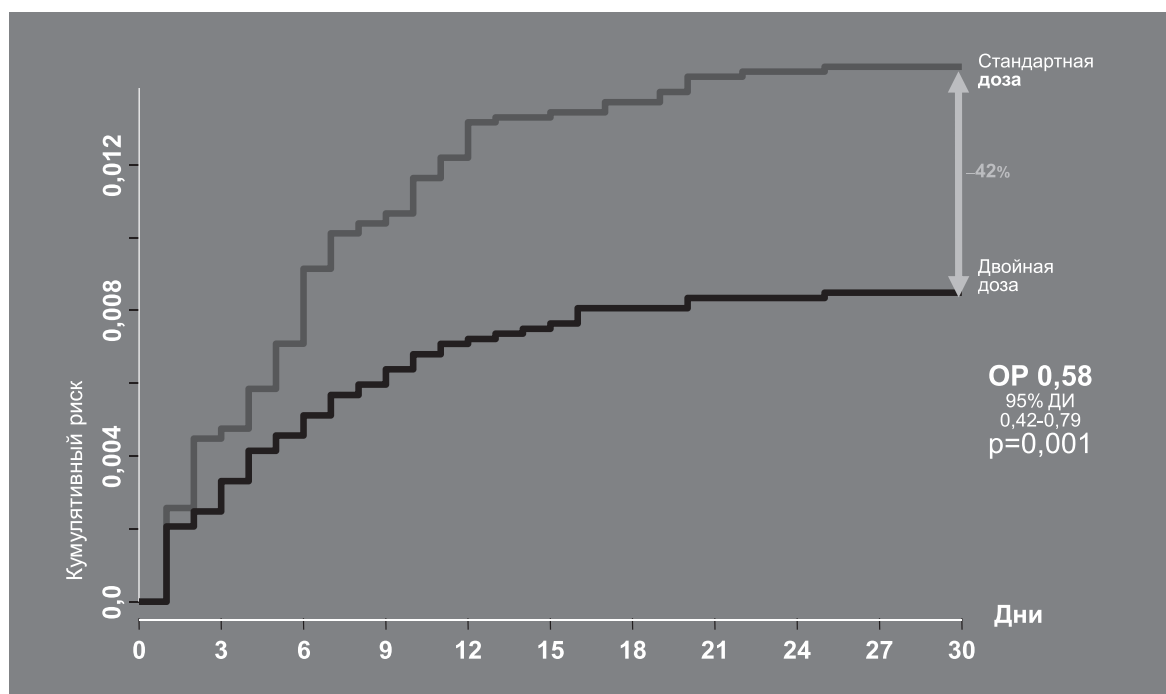


Рис. 27. CURRENT-OASIS-7. Определённый (ангиографически) тромбоз стента в зависимости от дозы клопидогрела [47]

по созданной специально для CURRENT-OASIS-7 классификации, а также на увеличение потребности в переливании крови. Эти факты показывают, что применение удвоенных по сравнению со стандартными дозами клопидогрела очевидно требует тщательной оценки риска кровотечений. Последнюю задачу, вероятно, облегчат внедряемые в настоящее время в практику соответствующие алгоритмы и шкалы.

Данные CURRENT-OASIS-7, кроме обоснования целесообразности практического применения удвоенных доз клопидогрела в связи с ЧКВ, важны и с точки зрения оценки значимости результатов сравнительных испытаний эффективности этого препарата и новых антитромбоцитарных агентов — прасутрела и тикагрелора. И до подтверждения клинических преимуществ более высоких доз клопидогрела высказывалось мнение, что именно с ними следовало бы сравнивать новые антитромбоцитарные агенты. Теперь же, когда эти преимущества достаточно убедительно продемонстрированы в CURRENT-OASIS-7, становится ещё более

желательным знать, проявится ли превосходство новых средств при их сравнении с удвоенной дозой клопидогрела у больных, подвергаемых ЧКВ.

Шаг вперёд — результаты клинического изучения обратимого блокатора $P2Y_{12}$ -рецептора тикагрелора

Тикагрелор, в отличие от клопидогрела и прасутрела, не тиенопиридин и вызывает обратимую блокаду $P2Y_{12}$ -рецептора. Теоретически это может, в частности, проявляться меньшим риском кровотечений. С другой стороны, длительность его действия меньше, чем у тиенопиридинов, и препарат нужно принимать 2 раза/сут.

Тикагрелор — не пролекарство, как клопидогрел и прасутрел, он непосредственно действует на $P2Y_{12}$ -рецептор к АДФ (т.е., является прямым ингибитором рецептора) и поэтому его эффект наступает быстрее, а влияние на тромбоциты менее вариабельно. По данным лабораторных исследований, тикагрелор вызывает более выраженное, чем

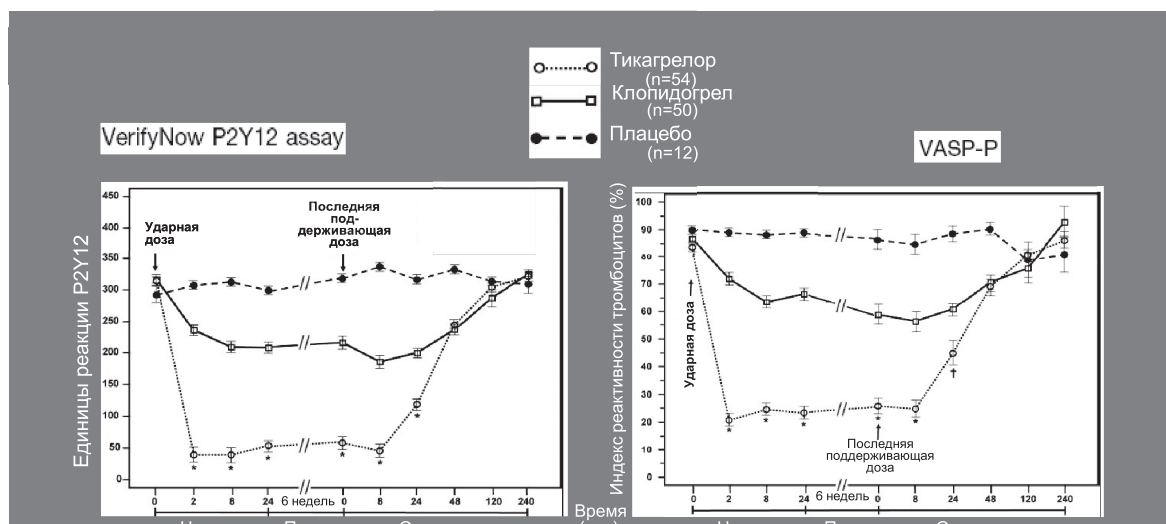


Рис. 28. ONSET-OFFSET. Начало и окончание антитромбоцитарного действия тикагелора и клопидогрела у больных стабильной коронарной болезнью сердца [48]

клопидогрел, ингибирование агрегации тромбоцитов, которое раньше проявляется и раньше проходит. Эти данные недавно были подтверждены результатами небольшого, но тщательно выполненного рандомизированного двойного слепого испытания ONSET-OFFSET, специально предназначенного для сравнения антитромбоцитарных эффектов тикагелора и клопидогрела (в высокой нагрузочной дозе) (рис. 28) [48].

Испытание PLATO: тикагелор превзошёл клопидогрел, применявшийся преимущественно по уже устаревшей (после исследования CURRENT) схеме.

Эффективность тикагелора и клопидогрела в предупреждении сердечно-сосудистых событий была сравнена в многоцентровом двойном слепом рандомизированном испытании у 18 624 больных ОКС с подъёмами или без подъёмов сегмента ST, доставленных в больницы (рис. 29) [49]. Схема применения тикагелора в PLATO — 180 мг нагрузочная доза, затем по 90 мг 2 раза/сут, схема применения клопидогрела — 300–600 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут. (рис. 29).

Через 12 мес. первичная конечная точка (составная, включавшая смерть от сосудистых причин, ИМ или инсульт) имела место у 9,8% боль-

ных, получавших тикагелор, и у 11,7% больных, получавших клопидогрел (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77–0,92, $p < 0,001$) (рис. 30). Заранее запланированный анализ вторичных конечных точек продемонстрировал достоверные различия в частотах ИМ (5,8 в группе тикагелора и 6,9% в группе клопидогрела, $p = 0,005$), а также случаев смерти от сосудистых причин (4,0 против 5,1%, $p = 0,001$), но не одного инсульта (1,5 и 1,3%, $p = 0,22$). Частота случаев смерти от любой причины была также меньшей на тикагелоре (4,5 против 5,9% на клопидогреле, $p < 0,001$).

Достоверных различий в частотах крупных кровотечений между группами тикагелора и клопидогрела (соответственно 11,6 и 11,2%, $p = 0,43$) обнаружено не было (рис. 24), но тикагелор ассоциировался с большей частотой крупных кровотечений, не связанных с операциями шунтирования коронарных артерий (4,5 и 3,8%, $p = 0,03$), включая большее число случаев фатальных внутричерепных кровотечений, но меньшее число приведших к смерти (фатальных) кровотечений других типов.

Таким образом, применение тикагелора у больных ОКС с подъёмами или без подъёмов сегмента ST было сопряжено с меньшей, по срав-



Рис. 29. PLATO: структура испытания [49]

нению с применением клопидогрела, частотой смерти от сосудистых причин, ИМ или инсульта без увеличения общей частоты крупных кровотечений, но с увеличением частоты кровотечений, не связанных с инвазивными процедурами. Особое внимание привлекает существенное и высоко достоверное действие тикагрелора на смертность от всех причин, проявившееся, несмотря на то, что больные группы сравнения получали высоко эффективный антитромбоцитарный препарат.

Любопытно, что при рассмотрении различных подгрупп выяснилось, что превосходство тикагрелора не проявилось среди больных, включённых в Северной Америке. Таких больных было сравнительно немного (1 814) и не исключено, что отличие полученных у них результатов от результатов испытания в целом обусловлено случайностью. Однако, возможно, что оно связано с какими-то особенностями лечения ОКС в США и Канаде (например, там используется более высокая, чем в европейских странах, доза аспирина). Значение

этого факта может оказаться существенным для судьбы препарата, так как он способен побудить FDA потребовать провести дополнительные исследования в Северной Америке.

Хотя у существенной доли больных (19,6%) группы клопидогрела в испытании PLATO применена нагрузочная доза 600 мг, сравнение с большей дозой запланировано не было, и без специального исследования невозможно судить о сравнительной безопасности и эффективности тикагрелора и клопидогрела, применяемого по схеме с большими нагрузочной и последующей поддерживающей дозами. Не исключено, что снижению эффективности клопидогрела могла способствовать большая частота одновременного приёма ИПН (44%) [50].

Относительным недостатком тикагрелора является уже упомянутая необходимость приёма 2 раза/сут. В реальной практике по сравнению с клиническим испытанием более вероятны отступления от прописанного режима применения

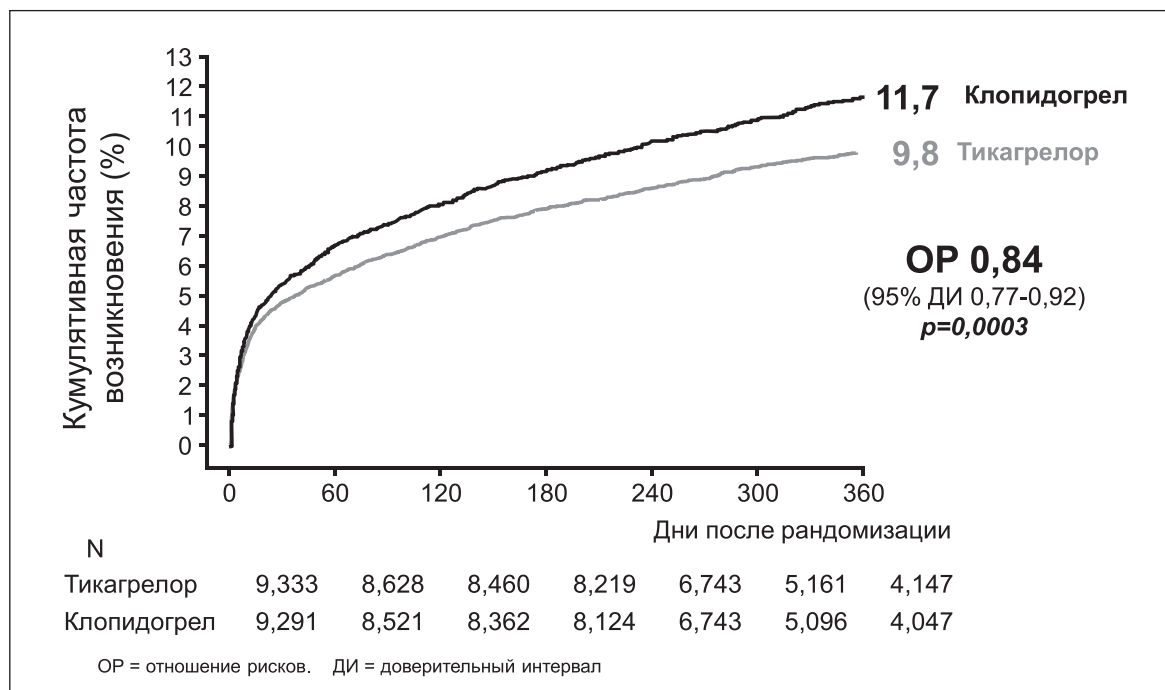


Рис. 30. PLATO. Время до первого первичного события эффективности (суммарно сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) {кривые Каплана-Мейера} [49]

препарата, пропуски его приёмов. При кратковременном обратимом антитромбоцитарном эффекте это может создавать условия повышенного риска тромбоза [50]. Ожидается также, что стоимость тикагрелора окажется довольно высокой. Это может быть некоторым препятствием для его широкого распространения, так как конкурировать ему придётся не с оригинальным клопидогрелем, а с его существенно менее дорогостоящими генериками.

PLATO. Тикагрелор у больных острым ИМ П ST

Тикагрелор превзошёл клопидогрел не только во всем испытании в целом, но и у больных ИМ П ST, подвергаемых ЧКВ [51].

В PLATO-STEMI были включены 8430 больных ИМ П ST, у которых предполагалось выполнение первичного ЧКВ. Рандомизированные к тикагрелору (n = 4201) получали 180 мг препарата во время ЧКВ и затем по 90 мг 2 раза/сут. от 6 до 12 мес. Рандомизированные к клопидогрелу (n = 4229) получали 300 мг препарата (причём

допускалось применение ещё 300 мг перед ЧКВ), а затем должны были принимать по 75 мг/сут. также от 6 до 12 мес. У 75% больных выполнена имплантация стента, в большинстве случаев обнажённого металлического. Все больные одновременно получали аспирин.

В группе тикагрелора оказалось меньшим по сравнению с группой клопидогрела число сердечно-сосудистых событий (различие по первичной конечной точке, включавшей ИМ, инсульт или сосудистую смерть, — 15%, отношение рисков 0,85, p = 0,02) (табл. 4). При этом не было отмечено увеличения крупных кровотечений (независимо от использованного определения). Кроме того, у рандомизированных к тикагрелору было достоверно меньше тромбозов стентов и ИМ.

PLATO. Тикагрелор у больных с запланированной инвазивной стратегией

При рандомизации инвазивная стратегия была запланирована у 13408 (70%) из 18624 больных

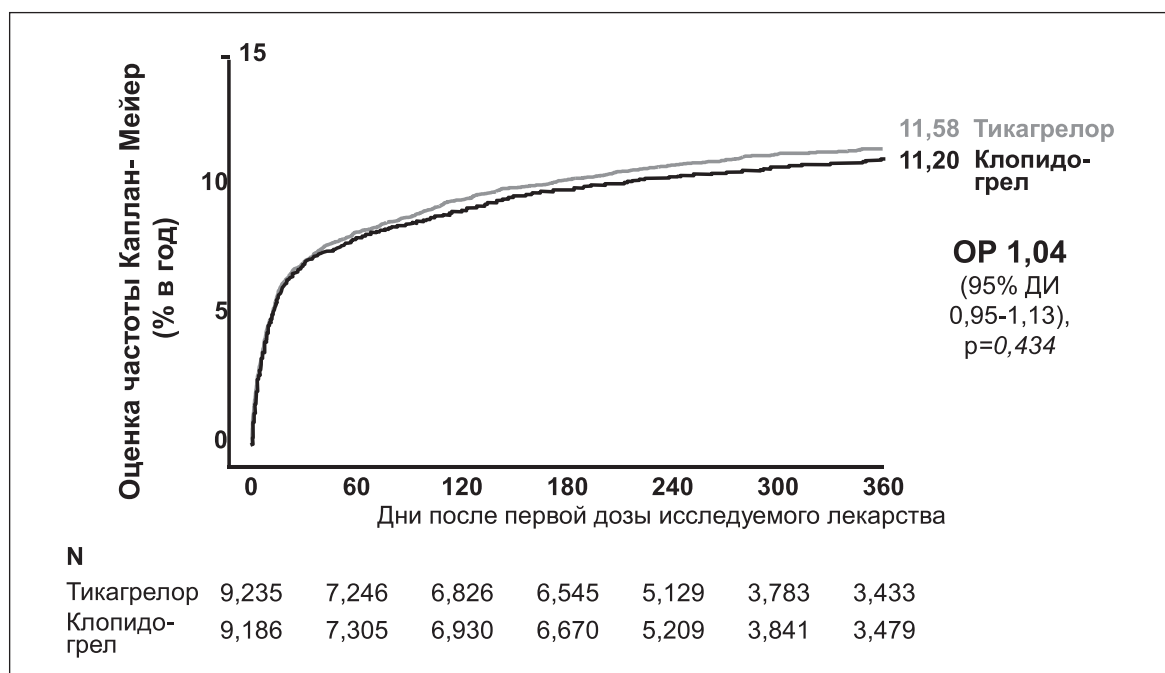


Рис. 31. PLATO. Время до крупного кровотечения — первичного события безопасности

Таблица 4

Результаты PLATO у больных ИМ П ST [51]

Конечные точки	Клопидогрел, %	Тикагрелор, %	ОР	p
Первичная: смерть от сосудистых причин, ИМ или инсульт	11,0	9,3	0,85	0,02
<i>Вторичные</i>				
Смертность от всех причин	6,0	4,9	0,82	0,04
Сердечно-сосудистая смертность	5,4	4,5	0,84	0,09
Определённый тромбоз стента	2,5	1,6	0,61	0,01
Инфаркт миокарда	6,1	4,7	0,77	0,01
Первичное событие безопасности: крупное кровотечение	9,3	9,0	0,96	0,63

пациентов, госпитализированных из-за ОКС с подъёмами, или без подъёмов ST. К тикагрелору были распределены 6732, к клопидогрелю — 6676 больных. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, или инсульт) в группе тикагрелора имела место у меньшего числа больных, чем в группе клопидогреля (соответственно 569 и 668 [частота событий за 360 сут. 9,0 и 10,7 %], отношение рисков

0,84 (95 % ДИ 0,75–0,94; $p = 0,0025$) [52] (рис. 32). Между группами тикагрелора и клопидогреля не было различий по частотам всех крупных кровотечений (689 и 691 [11,5 и 11,6 %], отношение рисков 0,99, 95 % ДИ 0,89–1,10; $p = 0,8803$) или тяжёлых кровотечений по определению GUSTO (185 и 198 [2,9 и 3,2 %], отношение рисков 0,91, 95 % ДИ 0,74–1,12; $p = 0,3785$).

В группе тикагрелора по сравнению с группой

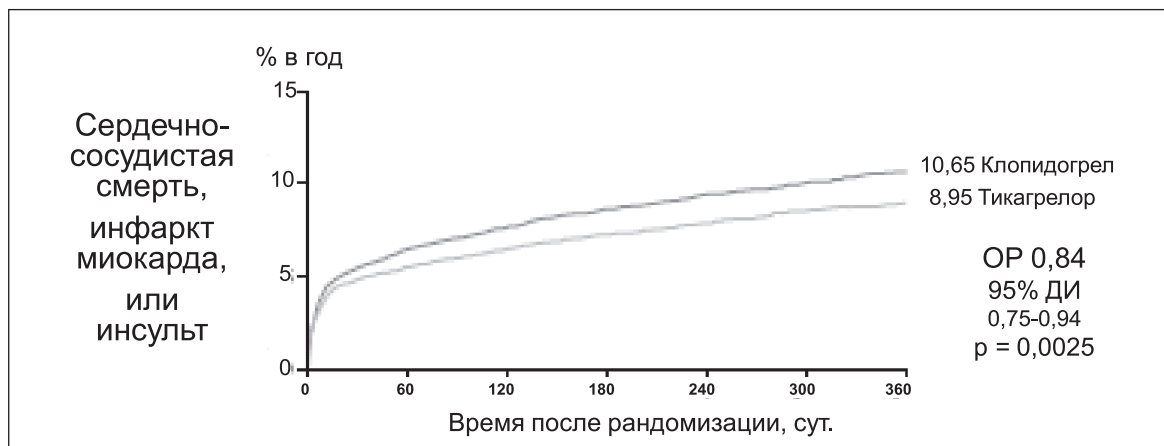


Рис. 32. PLATO. Больные с планируемой инвазивной стратегией лечения. Оценка Каплан-Мейер времени до первого события первичной конечной точки [52]

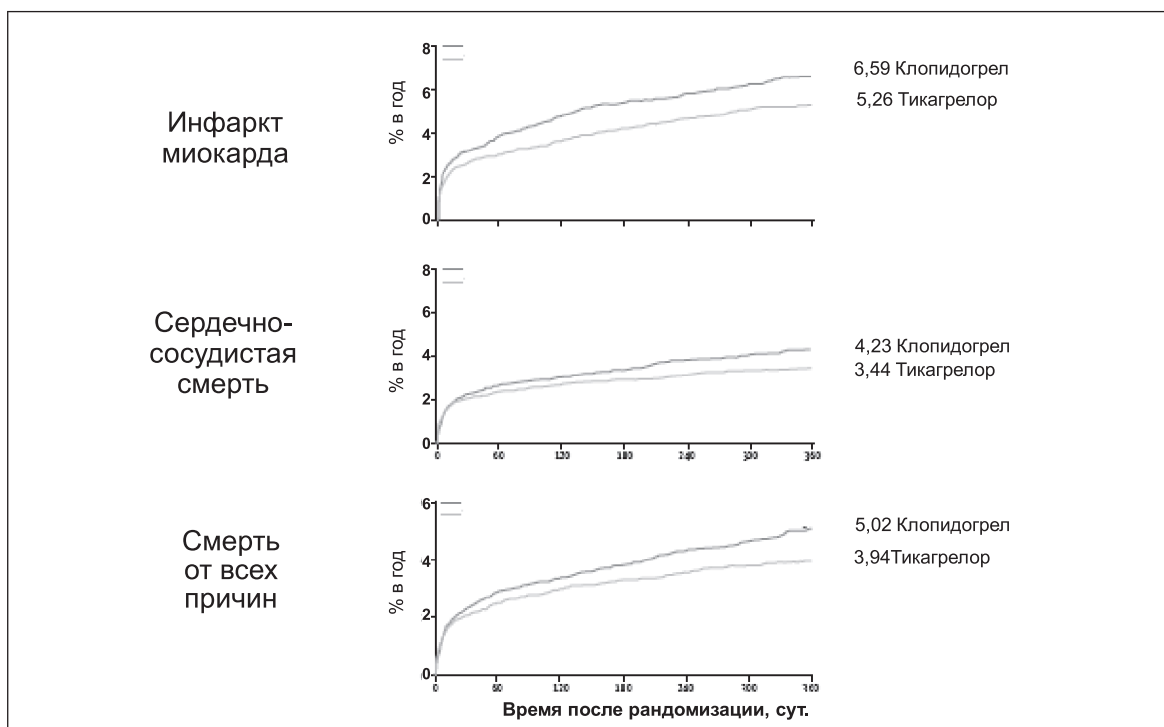


Рис. 33. PLATO. Больные с планируемым инвазивным лечением. Оценка Каплан-Мейер времени до события [52]

клопидогреля были меньшими частоты инфарктов миокарда (соответственно 5,3 и 6,6 %, ОР 0,80, 95 % ДИ 0,69–0,92, $p = 0,0023$) и случаев сердечно-сосудистой смерти (соответственно 3,4 и 4,3 %, ОР

0,82, 95 % ДИ 0,68–0,98, $p = 0,0250$), частота инсультов между группами достоверно не различалась.

И, наконец, в группе тикагрелора была достоверно меньшей, чем в группе клопидогреля

смертность от всех причин (рис. 33). Напомним, что снижение общей смертности отмечено во всём испытании PLATO в целом (соответственно 4,5 и 5,9 %, ОР 0,78, $p < 0,001$) и у больных инфарктом миокарда с подъёмами ST (соответственно 4,9 и 6,0 %, ОР 0,82, $p = 0,04$).

Тикагрелор и общая смертность

Меньшая смертность от всех причин в группе тикагрелора признаётся одним из наиболее интересных результатов испытания. Важно, что различие в смертности от всех причин наблюдалось на фоне оптимального медикаментозного лечения, одинакового в обеих группах, и в сравнении с эффектом, достигнутым при применении клопидогрела.

Авторы одной из публикаций результатов PLATO отметили, что снижение тикагрелором смертности больных ОКС по отношению к клопидогрелю близко по величине к наблюдавшемуся при вмешательствах, результаты изучения которых были признаны крупнейшими достижениями предшествующего периода — стрептокиназе и аспирина (по отношению к плацебо), тканевом активаторе плазминогена (по отношению к стрептокиназе) [52]. Они особенно выделили действие на смертность при ОКС без подъёмов сегмента ST, при котором активное антитромботическое лечение (аспирин, клопидогрел, прасугрел, ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa, нефракционированный и низкомолекулярные гепарины), а также ранняя инвазивная стратегия не оказывали влияния на смертность от всех причин.

Действие тикагрелора на смертность от всех причин связывают с отсутствием увеличения кровотечений в условиях уменьшения инфарктов миокарда [53]. Комментатор одной из публикаций данных PLATO Stone G. W. отметил, что за предшествовавшие 5 лет в многочисленных испытаниях при ОКС до PLATO только фондапаринукс (у консервативно леченных больных ОКС БП ST) и бивалирудин (у больных ОКС П ST, леченных с применением первичного ЧКВ) снизили смертность от всех причин относительно сравниваемого вмешательства. Эти средства уменьшали частоты крупных кровотечений, не повышая

(но и не уменьшая) частоты инфарктов миокарда. Тикагрелор «доказал гипотезу кровотечения-ишемия, продемонстрировав обратное — то, что агент, уменьшающий частоту инфарктов миокарда без увеличения общей частоты крупных кровотечений также способен улучшить выживаемость» [53].

Однако в PLATO-invasive, в котором отмечено снижение общей смертности, общее число крупных и тяжёлых кровотечений в группе тикагрелора не было меньшим, чем в группе клопидогрела, и, соответственно, сомнительно, что различия в смертности связаны с уменьшением кровотечений.

Высказано и предположение, что столь значительное снижение и без того невысокой смертности не может быть объяснено только превосходством антитромботического действия тикагрелора на тромбоциты через P2Y₁₂-рецептор. В качестве возможной дополнительной причины влияния тикагрелора на смертность рассматривается его действие на рецепторы к аденозину [51, 54].

Отсутствие какого-либо очевидного объяснения влияния тикагрелора на смертность в PLATO дало повод некоторым даже сомневаться в правдоподобности, неслучайности этого результата, несмотря на его формальную статистическую достоверность [55].

Метод преодоления резистентности к клопидогрелю существует

Однако вполне возможно, что клиническое действие тикагрелора вполне можно объяснить превосходством его специфического антитромботического эффекта над этим эффектом клопидогрела. А то, что это превосходство велико продемонстрировано в испытании RESPOND («Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies» — «Реакция на тикагрелор у нереагирующих и реагирующих на клопидогрел и влияния переключения терапий») [56].

Среди больных со стабильной коронарной болезнью, принимавших аспирин, после нагрузочной дозы клопидогрела (300 мг) с помощью

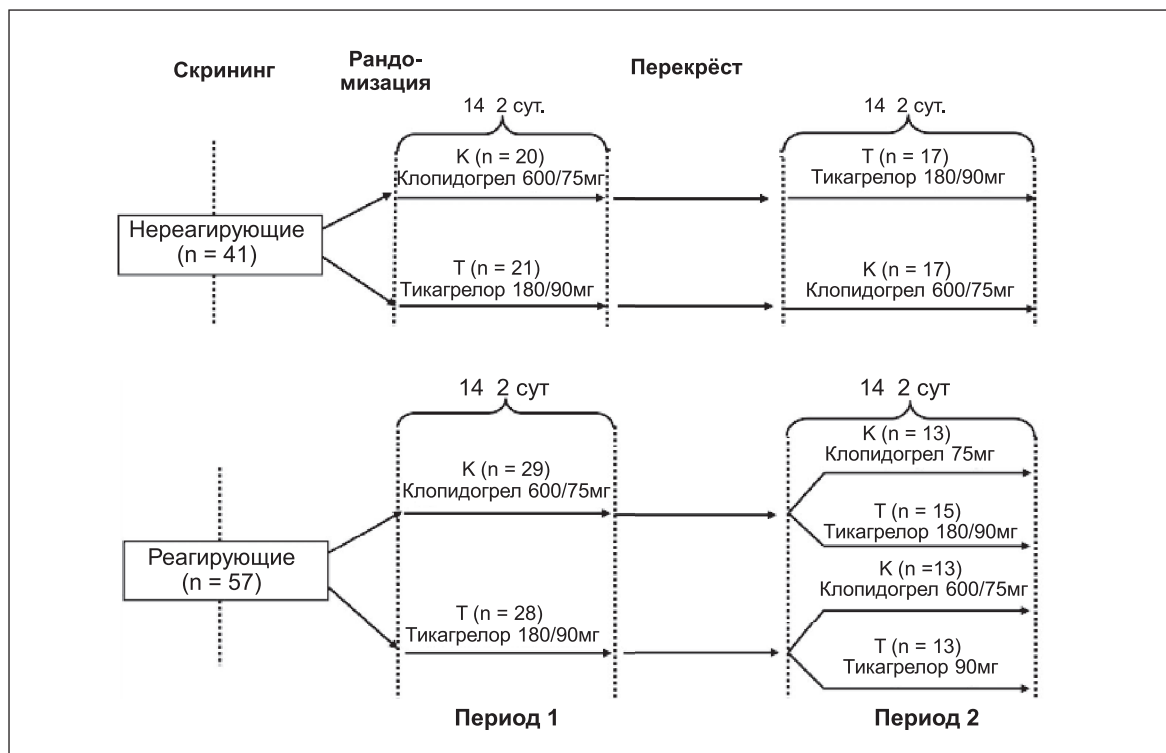


Рис. 34. RESPOND. Тикагрелор (Т) у реагирующих и не реагирующих на клопидогрел (К). План [56]

оптической трансмиссионной агрегометрии были выявлены пациенты, реагирующие и не реагирующие на клопидогрел. Затем использована перекрёстная схема применения клопидогрела и тикагрелора (рис. 34). В периоде 1 нереагирующие (n = 41) и реагирующие (n = 57) были рандомизированы к приёму клопидогрел (600 мг, затем 75 мг 1 раз/сут) или тикагрелор (180 мг/90 мг 2 раза/сут). В периоде 2 все нереагирующие были переключены на другое лечение, половина реагирующих продолжали то же (исходное) лечение, остальные реагирующие были переключены на другое лечение (рис. 34).

Методы оценки функции тромбоцитов были следующими: трансмиссионная оптическая агрегометрия; методика VerifyNow (результаты представлены как единицы реакции P2Y12 — PRU); и фосфорилирование стимулированного вазодилататором фосфопротеина — характеристика реактивности рецептора P2Y12 (результаты пред-

ставлены в виде индекса реактивности тромбоцитов — PRI).

Ингибирование агрегации тромбоцитов было более выраженным у нереагирующих, получавших тикагрелор, по сравнению с клопидогрелем ($p < 0,05$) (рис. 35). Причём у всех нереагирующих на клопидогрел применение тикагрелора сопровождалось уменьшением агрегации тромбоцитов более чем на 10%, у 75% агрегация уменьшилась более чем на 30%, и у 13% она снизилась более чем на 50%.

Агрегация тромбоцитов снизилась с $59 \pm 9\%$ до $35 \pm 11\%$ у пациентов, переключившихся с клопидогрела на тикагрелор, и повысилась с $36 \pm 14\%$ до $56 \pm 9\%$ у пациентов, переключившихся с тикагрелора на клопидогрел ($p < 0,0001$ для обоих случаев).

После применения тикагрелором реактивность тромбоцитов была ниже пограничных значений, ассоциируемых с риском ишемических

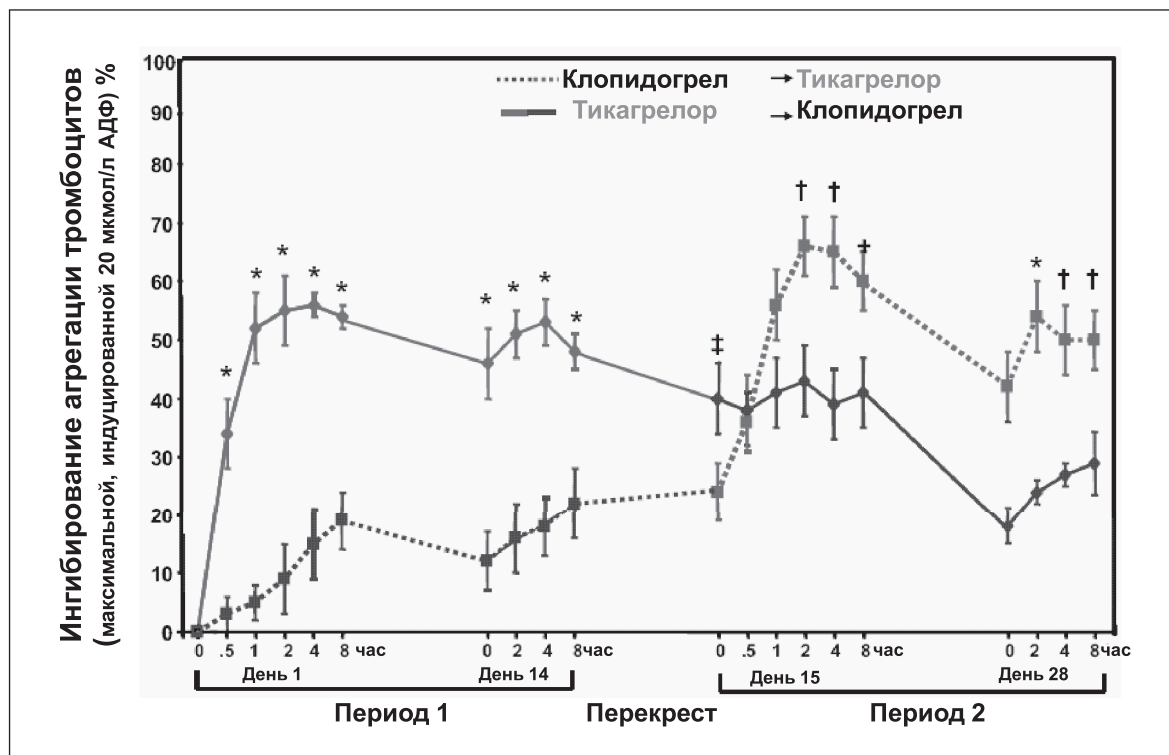


Рис. 35. RESPOND. Ингибирование агрегации тромбоцитов у пациентов, не реагирующих на клопидогрел. АДФ-индуцированная агрегация [56]

событий, у 98–100 % пациентов по данным всех трёх методов оценки функции тромбоцитов, использованных в исследовании (трансмиссионной агрегометрии, VerifyNow P2Y12, и VASP). После приёма клопидогреля реактивность тромбоцитов находилась ниже этих значений у меньшей доли пациентов — 44–76 %.

Таким образом в RESPOND продемонстрировано, что терапия тикагрелором преодолевает отсутствие реакции на клопидогрел, и что её антитромбоцитарный эффект одинаков у реагирующих и не реагирующих на клопидогрел. Почти у всех пациентов, как не реагирующих, так и реагирующих на клопидогрел, на тикагрелоре реактивность тромбоцитов находилась ниже уровней, превышение которых считается связанным с высоким риском ишемических событий.

По мнению авторов именно это, проявляющееся практически у всех больных, адекватное и стабильное ингибирование тромбоцитов, явля-

ется объяснением высокой клинической эффективности тикагрелора, продемонстрированной в PLATO.

Заключение

Несмотря на общепризнанную высокую эффективность наиболее распространённого варианта двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрел), её результаты в некоторых ситуациях перестали полностью удовлетворять врачей. Из-за вариабельности реакции на оба компонента терапии некоторая часть больных, во всяком случае, при использовании стандартной схемы применения клопидогреля (300 мг, затем 75 мг/сут), остаётся недостаточно защищённой от тромботических событий. Существует точка зрения, что в большинстве случаев причиной так называемой «резистентности» к клопидогрелу является плохая приверженность к лечению [57].

Однако, безусловно, существует и истинная устойчивость к антитромбоцитарным агентам, и в частности к клопидогрелу.

Поиски причин резистентности продолжают-ся. В настоящее время уже ясно, что одной из них является особенность генов, кодирующих ферменты, под действием которых происходит активирование клопидогрела в организме человека. Генотипы, обуславливающие образование неполноценно функционирующего фермента (*CYP2C19*2*), вносят вклад, хотя и относительно небольшой, в происхождение сниженной реакции тромбоцитов на принимаемый клопидогрел. Некоторые эксперты считают, что этот вклад уже оправдывает внедрение в практику генетических тестов для выявления этих генотипов. Согласно мнению других, достаточные основания для проведения терапии на основании таких тестов отсутствуют. Следует учитывать, что пока нет никаких убедительных данных о результатах терапии, основанной на установлении генотипа. Предполагается, что первые такие данные будут получены в GIFT, соответствующим подисследованиям GRAVITAS [58]. В нём предполагается выяснить, с какими генетическими вариантами может быть ассоциировано изменение реактивности тромбоцитов при повышении поддерживающей дозы клопидогрела.

Актуальность дискуссии будет уменьшаться и, возможно, просто исчезнет по мере внедрения новых более активных антитромбоцитарных средств, не требующих для осуществления эффекта интенсивного преобразования в организме. Однако клопидогрел ещё долго будет оставаться одним из наиболее распространённых антиагрегантов, как в связи с поддерживающей его убедительной доказательной базой, опытом и привычкой применения, так и из-за, безусловно, большой экономической привлекательности его генериков. Особенно в виду ожидаемой высокой стоимости тикагрелора.

Другой причиной недостаточной эффективности клопидогрела может быть его взаимодействие с одновременно принимаемыми лекарствами. Сравнительно недавно (во второй половине 2008 г.) появились рекомендации авторитетных медицинских сообществ, в соответствии с которыми большинство больных, использующих

двойную антитромбоцитарную терапию, должны получать и ИПН. Однако, по крайней мере некоторые из ИПН конкурируют за ферменты CYP и могут препятствовать активации клопидогрела. Имеет ли это «препятствование» существенное практическое значение, не ясно до сих пор. Маятник отношения к целесообразности комбинирования клопидогрела и ИПН продолжает качаться. Казалось, опасения устранены данными испытаний TRITON и COAGENT, однако опубликовано и действует заявление FDA, очевидно основанное на каких-то достаточно убедительных данных. Следует отметить также, что ещё в мае 2009 г. появилось аналогичное заявление Европейского медицинского агентства (EMA) [59].

Очевидно, пока следует руководствоваться здравым смыслом и применять ИПН при высоком риске кровотечений из желудочно-кишечного тракта, прежде всего при указаниях на такие кровотечения в прошлом.

Возможно, что актуальность и этой дискуссии снизится или даже исчезнет при широком применении новых антитромбоцитарных агентов. Однако не исключено, что с увеличением экспозиции пациентов к этим агентам выяснится, что некоторые проблемы, отмеченные после первых крупных испытаний, в будущем окажутся довольно серьёзными. Стоит вспомнить, что непосредственно после испытаний CAPRIE, CURE и CREDO у клопидогрела проблем не было. Уже сейчас некоторую настороженность вызывает увеличение частоты рака толстого кишечника в группе прасугреля TRITON-TIMI-38. До того, как появились результаты PLATO, даже высказывалось опасение, что это неизбежное следствие более активного, чем вызываемое клопидогрелем, хронического угнетения тромбоцитов [60]. Превосходство тикагрелора проявляется не очень быстро и ему присущи довольно неприятные побочные эффекты, связываемые с его действием на рецепторы к аденозину (одышка, аритмии — увеличение числа желудочковых пауз длительностью более 3 сек). Не исключено, что их частота увеличится при широком применении препарата вне «тепличных условий» контролируемых испытаний. Существуют опасения, что в реальных условиях длительной терапии может сказаться

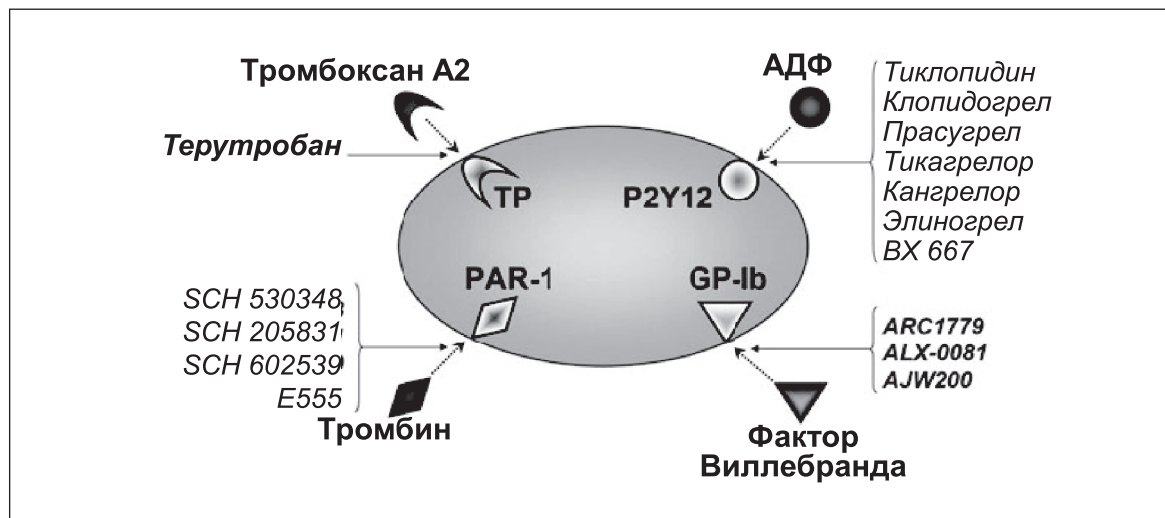


Рис. 36. Рецепторы тромбоцитов, их агонисты и антагонисты [62]

Примечание. PAR-1 — рецептор, активируемый протеазами. TP — рецептор к тромбоксану; АДФ — аденозиндифосфат; P2Y12 — рецептор к аденозиндифосфату

быстрое прекращение действия тикагрелора [55]. Пропуск нескольких приёмов (а препарат надо принимать 2 раза в сутки) был мало вероятным во время участия в PLATO пациента, отобранного с учётом ожидаемой способности соблюдать режим приёма исследуемого средства. В реальной же практике такой пропуск, устраняющий защитное действие лекарства, вполне возможен.

Пока новые антитромбоцитарные агенты, крупные испытания которых недавно закончились, кажутся чрезвычайно привлекательными, особенно тикагрелор. Прасугрел, который уже одобрен для клинического применения в США и Европейском Союзе и уже введён в обновлённые рекомендации Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению ОКС П ST (2009 г.) [46], всё же ближе по многим характеристикам к клопидогрелу. К тому же в испытании TRITON он сравнивался с дозой последнего, которую после CURRENT нельзя признать оптимальной. Очень многое ожидается от сопоставления прасугрела с клопидогрелем у больных ОКС БП ST, по различным причинам не подвергавших инвазивному лечению в испытании TRILOGY [61].

Данные о тикагрелоре очень убедительны, хотя он тоже сравнивался преимущественно с уже

устаревшей схемой применения клопидогрела. Пока не известно, как скоро он будет внедряться в клиническую практику. Затем многое будет определяться его стоимостью, так как уже ясно, что в ближайшем будущем врачам предстоит выбирать между доступным генериком привычного лекарства с «твёрдой» репутацией и убедительной доказательной базой (клопидогрела) и новым эффективным, но дорогостоящим препаратом.

Правда не исключено, что скоро этот выбор будет шире и включит антитромбоцитарные средства с новым механизмом действия [62]. Далее других продвинулось клиническое изучение блокаторов рецепторов к тромбину [63].

У человека вызванное тромбином активирование тромбоцитов осуществляется через рецепторы PAR-1 и PAR-4. PAR-1 — основной рецептор к тромбину на тромбоцитах человека. Тромбин активирует тромбоциты, действуя на эти рецепторы в очень малых концентрациях. Считается, что в противоположность активированию тромбоцитов через рецепторы к АДФ и тромбоксану A_2 , активация, опосредованная PAR-1, имеет отношение к патологическому тромбозу (образованию окклюзирующего, богатого тромбоцитами тромба), но не требуется для защитного гемоста-

за — образования первичного слоя тромбоцитов [63]. Кроме того, при блокаде PAR-1 сохраняется реакция на АДФ (это делает целесообразным комбинирование антагонистов PAR-1 не только с аспирином, но и с блокатором P2Y₁₂). Сохраняется и реакция на тромбин, но на его очень высокие дозы, которые необходимо для активации через рецепторы PAR-4. Следует учитывать, что факты, позволившие высказать такое положение, получены на тромбоцитах различных животных, а не человека. Тем не менее, экспериментальные данные позволяют надеяться на то, что антагонисты PAR-1 окажутся не только эффективными, но и безопасными средствами (рис. 36).

Действительно сведения о результатах клинического испытания одного из них (SCH 530348) выглядят впечатляюще [64]. Они даже впервые побудили задаться вопросом: «*Не становится ли реальностью сон (мечта) об эффективном антитромботическом средстве с низким риском*

кровотечений?» [65]. Соответствующие крупные клинические испытания как TRA 2 (o)P-TIMI-50 и TRA*^{CER} проводятся в настоящее время, и довольно скоро будут закончены [66, 67]. Однако в исследовании SCH 530348 сравнивается с лечением, считающимся стандартным (standard of care). А вполне возможно, что ко времени появления результатов этих испытаний стандарт лечения будет совсем другим (например, будет включать не клопидогрел, а прасутрел или тикагрелор).

Вероятно, накопится информации и о возможности индивидуального подбора доз клопидогрела на основании определения индивидуальной чувствительности к нему с помощью быстрой «прикроватной» оценки реакции тромбоцитов. Если метод такой оценки будет наконец-то выбран, стандартизован и окажется экономически приемлемым, его внедрение потенциально способно существенно продлить «жизнь» клопидогрела.

Литература

1. Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L., Watala C., Filipiak K., Budaj A., Golanski J., Sitkiewicz D., Pregowski J., Gorski J., Zembala M., Opolski G., Huber K., Arnesen H., Kristensen S. D., De Caterina R. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2009; 30: 426–435.
2. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–1660.
3. Snoep J. D., Hovens M. M., Eikenboom J. C., van der Bom J. G., Jukema J. W., Huisman M. V. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. Am Heart J 2007; 154: 221–231.
4. Michelson A. D. Response variability and the role of platelet function testing. ACC 2009, March 28, 2009. www.sessions2view.com/acc_library/
5. Combescure C., Fontana P., Mallouk N., Berdague P., Labruyere C., Barazer I., Gris J. C., Laporte S., Fabbro-Peray P., Reny J. L., for the CLOVIS study group; Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010 Feb 12. [Epub ahead of print].
6. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N., Steg P. G., Ferrières J., Danchin N., Becquemont L., for the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2009; 360: 363–375.
7. Hulot J.-S., Bura A., Azizi M., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 2006; 108:2244–2247.
8. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M. F., et al. Cytochrome P450 2C19 681G_A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1925–34.

9. Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D., Shen L., Hockett R. D., Brandt J. T., Walker J. R., Antman E. M., Macias W., Braunwald E., Sabatine M. S. N Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354–362.
10. Collet J.-P., Hulot J.-S., Pena A., Villard E., Esteve J.-B., Silvain J., Payot L., Brugier D., Cayla G., Beygui F., Bensimon G., Funck-Brentano C., Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373: 309–317.
11. Sibbing D., Stegherr J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dörrler K., Morath T., Schömig A., Kastrati A., von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *EurHeart J* 2009; 30: 916–922.
12. Giusti B., Gori A. M., Marcucci R., Saracini C., Sestini I., Panizza R., Buonamici P., Antoniucci D., Abbate R., Gensini G. F. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 806–811.
13. Shuldiner A. R., O'Connell J. R., Bliden K. P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R. B., Damcott C. M., Pakyz R., Tantry U. S., Gibson Q., Pollin T. I., Post W., Parsa A., Mitchell B. D., Faraday N., Herzog W., Gurbel P. A. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009; 302: 849–857.
14. Mega J. L., Simon T., Anderson J. L., Bliden K., Collet J.-P., Danchin N., Giusti B., Gurbel P., Horne B. D., Kastrati A., Montalescot G., Neumann F.-J., Shen L., Sibbing D., Steg P. G., Trenk D., Wiviott S. D., Sabatine M. S. CYP2C19 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: A Collaborative Meta-Analysis (abst). *Circulation* 2009; 120: S598–S599.
15. Hughes S. Scripps starts routine genetic testing for clopidogrel responsiveness. <http://www.theheart.org/>. October 14, 2009.
16. Bhatt D. L., Fox K. A., Hacke W., Berger P. B., Black H. R., Boden W. E., Cacoub P., Cohen E. A., Creager M. A., Easton J. D., Flather M. D., Haffner S. M., Hamm C. W., Hankey G. J., Johnston S. C., Mak K. H., Mas J. L., Montalescot G., Pearson T. A., Steg P. G., Steinhubl S. R., Weber M. A., Brennan D. M., Fabry-Ribaud L., Booth J., Topol E. J.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
17. Bhatt D. L., Simonsen K. L., Emison E. S., Fox K. A. A., Steg P. G., Montalescot G., Bhakta N., Hacke W., Flather M. D., Cacoub P., Creager M. A., Berger P. B., Steinhubl S. R., Murugesan G., Kottke-Marchant K., Lincoff A. M., Topol E. J., on Behalf of the CHARISMA Executive Committee and Investigators. CHARISMA Genomics. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT 2009) 21st Annual Scientific Symposium. <http://www.clinicaltrialresults.org/>
18. Sim S. C., Risinger C., Dahl M. L., Aklilu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:103–113.
19. Sibbing D., Koch W., Gebhardt D., Schuster T., Braun S., Stegherr J., Morath T., Schomig A., Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; 121: 512–518.
20. Steinhubl S. R. Genotyping, Clopidogrel Metabolism, and the Search for the Therapeutic Window of Thienopyridines. *Circulation* 2010; 121: 481–483.
21. Aleil B., Leon C., Cazenave J.-P., Gachet C. CYP2C19*2 polymorphism is not the sole determinant of the response to clopidogrel: implications for its monitoring. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1747–1749.
22. Gurbel P. A., Becker R. C., Mann K. G., Steinhubl S. R., Michelson A. D. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (19): 1822–1834.
23. Lordkipanidze M., Pharand C., Nguyen T. A., Schampaert E., Palisaitis D. A., Diodati J. G. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2008; 29, 2877–2885.
24. Breet N. J., Bouman H. J., van Werkum J. W., Ruven H., Hackeng C. M., ten Berg J. M. Do Point-of-Care Platelet Function Assays Predict Clinical Outcomes in Clopidogrel Pretreated Patients Undergoing Elective PCI (POPULAR Study). Presentation slides. <http://directnews.americanheart.org/extras/sessions2009/slides/>.
25. Breet N. J., van Werkum J. W., Bouman H. J., Kelder J. C., Ruven H. J. T., Bal E. T., Deneer V. H., Harmsze A. M., van der Heyden J. A. S., Rensing B. J. W. M., Suttorp M. J., Hackeng C. M., ten Berg J. M. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA* 2010; 303: 754–762.

26. Price M. J., Berger P. B., Angiolillo D. J., Teirstein P. S., Tanguay J. F., Kandzari D. E., Cannon C. P., Topol E. J. Evaluation of individualized clopidogrel therapy after drug-eluting stent implantation in patients with high residual platelet reactivity: design and rationale of the GRAVITAS trial. *Am Heart J* 2009; 157: 818–824.
27. Geiger J., Teichmann L., Grossmann R., Aktas B., Steigerwald U., Walter U., Schinzel R. Monitoring of Clopidogrel Action: Comparison of Methods. *Clin Chem* 2005; 51: 957–965.
28. Aleil B., Ravanat C., Cazenave J. P., Rochoux G., Heitz A., Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J. Thromb Haemost* 2005; 3: 85–92.
29. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S., Boyer C., Panagides D., Wittenberg O., Simeoni M.-C., Barragan P., Dignat-George F., Paganelli F. Adjusted Clopidogrel Loading Doses According to Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Phosphorylation Index Decrease Rate of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Clopidogrel Resistance. A Multicenter Randomized Prospective Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1404–1411.
30. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., Com O., Arques S., Burignat-Bonello C., Giacomoni M. P., Bonello R., Collet F., Rossi P., Barragan P., Dignat-George F., Paganelli F. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 5–10.
31. Bonello L., Palot-Bonello N., Armero S., Camoin-Jau L., Paganelli F. Impact of loading dose adjustment on platelet reactivity in homozygotes of the 2C192 loss of function polymorphism. *Int J Cardiol* 2009 Aug 25. [Epub ahead of print].
32. Bhatt D. L., Scheiman J., Abraham N. S., Antman E. M., Chan F. K. L., Furberg C. D., Johnson D. A., Mahaffey K. W., Quigley E. M. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of anti-platelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*.2008; 118: 1894–1909.
33. Ho P. M., Maddox T. M., Wang L., Fihn S. D., Jesse R. L., Peterson E. D., Rumsfeld J. S. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009; 301 (9):937–944.
34. Juurlink D. N., Gomes T., Ko D. T., Szmilko P. E., Austin P. C., Tu J. V., Henry D. A., Kopp A., Mamdani M. M.. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713–718.
35. Bhatt D. L., Cryer B., Contant C. F. *et al.* on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialresults.org>
36. Wiviott S. D., Trenk D., Frelinger A. L., O'Donoghue M., Neumann F. J., Michelson A. D., Angiolillo D. J., Hod H., Montalescot G., Miller D. L., Jakubowski J. A., Cairns R., Murphy S. A., McCabe C. H., Antman E. M., Braunwald E.; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators.. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007; 116: 2923–2932.
37. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S., Neumann F. J., Ardissino D., De Servi S., Murphy S. A., Riesmeyer J., Weerakkody G., Gibson C. M., Antman E. M.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.
38. O'Donoghue M. L., Braunwald E., Antman E. M., Murphy S. A., Bates E. R., Rozenman Y., Michelson A. D., Hautvast R. W., Ver Lee P. N., Close S. L., Shen L., Mega J. L., Sabatine M. S., Wiviott S. D. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989–997.
39. Sibbing D., Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction. *Lancet* 2009; 374: 952–954.
40. Dunn S. P., Macaulay T. E., Brennan D. M., *et al.* Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation* 2008; 118: 815A. (abstr).
41. Bhatt D. L., Cryer B., Contant C. F. *et al.* on Behalf of the COGENT Investigators. The COGENT Trial. Slide set. <http://www.clinicaltrialresults.org>
42. Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT (-1) <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921?term=COGENT&rank=1>
43. Zuern C. S., Geisler T., Lutitsky N., Winter S., Schwab M., Gawaz M. Effect of comedication with proton pump inhibitors (PPIs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2010; 125: e51–54. [Epub ahead of print 2009 Sep 24]

44. US Food and Drug Administration. Clopidogrel (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec) — Drug Interaction. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm190848.htm>
45. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm>. 17/11/2009.
46. Kushner F. G., Hand M., Smith S. C. Jr, King S. B. 3rd, Anderson J. L., Antman E. M., Bailey S. R., Bates E. R., Blankenship J. C., Casey D. J. Jr, Green L. A., Hochman J. S., Jacobs A. K., Krumholz H. M., Morrison D. A., Ornato J. P., Pearle D. L., Peterson E. D., Sloan M. A., Whitlow P. L., Williams D. O. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association TaskForce on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: 2271–2306.
47. Mehta S. R. on behalf of the CURRENT Investigators. CURRENT OASIS 7: A 2X2 Factorial Randomized Trial of Optimal Clopidogrel and Aspirin Dosing in Patients with ACS Undergoing an Early Invasive Strategy with Intent For PCI. Webcast. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2009/congress-reports>
48. Gurbel P. A., Bliden K. P., Butler K., Tantry U. S., Gesheff T., Wei C., Teng R., Antonino M. J., Patil S. B., Karunakaran A., Kereiakes D. J., Parris C., Purdy D., Wilson V., Ledley G. S., Storey R. F. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577–2585.
49. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A., Cannon C. P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K. W., Scirica B. M., Skene A., Steg P. G., Storey R. F., Harrington R. A., the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* (2009) 361:1045–1057.
50. Schömig A. Ticagrelor — is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med*. 2009; 361:1108–1111.
51. Steg Ph. G., James S., Harrington R. A., Ardissino D., Becker R. C., Cannon C. P., Emanuelsson H., Finkelstein A., Husted S., Katus H., Kilhamn J., Olofsson S., Storey R. F., Weaver D., Wallentin L., for the PLATO study group. Ticagrelor compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes the PLATElet Inhibition and patient Outcomes trial. Outcomes in patients with STEM I and planned PCI. <http://data.conference2web.com/aha/data/talks/207580/207580.pdf>
52. Cannon C. P., Harrington R. A., James S., Ardissino D., Becker R. C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N. S., Kontny F., Lewis B. S., Steg P. G., Storey R. F., Wojdyla D., Wallentin L., PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010 Jan 23; 375 (9711):283–293.
53. Stone G. W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet*, Early Online Publication, 14 Jan 2010, <http://www.thelancet.com>. doi:10.1016/S0140–6736 (10)60070–0.
54. Serebruany V. L., Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? *Eur Heart J*. Advance Access published December 18, 2009. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/reprint/ehp545v2>.
55. Kleiman N. Цит. по Miller R. Is there too much excitement for ticagrelor? <http://www.theheart.org/article/1049933.do>. February 24, 2010
56. Gurbel P. A., Bliden K. P., Butler K., Antonino M. J., Wei C., Teng R., Rasmussen L., Storey R. F., Nielsen T., Eikelboom J. W., Sabe-Affaki G., Husted S., Kereiakes D. J., Henderson D., Tantry U. S. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies. The RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188–1199.
57. Serebruany V., Cherala G., Williams C., Surigin S., Booze C., Kuliczowski W., Atar D. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: Role of compliance in the assessment of «resistance». *Am Heart J* 2009 158: 925–932.
58. Genotype Information and Functional Testing Study (GIFT). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00992420?term=gravitas&rank=2>
59. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. May 29, 2009. <http://www.emea.europa.eu/>

60. Serebruany V.L. Aggressive chronic platelet inhibition with prasugrel and increased cancer risks: revising oral antiplatelet regimens? *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Aug; 23 (4): 411–417.
61. A Comparison of Prasugrel and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects (TRILOGY ACS). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699998?term=Prasugrel&rank=8>
62. Siller-Matula J.M, Krumphuber J., Jilma B. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. *Br J Pharmacol* 2009 Dec 24. [Epub ahead of print]
63. Angiolillo D.J., Capodanno D., Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010; 31: 17–28.
64. Becker R. C., Moliterno D. J., Jennings L. K., Pieper K. S., Pei J., Niederman A., Ziada K. M., Berman G., Strony J., D. Joseph, Mahaffey K. W., Van de Werf F., Veltri E., Harrington R. A., for the TRA-PCI. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet* 2009; 373: 919–928.
65. Colombo A., Merlini P. The ischaemia/bleeding balance in PCI. *Lancet* 2009; 373: 872–873.
66. Morrow D. A., Scirica B. M., Fox K. A., Berman G., Strony J., Veltri E., Bonaca M. P., Fish P., McCabe C. H., Braunwald E. TRA 2 (o)P-TIMI-50 Investigators. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 degrees P)-TIMI 50 trial. *Am Heart J* 2009; 158: 335–341.
67. TRA*CER Executive and Steering Committees. The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRA*CER) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2009 Sep; 158 (3):327–334. 68.]

ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ЧАСТЬ 2)

Явелов И. С.

ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва

В июне 2008 года опубликована обновленная версия практических клинических рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по анти тромботическому лечению и тромболи тической терапии. Два раздела этого документа посвящены профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений [1,2]. В сентя бре того же года появилась обновленная версия рекомендаций Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению тромбоэм болии легочной артерии [3]. Представленный ниже текст составлен на основе указанных рекоменда ций, являющихся наиболее авторитетными среди документов такого рода, которые в силу недавне го обновления отражают современное состояние проблемы.

Из-за несоответствия методик оценки кли нического значения и степени доказанности рекомендаций в документах, подготовленных указанными группами экспертов, от воспроизве дения цифровых и буквенных обозначений класса и уровня доказанности в этом изложении решено отказаться. При этом для подходов, признанных полезными, значение которых хорошо документи ровано, используются формулировки «показано», «необходимо», «хорошо доказана необходимость». Подходы, целесообразность которых менее оче видна, приводятся с формулировками «возмо жно использование», «вероятна целесообразность». В случаях, когда накопленные факты не позволяют прийти к определенным выводам, и рекомендации основаны в основном на соглашении экспертов, используются формулировки «можно предпо ложить», «не исключена целесообразность».

Вторая часть сообщения содержит данные о диагностике и лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболии ле гочной артерии (ТЭЛА).

1. Диагностика.

1.1. Диагностика ТГВ нижних конечностей.

Клиническая оценка. Для клинической диа гностики ТГВ нижних конечностей может быть использован индекс Wells (таблица 1) [4]. При кон структировании данного индекса каждому из кли нических проявлений, потенциально связанных с наличием ТГВ, присвоено определенное число баллов в соответствии с его диагностической зна чимостью. По сумме набранных баллов больные разделяются на группы с низкой, средней и высо кой вероятностью наличия ТГВ нижних конеч ностей. При этом очевидно, что подобный под ход, подходящий для массового использования, не должен подменять клиническое суждение ква лифицированного врача, основанное на глубоком знании проблемы и практическом опыте ведения больных.

Поскольку клинические данные не позволяют с уверенностью судить о наличии или отсутствии ТГВ нижних конечностей, диагностический по иск должен включать последующее лабораторное и инструментальное обследование.

Лабораторные методы обследования.

Д-димер. Роль Д-димера в отношении выявле ния ТГВ и ТЭЛА сопоставима (смотри раздел 1.2).

Инструментальные методы обследования.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей. В настоящее время компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей явля ется основным способом диагностики венозного тромбоза и практически вытеснила венографию. Чувствительность компрессионной ультрасо нографии в отношении выявления ТГВ нижних конечностей превышает 90 %, специфичность со ставляет около 95 %.

Единственный надежный диагностический

Таблица 1

Индекс Wells, позволяющий оценить вероятность ТГВ нижних конечностей по клиническим данным [4]

Активный рак (в наличии или в предшествующие 6 месяцев)	+ 1
Паралич или недавняя иммобилизация нижних конечностей гипсом	+ 1
Постельный режим ≥ 3 суток или крупная операция <4 месяцев	+ 1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	+ 1
Опухание всей ноги	+ 1
Разница в опухании икр >3 см на уровне 10 см ниже tibial tuberosity	+ 1
Отек с ямкой на больной ноге	+ 1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)	+ 1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+ 1
Другой диагноз как минимум столь же вероятен	+ 1
низкая ($\approx 3\%$)	≤ 0
средняя ($\approx 17\%$)	1-2
высокая ($\approx 75\%$)	≥ 3

критерий ТГВ — неполная сжимаемость вены. Показатели, характеризующие кровоток, ненадежны.

Рентгеноконтрастная флебография. В настоящее время рентгеноконтрастная флебография обычно используется, когда не удается получить необходимую информацию при ультразвуковом исследовании, а также при инвазивном лечении венозного тромбоза. Основной недостаток флебографии дистальных вен нижних конечностей — трудность интерпретации венограмм, что зачастую приводит к несовпадению суждений разных специалистов.

1.2. Диагностика ТЭЛА.

Диагностика ТЭЛА тесно связана с необходимостью выбора подхода к ведению больного (объема необходимого лечения), что в свою очередь требует оценки прогноза заболевания (риска

возникновения клинически значимых неблагоприятных исходов). Эти задачи трудноразделимы и на практике должны решаться одновременно. Очевидно, что выбор надлежащего подхода к ведению больного имеет большее значение, чем формальное суждение о диагнозе.

Клиническая оценка. Первоначальная оценка больного с подозрением на ТЭЛА должна включать анализ клинических данных. Симптомов, патогномоничных для ТЭЛА, нет. Более характерные симптомы встречаются достаточно редко, а самые распространенные проявления неспецифичны. Поэтому суждение о наличии или отсутствии заболевания должно основываться на анализе совокупности клинических проявлений и носит вероятностный характер. В широкой врачебной практике рекомендуется использовать одну из систем оценки вероятности наличия ТЭЛА, диагностическое значение которых достаточно хорошо установлена — индекс Wells и модифицированный индекс Geneva (таблица 2). При конструировании данных индексов каждому из клинических проявлений, потенциально связанных с легочной тромбоэмболией, в соответствии с его диагностической значимостью присвоено определенное число баллов. По сумме набранных баллов больные распределяются на группы с низкой, средней и высокой вероятностью наличия легочной тромбоэмболии (возможно также упрощенное деление на группы с маловероятной и вероятной ТЭЛА). В отличие от модифицированного индекса Geneva, учитывающего только объективные симптомы и признаки, индекс Wells включает показатель, допускающий субъективное толкование (суждение о меньшей вероятности другого диагноза). Частота ТЭЛА, подтвержденной при дальнейшем обследовании, у больных из различных групп риска, сформированных на основании значения индексов Wells и Geneva, представлена в таблице 3.

Хотя применение указанных индексов упрощает подход к клинической диагностике легочной тромбоэмболии, оно не должно подменять суждение квалифицированного врача, основанное на глубоком знании проблемы и практическом опыте ведения больных.

Поскольку клинические данные не позволяют с уверенностью судить о наличии или отсутствии

Таблица 2

Индексы, позволяющие оценить вероятность ТЭЛА по клиническим данным

Индекс Wells		Модифицированный индекс Geneva		
		Возраст >65	1	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
Кровохарканье	1	Кровохарканье	2	1
Рак (активный или ≤6 мес назад)	1	Рак (активный или ≤1 год назад)	2	1
В постели ≥3 дней подряд или операция ≤4 недель назад	1,5	Операция под общим наркозом или перелом н/к ≤1 месяца назад	2	1
		Боль в ноге с одной стороны	3	1
Минимальный отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	3	Односторонний отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	4	1
		ЧСС 75-94	3	1
ЧСС >100	1,5	ЧСС ≥95	5	1
Другой диагноз менее вероятен	3			
низкая	0-1	низкая	0-3	
средняя	2-6	средняя	4-10	
высокая	>6	высокая	≥11	
ТЭЛА маловероятна	0-4	ТЭЛА маловероятна		≤2
ТЭЛА вероятна	>4	ТЭЛА вероятна		>2

Таблица 3

Диагностическое значение клинических индексов вероятности наличия ТЭЛА [5–8]

Вероятность	Величина индекса	Средняя частота ТЭЛА
Индекс Wells		
низкая	<2	4%
средняя	2-6	21%
высокая	>6	67%
маловероятна	≤4	15%
вероятна	>4	40%
Модифицированный индекс Geneva		
низкая	0-3	8%
средняя	4-10	29%
высокая	≥11	74%
маловероятна	≤2	11,5%
вероятна	>2	41,6%

легочной тромбоэмболии, диагностический поиск должен включать последующее лабораторное и инструментальное обследование.

Лабораторные методы обследования.

Д-димер. Повышение уровня Д-димера в крови свидетельствует об активации образования фибрина, составляющего структурную основу тромбов. Поэтому при нормальном уровне Д-димера вероятность выявления венозного тромбоза и ТЭЛА очень низкая.

Определение Д-димера возможно с помощью нескольких методов, которые могут быть подразделены на количественные и качественные (таблица 4). Наибольшую чувствительность обеспечивают количественные методы, основанные на иммуноферментном (ELISA) или иммунофлуоресцентном (ELFA) анализе. Высокой чувствительностью обладают и количественные экспресс методы, основанные на фотометрическом определении агглютинации частиц латекса. Практика показала, что, если с использованием количественных методов

определяется нормальный уровень Д-димера, то у больного с низкой и средней вероятностью заболевания по клиническим данным можно с высокой степенью надежности (более 95 %) исключить диагноз ТЭЛА. Подобные больные могут быть безопасно оставлены без антитромботического лечения, поскольку ожидаемая частота венозных тромбоэмболических осложнений в ближайшие 3 месяца очень низкая (менее 1 %).

Качественные и полуколичественные методы, основанные на визуальном определении агглютинации частиц латекса или эритроцитов, обладают меньшей чувствительностью (85–90 %) и они могут использоваться для исключения ТЭЛА только у больных с низкой вероятностью заболевания по клиническим данным (или маловероятным наличием ТЭЛА при использовании двух градаций вероятности ТЭЛА).

Вместе с тем уровень Д-димера повышается при любом активном образовании фибрина вне зависимости от локализации этого процесса и не может служить маркером наличия именно венозных тромбоэмболических осложнений из-за низкой специфичности (около 50 %). В частности, повышенный уровень Д-димера часто выявляется при раке, воспалении, инфекции, некрозе, расслоении аорты, а также у больных, находящихся в стационаре. Уровень Д-димера в крови нарастает с возрастом и физиологически растет по мере развития беременности. У таких больных из-за большой вариабельности показателя сложно определить пограничное значение Д-димера, которое обеспечивало бы приемлемое соотношение между чувствительностью и специфичностью теста. При неотложной диагностике у не госпитализированных больных нормальный уровень Д-димера позволяет исключить легочную тромбоэмболию и избежать дальнейшего обследования примерно в 30 % случаев (чтобы исключить одну тромбоэмболию надо провести исследование у 3-х подозрительных больных). Однако при наличии указанных выше обстоятельств, для исключения одной легочной тромбоэмболии придется провести обследование в среднем примерно у 10 подозрительных больных.

При высокой клинической вероятности ТЭЛА уровень Д-димера оказывается нормальным реже,

чем у больных с менее убедительными клиническими проявлениями заболевания, а отсутствие повышения его содержания в крови не позволяет безопасно исключить наличие ТЭЛА, даже если используются реактивы с высокой чувствительностью. Среди возможных причин — не 100 % чувствительность метода, что приобретает особое значение у больных с очень большим подозрением на наличие ТЭЛА. Кроме того, по некоторым данным чувствительность Д-димера снижается при увеличении возраста тромба (в частности, если после появления симптомов прошло около 2-х недель), что может стать причиной ложноотрицательных результатов [10].

Инструментальные методы обследования.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей. У больных с подозрением на ТЭЛА выявления проксимального ТГВ достаточно, чтобы начать антитромботическое лечение. Чувствительность проксимальной компрессионной ультрасонографии в отношении ТЭЛА, выявляемой при многодетекторной спиральной компьютерной томографии, составляет около 40 %, специфичность — 99 %. Вероятность выявить проксимальный ТГВ у больных с подозрением на ТЭЛА возрастает при наличии местных симптомов венозного тромбоза.

Полагают, что у больных с подозрением на ТЭЛА можно ограничиться упрощенным протоколом исследования из четырех точек (на уровне паховой складки и в подколенной ямке). Полное исследование с оценкой дистальных вен способно повысить количество выявленных больных с ТГВ, но при этом специфичность метода в отношении диагностики ТЭЛА уменьшается, поскольку при тромбозе дистальных вен тромбоэмболия возникает реже.

Компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей может использоваться для стратификации риска, поскольку выявление проксимального ТГВ свидетельствует о повышенном риске рецидива венозных тромбоэмболических осложнений.

Компьютерная томография вен нижних конечностей. Компьютерная томография вен нижних конечностей может выполняться одновременно с исследованием легких при одном внутривенном

Таблица 4

**Чувствительность и специфичность различных методов определения
уровня Д-димера в крови [9]**

Метод определения	ТГВ нижних конечностей		ТЭЛА	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
ELISA	94 (86–97)	53 (38–68)	95 (84–99)	50 (29–71)
• микропланшет	89 (76–95)	53 (37–68)	91 (73–98)	50 (29–72)
• мембрана				
ELFA	96 (89–98)	46 (31–61)	97 (88–99)	43 (23–65)
Латекс	93 (89–95)	53 (46–61)	95 (88–98)	50 (36–64)
• количественный	85 (68–93)	68 (53–81)	88 (66–97)	66 (43–83)
• полуколичественный	69 (27–93)	99 (94–100)	75 (25–96)	99 (92–100)
• качественный				
Определение в цельной крови	83 (67–93)	71 (57–82)	87 (64–96)	69 (48–84)

Примечания: в скобках указан 95 % доверительный интервал; ELISA — метод ферментной иммуносорбции; ELFA — метод ферментной иммунофлюоресценции.

введении контрастного вещества. Это позволяет повысить чувствительность в отношении выявления ТЭЛА с 83 до 90 % при сохранении высокой специфичности (около 95 %). При принятии решения о проведении данного исследования, следует соотнести значимость небольшого увеличения частоты выявляемости ТЭЛА с одной стороны и существенное возрастание радиационной нагрузки с другой.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Для оценки перфузии ткани легких следует использовать внутривенное введение агрегатов альбумина, помеченных технецием (Тс-99m). Для одновременной оценки предпочтительным представляется аэрозоли или микрочастицы карбона, помеченные Тс-99m, хотя не исключено применение и других радиоактивных носителей, таких как ксенон-133. Как правило, используют плоскостное изображение в шести проекциях. Для ТЭЛА характерна гипоперфузия нормально вентилируемых сегментов легких.

В некоторых учреждениях практикуется изолированное использование перфузионной сцинтиграфии легких, а в качестве суррогатной оценки вентиляции привлекается рентгенография грудной клетки. Этот подход может быть приемлем

только у больных с нормальной рентгенограммой легких, когда любой дефект перфузии можно рассматривать как несоответствие вентиляции и перфузии.

Результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких принято относить к четырем категориям — нормальный или почти нормальный, промежуточный (не диагностичный) и свидетельствующий о высокой вероятности ТЭЛА. Нормальный результат свидетельствует о крайне низкой вероятности ТЭЛА и больной не подвергается опасности, когда лечение антикоагулянтами не проводится.

Наличие характерных нарушений вентиляции и перфузии в одном сегменте свидетельствует о высокой вероятности ТЭЛА (по некоторым данным от 84 до 91 %) и достаточно для принятия решения о необходимости лечения антикоагулянтами. Не соответствие перфузии и вентиляции как минимум в двух сегментах обычно рассматривается как подтверждение наличия ТЭЛА. Вместе с тем у отдельных больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА может быть оправдано проведение дополнительного обследования.

Из-за большого количества не диагностичных (промежуточных) результатов при использовании

вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких часто требуются дополнительные методы обследования. Можно предполагать, что преодолеть этот недостаток способна однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ).

Не исключено, что не диагностичный результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА — приемлемый критерий для исключения этого диагноза, однако такой подход изучен недостаточно.

Компьютерная томография легких. Однодетекторная спиральная компьютерная томография легких имеет чувствительность около 70 % и специфичность около 90 % в выявлении ТЭЛА. При этом от 5 до 8 % исследований не информативны из-за артефактов, связанных с движениями грудной клетки, а также недостаточного заполнения сосудистого русла контрастным веществом. Соответственно, этот метод не позволяет с уверенностью исключить наличие ТЭЛА. Безопасно исключить ТЭЛА (и отказаться от лечения антикоагулянтами) при отрицательном результате однодетекторной спиральной компьютерной томографии можно только у больных с не высокой клинической вероятностью заболевания, когда при компрессионной ультразвукографии не найдено проксимального ТГВ.

Чувствительность и специфичность исследования заметно выше при многодетекторной спиральной компьютерной томографии. Отрицательного результата этого исследования достаточно, чтобы у больных с низкой и средней клинической вероятностью ТЭЛА отвергнуть этот диагноз и не проводить лечение антикоагулянтами. У больных с высокой вероятностью ТЭЛА по клиническим данным отрицательного результата многодетекторной спиральной компьютерной томографии может быть недостаточно (не исключены ложноотрицательные результаты) и, очевидно, стоит рассмотреть целесообразность выполнения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких и/или легочной ангиографии, хотя данные о необходимости такого подхода не однозначны.

Выявления тромба вплоть до сегментарного уровня обычно достаточно для подтверждения диагноза ТЭЛА и принятия решения о необхо-

димости антитромботического лечения. Однако у больных с низкой клинической вероятностью наличия ТЭЛА и сегментарным тромбом, выявленным при многодетекторной спиральной компьютерной томографии, следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования. При выявлении изолированного субсегментарного тромба может быть оправдано проведение ультразвукографии для поиска ТГВ нижних конечностей. Необходимость лечения больных с единственным субсегментарным тромбом, когда нет признаков ТГВ, не ясна.

Легочная ангиография. Легочная ангиография — надежный, но инвазивный метод диагностики. В настоящее время она используется в случаях, когда результаты неинвазивного обследования не позволили прийти к однозначному заключению или имеется противоречие между клинической оценкой вероятности наличия легочной тромбоэмболии и результатами неинвазивного обследования. Во время процедуры следует измерить давление в легочной артерии.

Прямая легочная ангиография с введением контрастного вещества в легочную артерию может приводить к гемодинамическим нарушениям, дыхательной недостаточности и стать причиной смерти у наиболее тяжелых больных. В настоящее время широко применяется более безопасная не инвазивная компьютерная легочная ангиография, способная предоставить как минимум такую же информацию.

Применение вентрикулографии для оценки выраженности дисфункции правого желудочка не рекомендуется из-за доступности более безопасных не инвазивных методик.

Ультразвуковое исследование сердца. У больных с подозрением на ТЭЛА, не имеющих артериальной гипотензии или шока, чувствительность ультразвуковое исследования сердца составляет около 60–70 %, специфичность — около 90 %. Соответственно, использование этого метода с диагностической целью в этой ситуации не рекомендуется. Основная цель ультразвукового исследования сердца у данной категории больных — оценка риска неблагоприятного исхода.

В редких случаях во время трансторакального ультразвукового исследования сердца удастся уви-

деть подвижный тромб в правых отделах сердца. Этой находки достаточно, чтобы подтвердить диагноз ТЭЛА и немедленно начать лечение. Прямая визуализация тромба в легочной артерии иногда возможна при чреспищеводном ультразвуковом исследовании.

Срочное ультразвуковое исследование сердца показано при подозрении на ТЭЛА у больных с длительной артериальной гипотензией или шоком. При этом могут быть решены следующие задачи:

- отвергнута ТЭЛА как причина нарушения гемодинамики, если не будет найдено ультразвуковых признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка;
- проведена дифференциальная диагностика с другими причинами артериальной гипотензии и шока (тампонада сердца, дисфункция клапанов сердца, инфаркт миокарда, гиповолемия)
- определены показания к агрессивному лечению ТЭЛА (тромболитическая терапия, эндоваскулярные и хирургические методы), если будут выявлены признаки перегрузки и дисфункции правого желудочка (как следствие и не прямое свидетельство острого повышения давления в легочной артерии) или подвижные тромбы в правых отделах сердца.

Критерии диагностики ТЭЛА.

Больные с подозрением ТЭЛА без стойкой артериальной гипотензии или шока (таблицы 5 и 6).

(1) Низкая вероятность ТЭЛА по клиническим данным.

Исключить наличие ТЭЛА позволяют:

- нормальный уровень Д-димера в крови по данным методик со средней или высокой чувствительностью;
- отрицательный результат многодетекторной спиральной компьютерной томографии;
- отрицательный результат одноклеточной спиральной компьютерной томографии в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии;
- норма при перфузионной сцинтиграфии легких;

— не диагностичный результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, особенно в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии.

Подтвердить наличие ТЭЛА позволяют:

- выявление сегментарного или более проксимального тромба в легочной артерии при спиральной компьютерной томографии;
- выявление проксимального ТГВ нижних конечностей при компрессионной ультрасонографии;
- возможно, высокая вероятность ТЭЛА по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (однако в отдельных случаях может быть целесообразно дальнейшее обследование).

При изолированных субсегментных тромбах в легочной артерии по данным спиральной компьютерной томографии или изолированном дистальном ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования.

(2) Средняя вероятность ТЭЛА по клиническим данным.

Исключить наличие ТЭЛА позволяют:

- нормальный уровень Д-димера в крови по данным методик с высокой чувствительностью (если использовалась методика со средней чувствительностью, следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования);
- отрицательный результат многодетекторной спиральной компьютерной томографии;
- отрицательный результат одноклеточной спиральной компьютерной томографии в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии;
- норма при перфузионной сцинтиграфии легких;
- недиагностичный результат вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких в сочетании с отрицательными результатами дополнительных исследований.

Подтвердить наличие ТЭЛА позволяют:

- выявление сегментарного или более проксимального тромба в легочной артерии при спиральной компьютерной томографии;
- выявление проксимального ТГВ нижних конечностей при компрессионной ультрасонографии;
- высокая вероятность ТЭЛА по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких.

При изолированных субсегментных тромбах в легочной артерии по данным спиральной компьютерной томографии желателно рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования. При изолированном дистальном ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии следует рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования.

(3) *Высокая вероятность ТЭЛА по клиническим данным.*

Для исключения ТЭЛА при отрицательном результате спиральной компьютерной томографии у отдельных больных следует рассмотреть дальнейшее обследование.

Подтвердить наличие ТЭЛА позволяют:

- выявление сегментарного или более проксимального тромба в легочной артерии при спиральной компьютерной томографии;
- выявление проксимального ТГВ нижних конечностей при компрессионной ультрасонографии;
- высокая вероятность ТЭЛА по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких.

При изолированных субсегментных тромбах в легочной артерии по данным спиральной компьютерной томографии или изолированном дистальном ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии желателно рассмотреть целесообразность дальнейшего обследования.

Больные с подозрением на ТЭЛА со стойкой артериальной гипотензией или шоком. Для диагностики ТЭЛА следует использовать спиральную компьютерную томографию или ультразвуковое исследование сердца у постели больного. Выбор

зависит от доступности метода обследования и состояния больного.

Диагностические алгоритмы. Подходы к диагностике ТЭЛА тесно связаны с принятием решения о целесообразности или нежелательности активного лечения заболевания. Поэтому они основаны, в том числе, на данных о безопасности отказа от активного лечения даже в тех случаях, когда полной уверенности в отсутствии ТЭЛА нет. Тем не менее, доказано, в последнем случае при отрицательных результатах ряда достаточно информативных методов обследования отказ от анти тромботического лечения не подвергнет больного повышенному риску рецидива заболевания.

(1) *Больные с подозрением на ТЭЛА без стойкой артериальной гипотензии или шока.* Основным способом выявления ТЭЛА является спиральная компьютерная томография. Однако поскольку у большинства больных с подозрением на ТЭЛА диагноз не подтверждается, использовать ее в качестве первого метода диагностики не рационально.

Первоначально следует оценить вероятность ТЭЛА по клиническим данным с использованием подходов, диагностическое значение которых хорошо установлено (индексы Wells, Geneva).

У больных с низкой и средней клинической вероятностью ТЭЛА следующим этапом должно служить определение Д-димера, предпочтительно методом с высокой чувствительностью, что позволит отвергнуть этот диагноз и избежать дальнейшего обследования примерно в 30 % случаев. Однако при этом следует учитывать, что у госпитализированных больных и в ряде других клинических ситуаций нормальные значения Д-димера встречается заметно реже. Определение Д-димера у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА считается не целесообразным.

Если возможно, при повышенном уровне Д-димера у больных с низкой и средней клинической вероятностью ТЭЛА или в качестве первого диагностического исследования у больных с высокой клинической вероятностью стоит рассматривать многодетекторную спиральную компьютерную томографию. В первом случае это исследование способно дать достаточную информацию для окончательного диагноза. Во втором

Таблица 5

Диагностические критерии, позволяющие подтвердить наличие ТЭЛА у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока

Диагностический критерий	Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным:		
	низкая	средняя	высокая
Признаки ТЭЛА на легочной ангиограмме	+	+	+
Высокая вероятность ТЭЛА по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких	±	+	+
Проксимальный ТГВ нижних конечностей по данным компрессионной ультрасонографии вен нижних конечностей	+	+	+
Результаты спиральной компьютерной томографии легких: субсегментарное или более проксимальное поражение	±	+	+
субсегментарное поражение	±	±	±

Примечания: «+» — полученных данных достаточно, чтобы подтвердить диагноз ТЭЛА; «±» — полученные данные не дают полной уверенности в наличии ТЭЛА, желательно дальнейшее обследование.

Таблица 6

Диагностические критерии, позволяющие отвергнуть наличие ТЭЛА у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока

Диагностический критерий	Вероятность наличия ТЭЛА по клиническим данным:		
	низкая	средняя	высокая
Нормальная легочная ангиограмма	+	+	+
Д-димер: не повышен (высокочувствительный способ определения)	+	+	—
не повышен (способ определения со средней чувствительностью)	+	—	—
Результаты вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких: норма	+	+	+
промежуточный результат («не диагностичный» — низкая или средняя вероятность наличия ТЭЛА)	+	—	—
«не диагностичный» результат вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких и отсутствие тромба по данным проксимальной компрессионной ультрасонографии	+	+	±
Результаты спиральной компьютерной томографии легких: норма при однодетекторном исследовании и отсутствие тромба по данным проксимальной компрессионной ультрасонографии	+	+	±
Норма при многодетекторном исследовании	+	+	±

Примечания: «+» — полученных данных достаточно, чтобы исключить диагноз ТЭЛА; «±» — полученные данные не дают полной уверенности в отсутствии ТЭЛА, желательно дальнейшее обследование; «-» — полученные данные не позволяют исключить ТЭЛА, необходимо дальнейшее обследование.

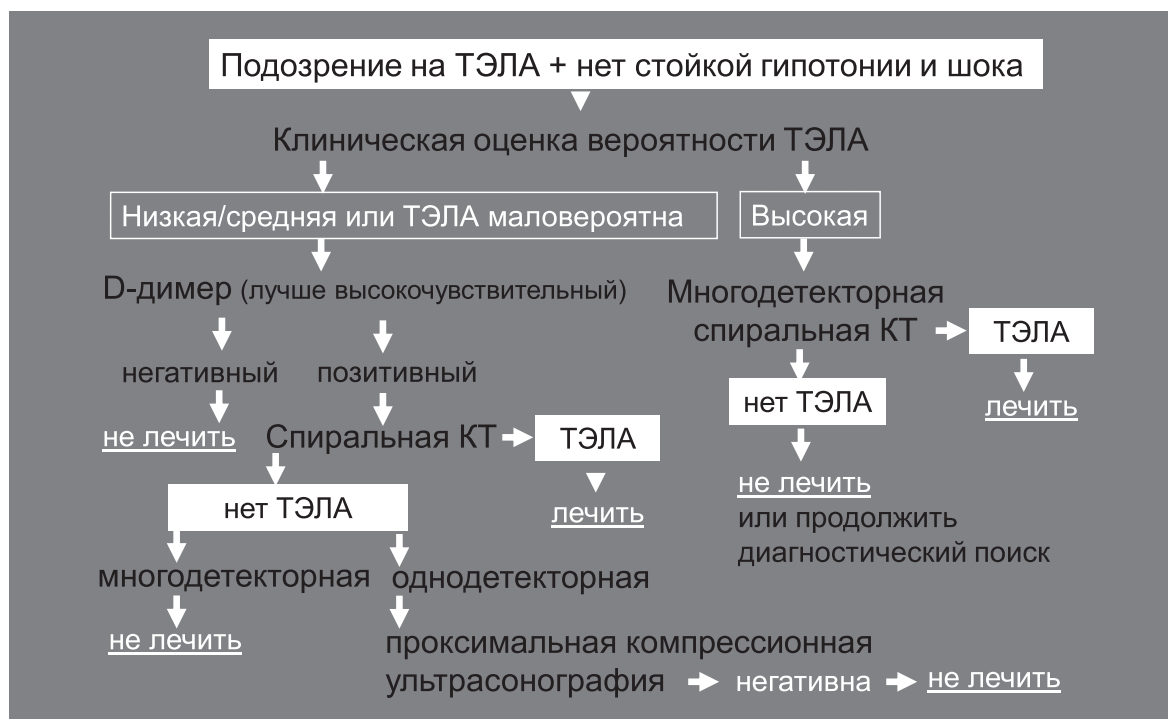


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о необходимости анти тромботического лечения ТЭЛА у больных без стойкой артериальной гипотензии или шока

случае не исключен ложноотрицательный результат. Однако и здесь вероятность венозных тромбозмболических осложнений в ближайшие 3 месяца у больных, которых оставили без анти тромботического лечения, невелика. Данные о целесообразности и наборе тестов для дальнейшего обследования больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА и отрицательным результатом многодетекторной спиральной компьютерной томографии, остаются противоречивыми.

Если доступна многодетекторная спиральная компьютерная томография, до ее проведения может быть выполнена компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей, что позволит избежать рентгеноконтрастного исследования у части больных с проксимальным ТГВ. Очевидно, этот подход имеет особое значение у больных с относительными противопоказаниями к компьютерной томографии (почечная недостаточность, аллергия на контрастное вещество).

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является достоверным методом диагностики, однако ее проводят достаточно редко из-за большого количества не диагностических результатов. В тех лечебных учреждениях, где этот метод быстро доступен, его можно применять у больных с повышенным уровнем Д-димера, когда спиральная компьютерная томография противопоказана. При не диагностических результатах повысить надежность суждения о диагнозе позволяет оценка вероятности наличия ТЭЛА по клиническим данным (таблица 6). В качестве дополнительного способа исследования следует выбрать компрессионную ультрасонографию вен нижних конечностей.

Особенности диагностики ТЭЛА у беременных. Диагностический поиск следует начать с определения уровня Д-димера (его нормальный уровень позволяет исключить наличие ТЭЛА у части больных и избежать рентгенологического обследования). При повышенном уровне Д-димера следует



Рис. 2. Алгоритм принятия решения о необходимости анти тромботического лечения ТЭЛА у больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком

выполнить компрессионную ультрасонографию нижних конечностей. При отрицательном результате можно рассматривать целесообразность перфузионной сцинтиграфии легких, а если диагноз остается не ясным и после этого — спиральной компьютерной томографии, которая предпочтительнее легочной ангиографии из-за менее выраженного облучения плода.

(2) *Больные с подозрением на ТЭЛА со стойкой артериальной гипотензией или шоком.* В неотложной ситуации, угрожающей жизни больного, для предварительного суждения о диагнозе могут быть приемлемы не прямые свидетельства в пользу ТЭЛА, полученные с помощью ультразвукового исследования сердца (рисунок 2).

Однако как только состояние больного удастся стабилизировать, надо попытаться установить более определенный диагноз. Для этого обычно достаточно выполнить спиральную компьютерную томографию. Стандартную легочную ангиогра-

фию использовать нежелательно из-за высокого риска смерти у нестабильных больных и высокого риска кровотечений в случаях, когда будет проводиться тромболитическая терапия.

1.3. Диагностика не тромботической легочной эмболии

Из-за большого разнообразия характера эмболов клиническая диагностика не тромботической легочной эмболии затруднена. Выраженность нарушений гемодинамики зависит от тяжести эмболии.

Септическая легочная эмболия. Септическая легочная эмболия обычно проявляется лихорадкой, кашлем и кровохарканьем.

Жировая легочная эмболия. Жировая легочная эмболия обычно возникает при травме (перелом длинных костей) и некоторых операциях. Описаны также случаи ее возникновения при

внутривенной инфузии липидов и пропофола, при некрозе печени, пораженной жировой дистрофией. Помимо легочных симптомов (одышка, гипоксемия), для нее характерны лихорадка, а также гематологические, неврологические и кожные проявления (петехиальная сыпь). При тяжелой эмболии возникают острые проявления правожелудочковой недостаточности, однако обычно симптомы нарастают постепенно через 12–36 часов после повреждения.

Воздушная легочная эмболия. Тяжесть симптомов и смертность при воздушной эмболии зависят от объема и скорости введения воздуха. По некоторым данным смертельной дозой для взрослого является введение 200–300 мл воздуха (или 3–5 мл/кг) со скоростью 100 мл/сек. Гемодинамические нарушения возникают в результате обструкция выносящего тракта правого желудочка или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и фибрина, который образуется в полостях сердца.

Эмболия околоплодными водами. Эмболия околоплодными водами возникает очень редко и характеризуется высокой летальностью матери и плода. Тяжесть нарушений варьирует от легкой дисфункции органов до коагулопатии. Клинически характеризуется внезапным появлением одышки, цианоза и шока в родах с возможным последующим возникновением тяжелого отека легких. Диагноз ставится методом исключения.

Эмболия тальком. Эмболия тальком возникает при внутривенном введении некоторых препаратов, предназначенных для приема внутрь. В результате может возникнуть тромбоз и гранулема в просвете легочных сосудов.

Опухолевая легочная эмболия. Легочная эмболия фрагментами опухоли редко диагностируется при жизни. Рентгенологически она напоминает пневмонию, туберкулез или интерстициальное заболевание легких. Следует осуществлять поиск опухоли в сердце, печени.

Инородное тело в легочной артерии. Инородное тело в легочной артерии, правых отделах сердца или полой вене обычно является фрагментом обломившегося катетера, проводника, кава-фильтра или компонентом внутрисосудистого стента.

Другие редкие случаи легочной эмболии. Описаны случаи легочной эмболии хлопком, эхинококком, металлической ртутью, цементом.

2. Лечение и вторичная профилактика.

2.1. Общие принципы.

Подходы к использованию антикоагулянтов для раннего (острого) лечения и длительной вторичной профилактики ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА одинаковы.

Подходы к ведению больных с клинически выраженным и бессимптомным ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА одинаковы.

У всех больных с ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА следует использовать антикоагулянты, если к ним нет противопоказаний. Начать парентеральное введение антикоагулянтов необходимо как можно быстрее, при клиническом подозрении на ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА, не дожидаясь, пока в результате диагностического поиска характер заболевания и целесообразность такого лечения полностью определятся. Если в результате обследования станет очевидным, что ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА отсутствуют (или крайне маловероятны) и/или опасность неблагоприятных исходов столь низка, что активного лечения можно не проводить, антикоагулянты можно отменить и лечить больного в соответствии с уточненным диагнозом.

Инвазивное (эндоваскулярное и хирургическое) лечение показано отдельным больным с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, а также когда антитромботическое лечение противопоказано или оказалось недостаточно эффективным. Использовать эти методы у всех больных с ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА не рекомендуется.

Риск рецидива особенно высок в ближайшие 3 месяца. Однако у некоторых больных он может оставаться повышенным на протяжении длительного времени (иногда пожизненно). Поэтому ведение больных после ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА должно в обязательном порядке включать продленное использование антикоагулянтов.

Ряд мер позволяет положительно повлиять на последствия ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА, связанные с нарушениями кровообращения. Кроме того, у части больных имеются показания к симптоматическому лечению.

2.2. Лечение венозного тромбоза.

2.2.1. Общие принципы ведения больного.

При остром ТГВ нижних конечностей раннее расширение двигательной активности (если это возможно) предпочтительнее постельного режима. Показано, что раннее прекращение постельного режима в сочетании с компрессионной терапией у подобных больных способствует скорейшему исчезновению симптомов (боли и отека) и не повышает риск возникновения ТЭЛА.

2.2.2. Анти тромботическое лечение.

ТГВ нижних конечностей. Внутривенной инфузии лечебной дозы нефракционированного гепарина рекомендуется предпочесть подкожные инъекции низкомолекулярного гепарина амбулаторно (если это возможно) или в стационаре (когда необходима госпитализация).

Тромбоз поверхностных вен нижних конечностей. Оптимальные подходы к лечению тромбоза поверхностных вен нижних конечностей не определены. Полагают, что лечение антикоагулянтами предпочтительнее хирургического.

При спонтанном тромбозе поверхностных вен нижних конечностей возможно подкожное введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина, а также доз низкомолекулярного или нефракционированного гепарина, несколько больших профилактических¹, как минимум 4 недели. Не исключено, что альтернативой 4-х недельному подкожному введению антикоагулянтов могут служить антагонисты витамина К с целевым МНО 2,5 (от 2 до 3). При этом следует соблюдать прави-

ла перехода с парентерального введения гепарина на прием антагонистов витамина К, изложенные в Приложении 2, включающих одновременное применение препаратов как минимум 5 суток.

По-видимому, нестероидные противовоспалительные препараты внутрь принимать не следует. Однако не исключено, что при тромбозе небольшого участка большой подкожной вены, удаленной от сафено-фemorального соустья, антикоагулянты не требуются и можно ограничиться контролем симптомов с помощью местного использования нестероидных противовоспалительных препаратов или их приема внутрь.

Острый ТГВ верхних конечностей. При остром ТГВ верхних конечностей рекомендуется использовать лечебные дозы низкомолекулярного гепарина, нефракционированного гепарина или фондапаринукса по тем же правилам, что и при ТГВ нижних конечностей.

В большинстве случаев системная или местная тромболитическая терапия не рекомендуется. Не исключено, что у отдельных больных, когда риск кровотечений низкий и недавно возникли тяжелые симптомы заболевания, может использоваться местная тромболитическая терапия при условии, что есть соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения подобных процедур.

Можно предполагать, что в большинстве случаев тромбоза, развившегося в связи с постоянным нахождением в вене катетера, последний удалять не следует, если он хорошо функционирует и сохраняется потребность в венозном доступе.

Тромбофлебит после внутривенных инъекций. При симптомах тромбофлебита после внутривенных инъекций возможен прием внутрь диклофенака или других нестероидных противовоспалительных препаратов, местное применение геля диклофенака или гепарина до полного исчезновения симптомов или вплоть до 2 недель. Системное введение антикоагулянтов не рекомендуется.

2.2.3. Симптоматическое медикаментозное лечение.

Больным с симптомами в связи с наличием проксимального ТГВ нижних конечностей пока-

¹ Более высокие, чем обычные профилактические, (промежуточные) дозы гепарина составляют для далтепарина 5000 МЕ подкожно 2 раза/сут, для эноксапарина подкожно 40 мг 2 раза/сут, для нефракционированного гепарина – подкожно 2 раза/сут с целью поддерживать анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 ЕД/мл (10000 ЕД подкожно 2 раза/сут).

зано скорейшее начало компрессионной терапии. Необходимо использовать эластические чулки, обеспечивающих градиент давления на уровне лодыжки 30–40 мм рт. ст.

В остром периоде заболевания компрессионная терапия может быть начата с эластического бинтования нижних конечностей. Осуществимость такого лечения тесно связана со способностью больного и тех, кто о нем заботится, надевать и снимать компрессионный трикотаж.

2.2.4. Хирургическое лечение.

ТГВ нижних конечностей. Применение кава-фильтра у всех больных в дополнение к антикоагулянтам не рекомендуется. Кава-фильтр целесообразно устанавливать при остром проксимальном ТГВ нижних конечностей в случаях, когда применение полной дозы антикоагулянтов противопоказано из-за высокого риска кровотечений или в ближайшем будущем планируется крупная операция. При этом, как только риск кровотечений уменьшится, необходимо немедленно начать лечение полной дозой антикоагулянтов.

В ряде случаев, при наиболее тяжелых проявлениях ТГВ нижних конечностей, инвазивное лечение позволяет избежать ампутации.

У отдельных больных с острым илеофemorальным тромбозом, продолжительностью симптомов менее 14 суток и ожидаемой продолжительностью жизни больше 1 года, имеющих низкий риск кровотечений, можно использовать локальную тромболитическую терапию через катетер, если имеются соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения вмешательства. При этом ожидается уменьшение тяжести острых проявлений заболевания и частоты осложнений в последующем. После успешного локального тромболиза можно думать о целесообразности коррекции поражения вены с использованием баллонной ангиопластики или стентирования. Можно полагать, что сочетание локального тромболиза с фрагментацией и/или аспирацией тромба, когда есть соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения процедуры, предпочтительнее изолированного локального тромболиза, поскольку позволяет

уменьшить продолжительность лечения. После успешного локального тромболиза рекомендуется такая же интенсивность и продолжительность лечения антикоагулянтами, как и без него. Когда нет возможности выполнить локальную тромболитическую терапию, можно думать о системном введении фибринолитика (в периферическую вену).

Можно предполагать, что чрескожную тромбэктомия как единственное инвазивное вмешательство не следует использовать.

У отдельных больных с острым илеофemorальным тромбозом, продолжительностью симптомов менее 7 суток и ожидаемой продолжительностью жизни больше 1 года, можно использовать оперативную венозную тромбэктомия, если имеются соответствующие возможности и достаточный опыт выполнения вмешательства. При этом ожидается уменьшение тяжести острых проявлений заболевания и частоты осложнений в последующем. Можно предполагать, что у больных, не имеющих высокого риска кровотечений, предпочтительнее локальный тромболиз через катетер. После успешной оперативной венозной тромбэктомии рекомендуется такая же интенсивность и продолжительность лечения антикоагулянтами, как и без него.

Острый ТГВ верхних конечностей. У больных с острым ТГВ верхних конечностей широкое применение инвазивного лечения (катетерная экстракция, хирургическая тромбэктомия, баллонная ангиопластика, стентирование, инвазивные вмешательства после тромболитической терапии, установка кава-фильтра в верхнюю полую вену) не рекомендуется. Можно предполагать, что при наличии соответствующих условий и опыта эти подходы могут использоваться у отдельных больных с первичным ТГВ верхних конечностей, когда лечение антикоагулянтами и тромболитиками оказалось безуспешным и сохраняются тяжелые симптомы. Можно предполагать, что в случаях, когда антикоагулянты противопоказаны и имеются явные клинические свидетельства прогрессирования ТГВ или клинически значимая легочная тромбоэмболия, целесообразна установка кава-фильтра в верхнюю полую вену.

У больных с риском возникновения посттромбофлебитического синдрома широкое применение эластической компрессии не предполагается.

2.2.5. Вторичная профилактика.

ТГВ нижних конечностей. Подходы к вторичной профилактике ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА одинаковы. Отличие заключается только в том, что возможность продления использования антикоагулянтов более 3-х месяцев у больных с первым, не спровоцированным эпизодом ТГВ нижних конечностей рекомендуется рассматривать только при проксимальном ТГВ, в то время как при изолированном дистальном ТГВ может быть достаточно трехмесячного лечения.

Для предупреждения посттромбофлебитического синдрома больным с симптомами в связи с наличием проксимального ТГВ нижних конечностей показано продолжать использование эластических чулков, обеспечивающих градиент давления на уровне лодыжки 30–40 мм рт. ст., как минимум 2 года (и дольше, когда имеются проявления посттромбофлебитического синдрома). Осуществимость такого лечения связана со способностью больного и тех, кто о нем заботится, надевать и снимать компрессионный трикотаж.

Острый ТГВ верхних конечностей. Рекомендуется продолжать использование лечебной дозы антикоагулянтов как минимум 3 месяца. В дальнейшем решение о длительности использования антикоагулянтов следует принимать по тем же правилам, что и при ТГВ нижних конечностей.

Можно предполагать, что если эпизод венозного тромбоза развился в связи с использованием постоянного катетера, который был удален, длительность использования антикоагулянтов не стоит сокращать до менее чем 3-х месяцев.

2.3. Лечение ТЭЛА.

2.3.1. Общие принципы ведения больного.

Выбор способов лечения ТЭЛА должен зависеть от риска неблагоприятного исхода (смерти в период госпитализации или в ближайший месяц). При этом первоначально следует оценить состояние гемодинамики, а затем проводить поиск

лабораторных и инструментальных признаков, свидетельствующих о высоком риске неблагоприятного исхода.

Клинические данные. С наиболее высоким риском смерти связано наличие шока и в несколько меньшей степени — длительной артериальной гипотензии (систолической АД ниже 90 мм рт. ст. или его снижение как минимум на 40 мм рт. ст. в течение более 15 минут, не объяснимое другими причинами).

Надежным признаком дисфункции правого желудочка может быть расширение яремных вен (если нет тампонады сердца или опухоли средостения). Другие клинические признаки либо субъективны (шум трикуспидальной регургитации, ритм галопа), либо обладают низкой чувствительностью (изменения на ЭКГ).

Инструментальные методы обследования.

Ультразвуковое исследование сердца. Наличие ультразвуковых признаков дисфункции правого желудочка свидетельствует об увеличенном риске смерти, который в этих случаях повышен более чем в 2 раза. При отсутствии дисфункции правого желудочка и артериальной гипотензии прогноз жизни, как правило, благоприятен.

Универсального определения дисфункции правого желудочка нет. В качестве критериев можно рассматривать его расширение, гипокинез свободной стенки, увеличение отношения размеров левого и правого желудочков выше 0,9, повышенную скорость струи регургитации через трикуспидальный клапан. Не исключено, что допустимо использование и других показателей. Поэтому говорить об отсутствии дисфункции правого желудочка можно только при полностью нормальном результате ультразвукового обследования. Другими, более редким маркерами повышенного риска смерти являются выявление шунтирования кров справа налево через открытое овальное окно и наличие тромба в правых отделах сердца.

Компьютерная томография легких. Спиральная компьютерная томография позволяет оценить отношение размеров левого и правого желудочков, причем по имеющимся данным результат более информативен для предсказания благоприятного течения заболевания, когда это отношение не выше 0,9.

Катетеризация правых отделов сердца. Широкое использование катетеризации правых отделов сердца для стратификации риска при острой ТЭЛА не рекомендуется.

Лабораторные методы обследования.

Маркеры некроза миокарда (сердечные тропонины). Одной из причин повышения уровня сердечных тропонинов (Т или I) при ТЭЛА может быть некроз миокарда правого желудочка. Повышенный уровень сердечных тропонинов свидетельствует об увеличенном риске смерти больных с нормальным уровнем АД. Если уровень тропонинов при поступлении в стационар не повышен, необходимо повторение анализа через 6–12 часов.

Мозговой натрийуретический пептид и его N-концевой фрагмент его предшественника. Уровень мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого фрагмента его предшественника растет при повышенном растяжении миокарда из-за высокого давления в легочной артерии и отражает тяжесть дисфункции правого желудочка.

По некоторым данным он несет прогностическую информацию, независимую от результатов ультразвукового исследования сердца. При этом наибольшую роль играют низкие уровни показателей, позволяющие выделить больных с благоприятным прогнозом.

Другие факторы риска. Помимо признаков, указанных выше, прогностическое значение имеет возраст, а также ряд факторов, характеризующих тяжесть проявлений легочной тромбоэмболии и состояние больного до ее появления. Их применение может обеспечить более точную индивидуальную оценку вероятности смертельного исхода. Предложены прогностические индексы с использованием различного сочетания этих факторов риска. Один из них приведен в таблице 7.

Стратификация риска. Для оценки риска смерти в стационаре или в ближайшие 30 суток рекомендуется учитывать признаки, представленные таблицей 8.

Для стратификации риска ранней смерти

Таблица 7

Клинические факторы риска смерти в ближайшие 30 суток при ТЭЛА

Фактор риска	Число баллов
Возраст	1 на каждый 1 год
Мужской пол	10
Рак	30
Сердечная недостаточность	10
Хроническое заболевание легких	10
ЧСС >110 в мин	20
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30
ЧСС ≥30 в мин	20
Температура <36° С	20
Дезориентация, заторможенность, ступор, кома	60
Насыщение артериальной крови кислородом <90 % (пульсовая оксиметрия)	20
Категории риска (ожидаемая общая смертность за 30 суток)	
Класс I = ≤65 баллов (0 %)	
Класс II = 66–85 баллов (1 %)	
Класс III = 86–105 баллов (3,1 %)	
Класс IV = 106–125 баллов (10,4 %)	
Класс V = >125 баллов (24,4 %)	
Низкий риск = классы I и II (0–1 %)	

Таблица 8

Маркеры риска ранней смерти при ТЭЛА

Клинические	Шок или стойкая артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт.ст. или его снижение на 40 мм рт.ст. и более продолжительностью дольше 15 минут), при отсутствии других причин (остро возникшая аритмия, гиповолемия или сепсис)
Признаки дисфункции правого желудочка	• При ультразвуковом исследовании сердца: — расширение правого желудочка — гипокинез свободной стенки правого желудочка — признаки перегрузки правого желудочка давлением • При спиральной компьютерной томографии: — расширение правого желудочка • При оценке биомаркеров в крови: — повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (или N-концевого фрагмента его предшественника) • При катетеризации сердца: — высокое давление в правом желудочке (систолическое >60 мм рт.ст., диастолическое >15 мм рт.ст.)
Признаки повреждения миокарда	Повышенный уровень сердечного тропонина Т или I в крови

от ТЭЛА и выбора подхода к лечению рекомендуется использовать градации, приведенные в таблице 9.

В группу высокого риска ранней смерти следует относить больных с длительной (стойкой) артериальной гипотензией или шоком (ранее использовался термин «массивная» ТЭЛА). Больные, относящиеся к этой категории, имеют наиболее тяжелые проявления заболевания и нуждаются в неотложном агрессивном лечении. О высоком риске смерти свидетельствует также выявление тромбов в правых отделах сердца, особенно подвижных.

Гемодинамически стабильных больных обычно относят к группе не высокого риска. Среди них вероятность смерти более высока при наличии признаков дисфункции или перегрузки правого желудочка и/или повышенном уровне маркеров повреждения миокарда (ранее использовалось определение «субмассивная» ТЭЛА). Больные, относящиеся к этой категории, нуждаются в лечении в стационаре. Есть указания на то, что одновременное выявление свидетельств дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда свидетельствует о наиболее высоком риске ранней смерти.

Если все указанные признаки отсутствуют, риск ранней смерти следует расценивать как низкий (ранее говорили о «не массивной» ТЭЛА). Очевидно, многие такие больные быть рано выписаны, а в отдельных случаях не исключается амбулаторное лечение. При принятии подобного решения стоит использовать индексы, учитывающие наличие дополнительных факторов риска неблагоприятного исхода.

Определение выраженности тромбоэмболической окклюзии легочной артерии при легочной ангиографии, спиральной компьютерной томографии или сцинтиграфии легких не рекомендуется, поскольку по сравнению с учетом функциональных (гемодинамических) последствий тромбоэмболии имеет меньшее значение для оценки прогноза.

2.3.2. Антитромботическое лечение.

Для начального лечения больных с серьезным подозрением на ТЭЛА (наличием стойкой артериальной гипотензии или шока, а в менее тяжелых случаях — с высокой или средней вероятностью ТЭЛА по клиническим данным) необходимо использовать парентеральное введение

Таблица 9

Стратификация риска ранней смерти от ТЭЛА

Риск смерти		Шок или стойкая артериальная гипотензия	Дисфункция правого желудочка	Повреждение правого желудочка
Высокий		+*	(+)	(+)
Невысокий	средний	—	+ — +	— + +
	низкий	—	—	—

Примечание: * для отнесения больных в группу высокого риска ранней смерти от ТЭЛА достаточно только этого показателя.

антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний.

ТЭЛА не высокого риска (не массивная). У большинства больных без стойкой артериальной гипотензией или шока для начального лечения следует предпочесть низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс.

В случаях, когда тяжесть заболевания такова, что в ближайшее время могут потребоваться тромболитическая терапия или инвазивное вмешательство, показана внутривенная инфузия нефракционированного гепарина. У больных с выраженной почечной недостаточностью, высоким риском кровотечений также есть основания предпочесть внутривенную инфузию нефракционированного гепарина.

Особенности практического применения указанных препаратов обсуждаются в Приложении 1.

У отдельных больных с подтвержденной ТЭЛА и достаточно большой вероятностью неблагоприятного исхода (сократительной дисфункцией правого желудочка, повышенным уровнем сердечного тропонина или их сочетанием), возможно использование тромболитической терапии, если нет высокого риска кровотечения. Целесообразность ее широкого применения в данной клинической ситуации продолжает уточняться.

ТЭЛА высокого риска (массивная). У больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком следует начать внутривенную инфузию нефракционированного гепарина и как можно быстрее осуществить тромболитическую тера-

пию, если к ним нет противопоказаний. До начала тромболитической терапии необходимо получить доказательства связи симптомов с наличием ТЭЛА. Для этого желательно провести многодетекторную спиральную компьютерную томографию, однако если она не доступна или состояние больного не позволяет воспользоваться этим методом диагностики, можно ограничиться ультразвуковым исследованием сердца (рисунок 2). Серьезного клинического подозрения на ТЭЛА в сочетании с признаками перегрузки правого желудочка по данным ультразвукового исследования сердца достаточно, чтобы принять решение о проведении тромболитической терапии.

Если решение о необходимости тромболитической терапии принято, ее следует осуществить безотлагательно, поскольку состояние больного может внезапно ухудшиться. Ожидаемый эффект от введения фибринолитика — снижение давление в легочной артерии и увеличение сердечного индекса в ближайшие часы. Максимальное положительное воздействие ожидается при начале лечения в первые 48 часов, однако при соответствующих показаниях проведение тромболитической терапии возможно вплоть до 2 недель от начала заболевания. Для инфузии фибринолитика следует использовать периферическую вену, поскольку введение препаратов в легочную артерию не имеет преимуществ перед системным тромболитизмом и при этом связано с риском кровотечения из места введения катетера.

В качестве фибринолитиков можно использовать стрептокиназу, урокиназу или алтеплазу.

Рекомендуются следующие режимы введения стрептокиназы:

(1) внутривенно 250 тыс. МЕ в течение 30 минут, затем по 100 тыс. МЕ/час на протяжении 12–24 часов;

(2) внутривенная инфузия 1,5 млн. МЕ за 2 часа.

Во время введения стрептокиназы инфузию нефракционированного гепарина следует прекратить.

Рекомендуются следующие режимы введения урокиназы:

(1) внутривенно в дозе 4400 МЕ/кг в течение 30 минут с переходом на 4400 МЕ/кг в час в течение 12–24 часов;

(2) внутривенная инфузия 3 млн. МЕ за 2 часа.

Во время введения урокиназы инфузию нефракционированного гепарина следует прекратить.

Рекомендуются следующие режимы введения алтеплазы:

(1) внутривенно болюсом 10 мг, затем инфузия 90 мг за 2 часа;

(2) внутривенно 0,6 мг/кг (максимально 50 мг) за 15 минут.

Во время введения алтеплазы инфузия нефракционированного гепарина может быть либо приостановлена, либо продолжена.

Есть свидетельства, что введение фибринолитика за 2 часа предпочтительнее более продолжительной инфузии. У больных с остановкой кровообращения может быть оправдано внутривенное болюсное введение фибринолитика.

В случаях, когда внутривенная инфузия нефракционированного гепарина во время введения фибринолитика не прерывается, необходимо контролировать АЧТВ, чтобы поддерживать его в границах терапевтического диапазона (обычно требуется временно уменьшить дозу нефракционированного гепарина из-за чрезмерного

Противопоказания к тромболитической терапии.

Абсолютные:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- повреждение или новообразование центральной нервной системы;
- тяжелая травма или оперативное вмешательство в предшествующие 10 дней;
- повреждение головы в предшествующие 3 недели;
- желудочно-кишечное кровотечение в предшествующие месяцы;
- продолжающееся кровотечение.

Относительные:

- переходящее нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев;
- прием АВК;
- беременность и 1 неделя после родов;
- пункция сосудов, не поддающихся прижатию в предшествующие 5 суток;
- травматичная реанимация;
- рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД выше 180 мм рт.ст.);
- тяжелое заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- активная пептическая язва;
- введение стрептокиназы более 5 суток назад (если ее планируется применять повторно).

Примечание: у больных с ТЭЛА, представляющей непосредственную угрозу жизни, абсолютные противопоказания могут стать относительными.

увеличения АЧТВ). Если при тромболитической терапии внутривенная инфузия нефракционированного гепарина будет прекращена, введение фибринолитика не стоит откладывать до получения результатов АЧТВ. После окончания тромболитической терапии следует определить АЧТВ. В случаях, когда оно не превышает верхнюю границу нормы для данной лаборатории более чем в 2,5 раза, можно возобновить инфузию нефракционированного гепарина без болюса с той же скоростью, что и до тромболиза. При чрезмерном увеличении АЧТВ возобновление инфузии нефракционированного гепарина следует отложить, пока оно не вернется в границы терапевтического диапазона (ближайшее определение — через 4 часа).

Подвижный тромб в правых отделах сердца. По некоторым данным при подвижном тромбе в правых отделах сердца тромболитическая терапия может быть альтернативой эмбоэктомии. Есть указания на то, что эффективность изолированного использования антикоагулянтов меньше.

Длительность парентерального введения антикоагулянтов. Вне зависимости от тяжести легочной тромбоэмболии длительность применения нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса должна составлять как минимум 5 суток при условии, что с первого дня лечения будет начат подбор дозы антагонистов витамина К. Методика перехода с парентерального введения антикоагулянтов на прием антагонистов витамина К изложена в Приложении 2.

В последующем необходимо достаточно длительное применение антикоагулянтов для профилактики рецидива заболевания.

Особенности лечения легочной тромбоэмболии у беременных. Средством выбора является использование лечебных доз нефракционированного гепарина (подкожное введение под контролем АЧТВ) или низкомолекулярного гепарина на протяжении всей беременности (последнее предпочтительно). Плановую стимуляцию родовой деятельности рекомендуется начинать не ранее, чем через 24 часа после подкожной инъекции лечебной дозы гепарина. У беременных с очень высоким риском рецидива (в частности, с прок-

симальным ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА, возникшими в ближайшие 4 недели), перед родами можно перейти на внутривенную инфузию нефракционированного гепарина и прекратить ее за 4–6 часов до ожидаемых родов. В качестве альтернативы можно рассматривать установку временного каво-фильтра в нижнюю полую вену с его удалением после родов.

При использовании эпидуральной анестезии начало процедуры должно быть отложено как минимум на 12 часов после подкожной инъекции низкомолекулярного гепарина. Возобновлять инъекции низкомолекулярного гепарина можно через 12–24 часа после удаления эпидурального катетера.

При ТЭЛА высокого риска не исключена тромболитическая терапия (по крайней мере, с использованием стрептокиназы), однако при этом надо быть готовым к возникновению кровотечения из мочеполювого тракта. Применение тромболитической терапии в родах нежелательно за исключением чрезвычайно тяжелых случаев, когда немедленная хирургическая эмбоэктомия не доступна.

2.3.3. Симптоматическое медикаментозное лечение.

Поддержка правого желудочка. Лечение правожелудочковой недостаточности имеет важнейшее значение, поскольку она является ведущей причиной смерти больных со стойкой артериальной гипотензией или шоком.

Сведения о целесообразности внутривенного введения жидкости противоречивы. С одной стороны, в небольшом клиническом исследовании показано, что у больных с острой ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД инфузия 500 мл декстрана способствовала повышению сердечного индекса. Однако введение избыточного количества жидкости может привести к перерастяжению правого желудочка, снижению его сократимости с падением сердечного выброса и поэтому не рекомендуется. Есть основания полагать, что инфузия жидкости нежелательна у больных с выраженным растяжением правого желудочка, а также сниженным АД.

Артериальную гипотензию следует устранить с помощью внутривенной инфузии вазопрессорных препаратов. Фактов для определенных рекомендаций по выбору конкретных лекарственных средств не достаточно. Так, не исключается применение норэпинефрина. При шоке возможна инфузия эпинефрина. У больных с низким сердечным выбросом и нормальным АД можно рассматривать целесообразность использования умеренных доз добутамина и/или допамина. Однако следует учитывать, что чрезмерное увеличение сердечного выброса способно усугубить тяжесть вентилиционно-перфузионных нарушений.

Вазодилататоры способны уменьшить давление в легочной артерии, однако при внутривенном введении этот эффект не ограничивается только легочными сосудами и может способствовать усугублению артериальной гипотензии. Поэтому существует интерес к ингаляционному введению вазодилататоров.

Есть сообщения о положительном эффекте левосимендана — кардиотонического препарата, обладающего свойствами вазодилататора.

Необходимо поддерживать синхронные сокращения правого предсердия и правого желудочка (устранять суправентрикулярные аритмии, осуществлять предсердно-желудочковую электрокардиостимуляцию при атриовентрикулярной блокаде высокой степени).

При наличии отечного синдрома показан подбор доз мочегонных, включая спиронолактон. При этом следует соблюдать осторожность, чтобы не спровоцировать снижение выброса из правого желудочка из-за чрезмерного снижения преднагрузки. У больных с малым количеством отделяемой мочи может оказаться полезным внутривенная инфузия низких доз допамина (до 3 мкг/кг/мин).

Коррекция гипоксемии. При артериальной гипоксемии показана оксигенотерапия. В большинстве случаев бывает достаточно подачи кислорода через носовые катетеры. Одновременно для уменьшения потребности в кислороде необходимо уменьшить гипертермию и возбуждение.

В случаях, когда показана механическая искусственная вентиляция легких, необходимо приложить усилия, чтобы уменьшить ее гемоди-

намические последствия (рост давления в грудной полости со снижением венозного возврата). Для этого с особой осторожностью следует использовать положительное давление на выдохе и подбирать режимы вентиляции таким образом, чтобы плато давления в конце выдоха не достигало 30 мм рт. ст.

Устранение болевого синдрома и удушья. Средство выбора для устранения болевого синдрома и удушья — внутривенное введение морфина. Чтобы избежать передозировки, 10 мг препарата, разведенного как минимум в 10 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или дистиллированной воды, следует вводить дробно небольшими дозами до появления эффекта или неприемлемых побочных проявлений. При этом следует соблюдать особую осторожность, чтобы избежать усугубления гипоксемии и снижения сердечного выброса из-за подавления дыхательного центра и венодилатирующего действия морфина.

2.3.4. Хирургическое лечение.

Установка кава-фильтра в систему нижней полой вены. Применение кава-фильтра у всех больных с ТЭЛА в добавление к антикоагулянтам не рекомендуется. Нет доказательств необходимости установки кава-фильтра во всех случаях выявления флоттирующего проксимального ТГВ нижних конечностей. Планирующаяся тромболитическая терапия не является показанием к предварительной имплантации кава-фильтра.

Кава-фильтр целесообразно устанавливать в случаях, когда полная доза антикоагулянтов противопоказана из-за высокого риска кровотечений, а опасность рецидива ТЭЛА высокая (в частности, сразу после крупной операции, у беременных с распространенным ТГВ за несколько недель до родов). При этом, как только риск кровотечений уменьшится, необходимо начать использовать полную лечебную дозу антикоагулянтов. Показания к постановке кава-фильтра у беременных такие же, как при ее отсутствии.

По имеющимся данным несъемные кава-фильтры с одной способны снизить риск рецидива ТЭЛА и увеличивают вероятность ТГВ нижних конечностей с другой. Это обуславливает

необходимость длительного применения лечебных доз антикоагулянтов.

Съемные (временные) кава-фильтры с этой точки зрения могут оказаться предпочтительными, однако систематизированный опыт их использования невелик. Удалять эти устройства рекомендуется в течение 2-х недель после постановки.

Хирургическая эмболектomia, катетерная эмболектomia или фрагментация проксимального тромба в легочной артерии. Использовать хирургическую эмболектомию и эндоваскулярные вмешательства в легочной артерии у всех больных не рекомендуется. Их применение оправдано у отдельных наиболее тяжелых больных с ТЭЛА высокого риска (массивной), когда системная тромболитическая терапия невозможна из-за противопоказаний, не привела к уменьшению гемодинамических расстройств или критическое состояние больного не оставляет времени для проявления эффекта фибринолитика. В указанных случаях, а также при открытом овальном окне и мобильных тромбах в правых отделах сердца, рекомендуется эмболектomia. Данные о целесообразности одновременной установки кава-фильтра противоречивы.

Эндоваскулярные вмешательства (катетерная эмболектomia и или фрагментация тромбов в проксимальных отделах легочной артерии) могут рассматриваться как альтернатива хирургической эмболектомии. При отсутствии высокого риска кровотечений их можно сочетать с введением фибринолитика. Эндоваскулярные процедуры следует прекратить, как только будет достигнуто улучшение гемодинамических показателей вне зависимости от ангиографического результата. К необходимым условиям относится наличие соответствующего оборудования и достаточно опытного персонала.

В случаях, когда ТЭЛА возникла у больного с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, следует предпочесть легочную эндартерэктомию, которая должна выполняться в специализированном медицинском центре.

2.3.5. Вторичная профилактика.

Для уменьшения риска рецидива после эпизода ТЭЛА показано достаточно длительное исполь-

зование лечебных доз антикоагулянтов. При этом из-за возможности перорального приема средством выбора являются антагонисты витамина К. За редким исключением, подбор дозы антагонисты витамина К следует начать с первых суток лечения ТЭЛА.

У больных, получающих антагонистов витамина К, необходимо поддерживать МНО на уровне 2,5 (приемлем диапазон от 2 до 3) вне зависимости от продолжительности лечения. Поддерживать более высокие значения МНО (от 3,1 до 4,0) не рекомендуется. Если больной с не спровоцированным эпизодом ТЭЛА, нуждающийся в длительном применении антикоагулянтов, готов отказаться от лечения из-за необходимости частого определения МНО, после 3-х месяцев лечения обычной интенсивности (МНО от 2 до 3) рекомендуется перейти на менее интенсивное лечение (МНО от 1,5 до 1,9) с более редкими определениями показателя. Этот подход предпочтительнее, чем отказ от использования антагонистов витамина К, хотя и приведет к уменьшению эффективности вторичной профилактики.

При длительном применении антикоагулянтов у каждого больного необходимо периодически оценивать соотношение пользы и риска продолжения подобного лечения (в частности, не появились ли обстоятельства, делающие опасность кровотечений неприемлемо высокой).

В случаях, когда антагонистов витамина К использовать нельзя, единственной альтернативой является продолжение подкожного введения гепарина (предпочтение отдается венозных тромбоэмболических осложнений не ясны. После первоначального использования лечебных доз низкомолекулярного гепарина как минимум на протяжении 5 дней, эксперты предлагают продолжить введение лечебной дозы, уменьшить дозу до 75 % от лечебной или использовать дозы низкомолекулярного гепарина, несколько большие, чем обычные профилактические².

² Более высокие, чем обычные профилактические, (промежуточные) дозы гепарина составляют для далтепарина 5000 МЕ подкожно 2 раза/сут, для эноксапарина подкожно 40 мг 2 раза/сут, для нефракционированного гепарина — подкожно 2 раза/сут с целью поддерживать анти-Ха активность в крови от 0,1 до 0,3 ЕД/мл (10000 ЕД подкожно 2 раза/сут).

Таблица 10

**Факторы риска отдаленного рецидива венозных тромбоэмболических осложнений
и крупных кровотечений при использовании антагонистов витамина К**

Факторы риска отдаленного рецидива венозных тромбоэмболических осложнений*	Факторы риска крупного кровотечения при длительном использовании антагонистов витамина К
Мужской пол	Возраст старше 75 лет
Антифосфолипидный синдром	Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе (особенно не связанное с устранимой причиной)
Некоторые врожденные тромбофилии (дефицит протеинов С или S, гомозиготы по фактору V Лейдена, гомозиготы по варианту протромбина G20210A)	Не кардиоэмболический инсульт в анамнезе
Остаточный тромбоз в проксимальных венах нижних конечностей	Хроническое заболевание печени, почек или другие серьезные сопутствующие заболевания
	Одновременное использование антиагрегантов
	Отсутствие стабильного терапевтического уровня антикоагуляции
	Не оптимальное мониторирование лечения

Примечание: * по некоторым данным, сохранение повышенного уровня Д-димера также можно рассматривать как основание для продления профилактики, однако нормализация Д-димера не позволяет с уверенностью судить о низкой вероятности рецидива заболевания.

У больных с ТЭЛА, вторичной по отношению к обратимому фактору риска (операция, травма, острое нехирургическое заболевание, использование эстрогенов), длительность применения антагонистов витамина К должна составлять 3 месяца.

При первом, не спровоцированном ТЭЛА, длительность применения антагонистов витамина К должна составлять как минимум 3 месяца. Затем следует оценить соотношение пользы и риска продолжения использования антикоагулянтов. В случаях, когда риск кровотечений низкий и удается достичь стабильного уровня антикоагуляции, рекомендуется продлить использование антагонистов витамина К на длительный (неопределенно долгий) срок. (При использовании антагонистов витамина К это предполагает возможность регулярно контролировать МНО и поддержание его значения в границах терапевтического диапазона). Может быть оправдан более индивидуализированный подход к определению длительности профилактики после обязательных 3-х месяцев лечения с учетом соотношения сохраняющегося риска рецидива венозных

тромбоэмболических осложнений и опасности серьезных кровотечений при продолжении использования лечебных доз антикоагулянтов у конкретного больного (таблица 10). Однако надежных схем принятия решения о прекращении или продлении профилактики не разработано. При принятии решения о продлении профилактики следует учитывать предпочтения больного.

При повторном эпизоде ТЭЛА необходимо длительное (неопределенно долгое) применение антагонистов витамина К.

У больных с раком в первые 3–6 месяцев после ТЭЛА показано применение низкомолекулярного гепарина (наиболее хорошо установлена эффективность подкожного введения далтепарина в дозе 200 МЕ/кг 1 раз/сут в первый месяц, затем примерно по 150 МЕ/кг 1 раз/сут)³. В последующем следует продолжать использовать низкомолекулярный гепарин или перейти на антагонисты

³ Эффективность и безопасность других низкомолекулярных гепаринов в полной лечебной дозе или дозе, составляющей 75–80 % лечебной, не определена.

витамина К и осуществлять вторичную профилактику неопределенно долго или, по крайней мере, до излечения рака.

После установки кава-фильтра рекомендует-ся такая же продолжительность использования антагонистов витамина К, как и без него. Однако по некоторым данным можно предполагать, что оправдана достаточно длительная (неопределенно долгая) профилактики, которая должна составлять, по меньшей мере, около 2 лет [11].

При ТЭЛА, возникшей во время беременности, подкожное введение низкомолекулярного или нефракционированного гепарина следует осуществлять на протяжении всей беременности. После родов гепарин можно заменить на антагонисты витамина К (в том числе у женщин, кормящих грудью). Длительность применения антикоагулянтов после родов не определена. Различные группы экспертов предлагают продолжать лечение не менее 6 недель (и как минимум 6 месяцев после эпизода венозного тромбоза или легочной тромбоэмболии) или как минимум 3 месяца.

2.4. Лечение не тромботической легочной эмболии.

Септическая легочная эмболия. Показано лечение антибиотиками. В отдельных случаях следует устранить источник эмболизации (в частности, осуществить протезирование трикуспидального клапана, пораженного эндокардитом).

Жировая легочная эмболия. Лечение симптоматическое.

Воздушная легочная эмболия. Лечение основывается на прекращении поступления воздуха, уменьшении объема воздуха, попавшего в сосудистое русло и поддержке гемодинамики, когда это необходимо. Больного с предполагаемой воздушной легочной эмболией следует положить на левый бок головой вниз. Есть сообщения об успешном удалении больших пузырей газа иглой в процессе операции. Не исключена польза гипербарической оксигенации, особенно при газовой эмболии мозговых сосудов.

Эмболия околоплодными водами. Лечение симптоматическое.

Эмболия тальком. Лечение симптоматическое.
Опухолевая легочная эмболия. Лечение симптоматическое. Есть сообщения о некотором успехе химиотерапии.

Инородное тело в легочной артерии. Инородное тело часто удается удалить с помощью петель.

Другие редкие случаи легочной эмболии. Лечение симптоматическое.

3. Лечение последствий венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии.

3.1. Лечение последствий венозного тромбоза.

Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей. При выраженном отеке ног, связанных с посттромбофлебитическим синдромом, вероятно целесообразность проведения курса перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. При небольших отеках ног возможно использование эластических компрессионных чулков.

У больных с венозными язвами, не заживающими на фоне местного лечения и эластической компрессии, возможно дополнительное использование перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Это лечение можно дополнить приемом пентоксифиллина внутрь в дозе 400 мг 3 раза/сут. В добавление к местному лечению и компрессионной терапии при не проходящих венозных язвах возможно использование рутозидов в форме микронизированной порошкообразной фракции флавоноида для приема внутрь или сулодексида (сначала внутримышечно, затем внутрь).

Применение гипербарической оксигенации при венозных язвах, по всей видимости, не целесообразно.

Посттромбофлебитический синдром верхних конечностей. При сохраняющихся отеках и боли для уменьшения выраженности симптомов возможно использование эластического бинтования или эластических компрессионных рукавов.

3.2. Лечение последствий ТЭЛА.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. У всех больных с хронической тром-

боэмболической легочной гипертензией рекомендуется пожизненное применение антагонисты витамина К с целевым МНО от 2 до 3.

У отдельных больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (центральное заболевание, наличие опытной команды необходимых специалистов) рекомендуется легочная тромбоэндартеректомия. При этом не исключена целесообразность установки постоянного кава-фильтра во время операции.

Показания к легочной тромбоэндартеректомии:

- одышка, соответствующая III или IV функциональному классам по NYHA;
- сопротивление легочных сосудов до операции выше $300 \text{ дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$;
- тромбы у стволе легочной артерии, доле-вых или сегментарных артериях, доступные для хирургического удаления;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией необходимо направить в специализированный центр, где есть возможность оценки целесообразности альтернативного лечения, включающего использование вазодилататоров (аналоги простациклина, антагонисты рецептора эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5) или баллонной легочной ангиопластики.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Правила использования антикоагулянтов прямого действия.

Для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА используется парентеральное введение нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса. Эти лекарственные средства не взаимозаменяемы. Каждое из них имеет специфические показания, дозы и особенности, связанные с началом введения и длительностью применения в тех или иных клинических ситуациях, связанные с изученностью конкретного препарата. Поэтому при выборе лекарственного средства необходимо убедиться в наличии у него

показаний к использованию у данной категории больных, рекомендуемой дозой и особенностями применения, изложенными в рекомендациях производителя. Это особенно важно при профилактике ТГВ вен нижних конечностей, где имеются существенные различия в доказательной базе и особенностях применения отдельных антикоагулянтов.

Дозы нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса, применяемые для профилактики и лечения венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии, представлены в таблице 11. Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс выводятся почками, поэтому при выраженной почечной недостаточности необходимо либо уменьшить дозу этих препаратов либо предпочесть нефракционированный гепарин.

При использовании антикоагулянтов прямого действия необходимо контролировать гемоглобин, гематокрит и активно искать признаки кровотечения (таблица 12). Для выбора дозы, определения безопасности и выявления противопоказаний к использованию низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса имеет значение функция почек, которую следует оценивать по величине клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации.

Препараты гепарина.

Контроль антикоагулянтного действия. Для контроля антикоагулянтного действия лечебных доз нефракционированного гепарина следует использовать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). В случаях, когда введение очень высоких доз не приводит к ожидаемому увеличению АЧТВ, следует определить активность против фактора свертывания Ха в крови

Методом контроля антикоагулянтного действия низкомолекулярных гепаринов является анти-Ха активность в крови. Определять этот показатель во всех случаях не рекомендуется. Коррекция дозы низкомолекулярных гепаринов с учетом достигнутого уровня анти-Ха активности в крови оправдана у больных с выраженным ожирением (масса тела более 150 кг или индекс массы тела выше 50 кг/м^2), тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Таблица 11

Антикоагулянты прямого действия для лечения венозного тромбоза и легочной тромбоэмболии

Препарат	Рекомендуемые дозы
Нефракционированный гепарин	(1) Внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) и инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/час (или 1250–1300 ЕД/час), затем подбор дозы по значениям АЧТВ. Цель — поддержка АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (или поддержание значений анти-Ха активности от 0,3 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода) (2) Внутривенно болюсом 5000 ЕД и подкожно 17500 ЕД (или 250 ЕД/кг), затем подкожно 2 раза/сут с подбором дозы для поддержания значений АЧТВ через 6 часов после инъекции поддержание АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории. (3) Внутривенно болюсом 333 ЕД/кг, затем подкожно 250 ЕД/кг 2 раза/сут без контроля АЧТВ.
Далтепарин	(1) подкожно 100 МЕ/кг 2 раза/сут. (2) подкожно 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) 1 раз/сут.
Надропарин	(1) подкожно 86 МЕ/кг 2 раза/сут. (2) подкожно 172 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) 1 раз/сут.
Эноксапарин	(1) подкожно 100 МЕ (1 мг)/кг 2 раза/сут. (2) подкожно 150 МЕ (1,5 мг)/кг 1 раз/сут.
Фондапаринукс	Подкожно 2,5 мг 1 раз/сут при массе тела до 50 кг; 5 мг 1 раз/сут при массе тела 50–100 кг; 7,5 мг 1 раз/сут при массе тела выше 100 кг.

Примечания: препараты сгруппированы в соответствии с фармакологическими свойствами, низкомолекулярные гепарины перечислены по алфавиту. Препараты-аналоги низкомолекулярного гепарина можно использовать только в случаях, когда в надлежащих проспективных сравнительных клинических испытаниях по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений доказано, что эффективность и безопасность данного препарата-аналога существенно не отличается от оригинального препарата НМГ.

При беременности наилучший подход к дозированию низкомолекулярных гепаринов не определен. Возможны либо увеличение лечебной дозы в соответствии с нарастающим весом беременной, либо пересмотр дозы каждые 1–3 месяца с учетом анти-Ха активности. Предполагают, что уровень анти-Ха активности через 4–6 часов после подкожной инъекции лечебной дозы стоит поддерживать в пределах 0,6–1,0 ЕД/мл при введении суточной лечебной дозы за 2 приема и 1,0–2,0 ЕД/мл при ее введении 1 раз/сут.

Тромбоцитопения, вызванная гепарином. На фоне введения гепарина возможно уменьшение содержания тромбоцитов в крови. Обычно это доброкачественный феномен, который не имеет клинических последствий и проходит после прекращения использования гепарина. Од-

нако если содержание тромбоцитов уменьшится как минимум на 50 % от исходного уровня и/или будет составлять менее 100000 в мм³, можно подозревать возникновение иммунной тромбоцитопении и любое введение гепарина следует прекратить. При сильном подозрении на иммунную тромбоцитопению рекомендуется выполнить компрессионную ультрасонографию вен нижних конечностей для поиска ТГВ. Пока содержание тромбоцитов не станет превышать 150000 в мм³, следует использовать ингибиторы тромбина прямого действия (аргатробан, лепирудин, бивалирудин), однако в настоящее время в РФ эти препараты отсутствуют. Не исключено применение фондапаринукса, однако опыт его использования в данной ситуации ограничен. После восстановления содержания тромбоцитов в крови можно

Таблица 12

Лабораторные показатели, которые необходимо контролировать при использовании антикоагулянтов прямого действия

Показатель	Исходно*	Во время лечения**	При ухудшении состояния (необъяснимое снижение АД, кровотечение)
Гемоглобин	+	+	+
Гематокрит	+	+	+
Число тромбоцитов в крови	+	+***	—
Клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации	+	±****	—

Примечания:

* у острых больных забор крови на анализ следует осуществить до начала лечения, однако введение антикоагулянтов не стоит откладывать до получения результатов (особенно если период ожидания затягивается);

** при введении лечебных доз — ежедневно или хотя бы через день;

*** при применении нефракционированного или низкомолекулярного гепарина;

**** при достаточно длительном введении низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса, если возможно заметное изменение функции почек.

Формулы расчета клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации.

<i>Расчет клиренса креатинина (мл/мин) по формуле Cockcroft-Gault</i> Для мужчин: $(140 - \text{возраст [в годах]}) \cdot \text{вес в кг} / (72 \cdot \text{креатинин в крови [мг/дл]})$. Для женщин: $[(140 - \text{возраст [в годах]}) \cdot \text{вес в кг} / (72 \cdot \text{креатинин в крови [мг/дл]})] \cdot 0,85$.
<i>Расчет скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD*</i> Для мужчин: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]})^{-1,154} \cdot (\text{возраст [в годах]})^{-0,203}$. Для женщин: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]})^{-1,154} \cdot (\text{возраст [в годах]})^{-0,203} \cdot 0,742$. Для чернокожих: $186 \cdot (\text{креатинин в крови [мг/дл]})^{-1,154} \cdot (\text{возраст [в годах]})^{-0,203} \cdot 1,21$.
<i>Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл</i> Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л)/88.

Примечание: * существуют и другие формулы расчета скорости клубочковой фильтрации.

перейти на антагонисты витамина К, начиная его применение с низких доз (для варфарина не выше 5 мг/сут).

Имунная тромбоцитопения обычно возникает через 5–14 суток после начала использования гепарина, но может отмечаться и раньше у больных, недавно получавших препараты гепарина. Ее возникновение ожидается чаще при использовании нефракционированного гепарина, у женщин, а также у хирургических больных (по сравнению

с нехирургическими). Для своевременного выявления именной тромбоцитопении необходимо регулярно контролировать содержание тромбоцитов в крови (таблица 12):

- при ведении профилактических или лечебных доз гепарина — через день с 4-х по 14-е сутки лечения или до более ранней отмены препарата;
- при контакте с гепарином в ближайшие 3,5 месяца первое определение следует осу-

Таблица 13

Номограмма подбора дозы нефракционированного гепарина с использованием относительных изменений АЧТВ

АЧТВ во время внутривенной инфузии	Изменение дозы (МЕ/кг/час)	Дополнительные действия	Следующее определение АЧТВ
Менее 1,2 контрольной величины	+4	Болюс 80 ЕД/кг	Через 6 ч
1,2–1,5 контрольной величины	+2	Болюс 40 ЕД/кг	Через 6 ч
1,5–2,3 контрольной величины	0	0	Через 6 ч*
2,3–3,0 контрольной величины	—2	0	Через 6 ч
Более 3,0 контрольной величины	—3	Прекращение на 1 ч	Через 6 ч

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; контрольная величина — верхняя граница нормы для конкретной лаборатории; * повторять каждые 6 ч; в дальнейшем при стойких терапевтических значениях показателя перейти на определение 1 раз/сут (каждое утро).

существовать в ближайшие 24 часа после начала введения гепарина, а при любом ухудшении состояния в пределах получаса после внутривенного введения нефракционированного гепарина — немедленно.

Правила применения нефракционированного гепарина.

При использовании лечебных доз нефракционированного гепарина предпочтительно осуществлять внутривенную инфузию под контролем АЧТВ. При выборе величины начальной дозы (болюс и инфузия) рекомендуется учитывать массу тела больного. АЧТВ следует определить через 6 часов после начала лечения и через 6 часов после каждого изменения дозы. При стойких терапевтических значениях показателя (по крайней мере, при двух последовательных определениях) можно перейти на определение АЧТВ 1 раз/сут (каждое утро). Протокол (номограмма) подбора лечебной дозы нефракционированного гепарина представлена в таблице 13.

Цель лечения состоит в удлинении АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше верхней границы нормы для данной лаборатории. Однако предварительно крайне желательно установить соответствие между выраженностью увеличения АЧТВ и уровнем анти-Ха активности в крови для реактивов и оборудования, применяемых в конкретной лаборатории, и в дальнейшем руководствоваться полученным результатом (целевая анти-Ха активность

составляет 0,3 до 0,7 ЕД/мл по данным амидолитического метода). В случаях, когда для надлежащего увеличения АЧТВ требуется скорость инфузии выше 1667 ЕД/час (что соответствует суточной дозе 40000 ЕД), целесообразно определить анти-Ха активность в крови и не увеличивать дозу препарата, если значения этого показателя составляют как минимум 0,35 МЕ/мл.

При лечении ТГВ и ТЭЛА возможно подкожное введение достаточно высоких доз нефракционированного гепарина как под контролем АЧТВ, как и без такого контроля (таблица 11). Профилактические (низкие) дозы нефракционированного гепарина вводятся без контроля АЧТВ.

В случаях, когда необходимо срочно устранить антикоагулянтное действие нефракционированного гепарина, следует внутривенно медленно ввести протамина сульфат, 1 мг которого нейтрализует 100 ЕД нефракционированного гепарина. При определении необходимого количества протамина сульфата у больных, получающих внутривенную инфузию нефракционированного гепарина, следует учитывать дозу последнего, введенную в предшествующие 2–3 часа. Из-за короткого времени действия протамина сульфата (период полужизни в крови около 7 минут) для нейтрализации нефракционированного гепарина, введенного подкожно, может потребоваться длительная инфузия антидота.

Правила применения низкомолекулярных гепаринов. Препараты низкомолекулярного гепарина — отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства. Они вводятся под кожу живота 1 раз/сут или 2 раза/сут. При профилактике ТГВ и ТЭЛА используются фиксированные дозы препаратов, лечебная доза подбирается с учетом массы тела.

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) целесообразно уменьшить лечебную дозу низкомолекулярного гепарина наполовину (в частности, уменьшить кратность введения эноксапарина в дозе 1 мг/кг с 2 раза/сут до 1 раза/сут). Возможно, при тяжелой почечной недостаточности стоит наполовину уменьшить и профилактическую дозу препаратов. Указанные подходы предложены для больных, получающих эноксапарин. Данных для рекомендаций по особенностям применения в этой ситуации других препаратов низкомолекулярного гепарина недостаточно.

Целесообразность снижения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина можно рассматривать у больных с низкой массой тела. При выраженном ожирении советуют увеличить профилактическую дозу на 25 %. Однако эти подходы не изучены в надлежащих клинических исследованиях.

Протамина сульфат не способен полностью нейтрализовать антикоагулянтное действие низкомолекулярных гепаринов. Если после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло не более 8 часов, рекомендуют ввести 1 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ (1 мг) эноксапарина. При продолжающемся кровотечении протамина сульфат следует ввести повторно в дозе 0,5 мг. Если после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло от 8 до 12 часов, первая доза протамина сульфата должна составлять 0,5 мг. В случаях, когда после подкожной инъекции лечебной дозы эноксапарина прошло более 12 часов, протамина сульфат может не потребоваться. Проверенных схем нейтрализации эффекта других низкомолекулярных гепаринов не предложено.

Фондапаринукс. Фондапаринукс вводится под кожу живота 1 раз/сут. При его использовании в обязательном порядке контролировать уровень

анти-Ха активности и количество тромбоцитов в крови не рекомендуется. Препарат противопоказан у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Антидот у фондапаринукса отсутствует. При неконтролируемом кровотечении у больных, получивших фондапаринукс, может быть эффективным рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa.

Приложение 2. Правила использования антагонистов витамина К.

При использовании антагонистов витамина К необходимо контролировать МНО, что подразумевает наличие тромбопластина с известным Международным индексом чувствительности.

Эффект антагонистов витамина К появляется медленно (в течение нескольких суток), поэтому они не подходят для раннего (острого) лечения тромбоэмболических осложнений, а также в случаях, когда необходимо быстрое появление профилактического действия. Кроме того, из-за медленного прекращения антитромботического эффекта препараты этой группы не следует использовать для краткосрочной дооперационной профилактики венозного тромбоза.

Предпочтение следует отдать варфарину. При недоступности варфарина следует использовать другие производные кумарина (в частности, ацекумарол).

Чтобы поддерживать терапевтический уровень антикоагуляции во время перехода с парентеральных антикоагулянтов на варфарин, необходимо строго соблюдать два условия:

(1) длительность одновременного использования нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса и варфарина должна составлять не менее 5 суток;

(2) варфарин можно отменять не ранее, чем в двух последовательных анализах, взятых с интервалом примерно 24 часа (два последовательных дня), будут получены близкие значения МНО, находящиеся в границах терапевтического диапазона (как минимум 2).

Порядок подбора дозы. В первые сутки или в первые двое суток у большинства больных следует использовать дозы варфарина

Таблица 14

Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО (таблетки по 2,5 мг)

Первые два дня — 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина		
3 день	Утром определить МНО.	
	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на ½ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО 1,5–2,0	Увеличить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО 2,0–3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО 3,0–4,0	Уменьшить суточную дозу на ¼ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
	МНО >4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на ½ таблетки. Определить МНО через 1–2 дня.
4–5 день	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность МНО 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

от 5 до 7,5 мг. У лиц пожилого возраста, больных со сниженным интеллектом, истощенных, с хронической сердечной недостаточностью, заболеванием печени, недавней крупной операцией или принимающих препараты, повышающие чувствительность к варфарину, начальная доза не должна превышать 5 мг (подходят таблетки по 2,5 мг). У более молодых больных без тяжелой сопутствующей патологии можно начать подбор дозы с 10 мг. В дальнейшем доза варфарина выбирается в зависимости от МНО, первое определение которого следует осуществить после приема двух или трех начальных доз препарата. В последующем МНО необходимо определять ежедневно или один раз в несколько дней до получения стабильных терапевтических значений показателя, затем 2–3 раза в неделю в первые 1–2 недели и затем реже в зависимости от стабильности МНО. После достижения стабильных терапевтических значений МНО, его следует определять не реже, чем каждые 4 недели (более частое определение МНО целесообразно у больных с неустойчивым ответом на антагонисты витамина К). Если требуется коррекция дозы препарата, следует повторить цикл более частого мониторингирования МНО, пока снова не будет достигнут стабильный ответ на подобранную дозу.

Одна из схем подбора дозы варфарина представлена в таблице 14.

При длительном использовании антагонистов витамина К контроль дозы может осуществляться медицинскими работниками или самим больным (при наличии портативного прибора для определения МНО).

Если у больных с подобранной дозой антагониста витамина К МНО выходит за границы терапевтического диапазона, необходимо выявить и по возможности устранить возможные причины (неточность определения МНО, интеркуррентные заболевания, выраженные изменения в диете и употреблении алкоголя, прием препаратов, влияющих на эффективность варфарина, недостаточная приверженность к лечению). Если при регулярном приеме варфарина МНО не достигает нижней границы терапевтического диапазона, обычно увеличивают совокупную недельную дозу на 10–20 % и чаще определяют МНО, пока оно не стабилизируется. В отдельных случаях более высокая доза варфарина может быть дана однократно с последующим более частыми определениями МНО и изменением общей недельной дозы или без него. Подходы к ведению больных со слишком высокими значениями МНО представлены в таблице 15.

Таблица 15

Ведение больных, получающих варфарин, при высоких значениях МНО или кровотечениях

Состояние	Вмешательство
МНО выше терапевтического, но ниже 5; нет значимого кровотечения.	Снизить или пропустить дозу варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если варфарин только немного выше верхней границы терапевтического диапазона, снижения дозы может не требоваться.
МНО ≥ 5 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Пропустить одну или 2 дозы варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Возможно также пропустить дозу и дать витамин К ₁ (1–2,5 мг внутрь), особенно если риск кровотечений повышен. Если требуется более быстрое устранение действия варфарина из-за необходимости неотложного хирургического вмешательства, можно дать витамин К ₁ (≤ 5 мг внутрь) с ожиданием, что снижение МНО произойдет в ближайшие 24 часа. Если МНО все еще остается высоким, можно дать дополнительную дозу витамина К ₁ (1–2 мг внутрь).
МНО ≥ 9 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Приостановить лечение варфарином и дать более высокую дозу витамина К ₁ (2,5–5 мг внутрь) с ожиданием, что МНО существенно уменьшится в ближайшие 24–48 часов. Мониторировать МНО более часто и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина К ₁ . Возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Приостановить лечение варфарином и использовать витамин К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), дополненный свежемороженой плазмой, концентратом протромбинового комплекса или рекомбинантным фактором свертывания крови VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости витамин К ₁ можно повторить через 12 часов.
Угрожающее жизни кровотечение	Приостановить лечение варфарином и использовать свежемороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa, дополненные витамином К ₁ (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО.

Литература

1. Geerts W. H., Bergqvist D., Pineo G. F., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S–453S.
2. Kearon C., Kahn S. R., Agnelli G., et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S–545S.
3. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2276–2315.
4. Wells P. S., Owen C., Doucette S., et al. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis? JAMA 2006; 295: 199–207.
5. Wells P. S., Anderson D. R., Rodger M., et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83: 416–420.

6. *Le Gal G., Righini M., Roy P.-M., et al.* Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165–171.
7. *Klok F. A., Mos Inge C. M. Nijkeuter M., et al.* Simplification of the Revised Geneva Score for Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131–2136.
8. *Klok F. A., Kruisman E., Spaan J., et al.* Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 40–44.
9. *Righini M., Perriera A., De Moerloose P., Bounameaux H.* D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1059–1071.
10. *De Bastos M., De Bastos M. R. D., Bogutchi T., et al.* Duration of symptoms and D-dimer testing in the ruling-out of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2079–2080.
11. The PREPIC Study Group. Eight-Year Follow-Up of Patients With Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism. The PREPIC (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Circulation* 2005; 112: 416–422.
12. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8, приложение 6: 1–20.