

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST (ДАнные РЕГИСТРОВ РЕКОРД И РЕКОРД-2)

А.Д. Эрлих

Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

Важнейшим звеном в цепи событий, развивающихся в месте повреждения атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, являются процессы, приводящие к активации и последующей агрегации тромбоцитов. Поэтому одним из ключевых фармакологических воздействий при развивающемся коронарном тромбозе и клинической картине острого коронарного синдрома (ОКС) является подавление процесса агрегации тромбоцитов.

Современный подход к лечению ОКС вообще и ОКС без подъемов сегмента ST (ОКСбпST) предполагает одновременное использование нескольких препаратов, разными путями подавляющих агрегацию тромбоцитов. Это и ацетилсалициловая кислота (АСК), которая блокирует образование тромбосана А₂, и тиенопиридины (Тиклопидин, Клопидогрел, Прасугрел), которые, как и другой блокатор рецепторов P₂Y₁₂ (Тикагрелор), подавляют АДФ-связанную агрегацию тромбоцитов и блокаторы рецепторов П₂/П₃а (Абциксимаб, Эптифибатид, Тирофибан).

Согласно современным руководствам по лечению ОКСбпST [1] всем больным с ОКСбпST обязательно быстро, как только возможно, должна быть назначена двойная анти-тромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая АСК и один из блокаторов рецепторов P₂Y₁₂. До недавнего времени единственным блокатором рецепторов P₂Y₁₂, рекомендованным всем больным с ОКСбпST, был Клопидогрел. Необходимость его использования при ОКСбпST

обусловлена результатами нескольких крупных рандомизированных исследований [2–4]. Исходя из этого, ДАТ в виде сочетания АСК и Клопидогрела в настоящее время получает подавляющее большинство больных с ОКСбпST. Так, например, согласно данным регистров EHS- ACS-Registry [5] и EHS- ACS-Snapshot [6] более 80% больных с ОКС получают Клопидогрел.

К сожалению, данные, отражающие реальную клиническую практику, показывают, что в российских стационарах частота использования ДАТ сильно отстает от европейских и мировых показателей. Так, например, среди российских больных с ОКС, включенных в регистр EHS- ACS-Registry, Клопидогрел получали почти 4,5%. По данным регистра ОКС, организованного Минздравсоцразвития России, – 32% [7], а по данным российского регистра ОКС РЕКОРД – почти 28% больных [8]. Эти данные были получены в программах, проводившихся с 2006 г. по 2009 г. Пока отсутствуют данные о том, насколько в российских стационарах изменилась частота использования ДАТ за последние 2–3 года.

Целью настоящего анализа стала оценка динамики использования ДАТ в российских стационарах за последние годы.

Материалы и методы

Для проведения анализа использовались данные российских регистров ОКС РЕКОРД

и РЕКОРД-2. Эти программы проводились в 2007–2008 гг. и 2009–2011 гг. соответственно и были организованы по инициативе их участников. Принципиальным их отличием была длительность включения больных – в регистр РЕКОРД больные включались короткое время (не более 1 месяца), а включение в регистр РЕКОРД-2 продолжалось 2 года (за это время в каждом стационаре каждый месяц включались от 10 до 30 последовательно госпитализированных больных с ОКС).

Анализ проводился в виде сравнения лечения у больных, включенных в регистры в 2007–2008 гг., в 2009 г. и в 2010–2011 гг.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 6.0 и 7.0.

Результаты

В 18 стационарах, участвующих в регистре РЕКОРД, было включено 550 больных с ОКСбпСТ, а в 7 стационарах – регистра РЕКОРД-2–935.

В 2007–2008 гг. было включено 550 больных (37,0%), в 2009 г. – 437 (24,2%), а в 2010–2011 гг. – 498 (33,5%).

Частота использования АСК за время госпитализации за годы, когда проводились регистры, осталась практически неизменной: 93% – в 2007–2008 гг., 95% – в 2009 г. и 94% – в 2010 г.

Частота использования ДАТ. Доля больных, которые за время стационарного лечения получали ДАТ, в 2007–2008 гг. составила 29%, в 2009 г. – 48% ($p < 0,001$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 49% ($p = 0,66$ по сравнению с предыдущим периодом).

В «неинвазивных» стационарах доля больных с ОКСбпСТ, получавших ДАТ, составила в 2007–2008 гг. – 10%, в 2009 г. – 37% ($p < 0,001$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 45% ($p = 0,07$ по сравнению с предыдущим периодом). Этот показатель для «инвазивных» стационаров был следующим: 2007–2008 гг. – 51% ($p < 0,001$ по сравнению

с «неинвазивными» стационарами), в 2009 г. – 58% ($p = 0,12$ по сравнению с предыдущим периодом, $< 0,001$ по сравнению с «неинвазивными» стационарами), а в 2010–2011 гг. – также 58% ($p = 0,98$ по сравнению с предыдущим периодом, $0,012$ по сравнению с «неинвазивными» стационарами).

Среди больных, которым в связи с ОКСбпСТ была выбрана инвазивная стратегия лечения и в первые 72 часа от поступления в стационар было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), частота назначения ДАТ в 2007–2008 гг. была 95%, в 2009 г. – 97% ($p = 0,12$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 87% ($p = 0,98$ по сравнению с предыдущим периодом).

Частота назначения ДАТ при выписке из стационара у больных, включенных в регистры РЕКОРД и РЕКОРД-2, составила в 2007–2008 гг. 19%, в 2009 г. – 34% ($p < 0,001$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 42% ($p = 0,06$ по сравнению с предыдущим периодом).

Частота назначения ДАТ при выписке из «неинвазивных» стационаров в 2007–2008 гг. составляла 7%, в 2009 г. – 14% ($p < 0,023$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 36% ($p < 0,001$ по сравнению с предыдущим периодом). Этот показатель для «инвазивных» стационаров был следующим: 2007–2008 гг. – 34% ($p < 0,001$ по сравнению с «неинвазивными» стационарами), в 2009 г. – 54% ($p < 0,001$ по сравнению с предыдущим периодом, $< 0,001$ по сравнению с «неинвазивными» стационарами), а в 2010–2011 гг. – 56% ($p = 0,66$ по сравнению с предыдущим периодом, $< 0,001$ по сравнению с «неинвазивными» стационарами).

Среди больных, получивших ЧКВ в первые 72 часа от поступления, частота назначения ДАТ при выписке в 2007–2008 гг. составляла 82%, в 2009 г. – 97% ($p = 0,01$ по сравнению с предыдущим периодом), а в 2010–2011 гг. – 86% ($p = 0,09$ по сравнению с предыдущим периодом).

Связь использования ДАТ с исходами. Сравнение частоты смертельных исходов за время госпитализации между теми больными, кто получал ДАТ, и теми, кто получал только АСК, среди всех больных с ОКСбпСТ в регистрах РЕКОРД и РЕКОРД-2 представлено на *рисунке 1*.

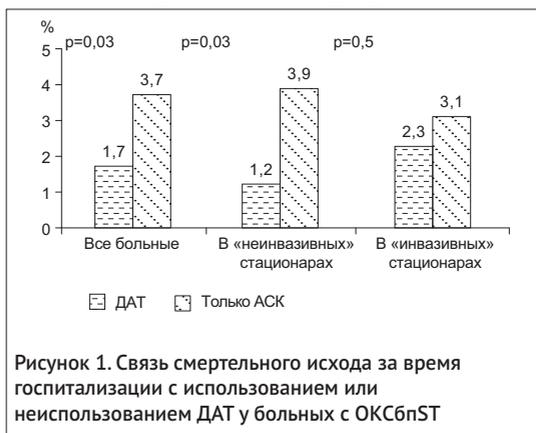


Рисунок 1. Связь смертельного исхода за время госпитализации с использованием или неиспользованием ДАТ у больных с ОКСбпСТ

Факторы, связанные с неиспользованием ДАТ. В *таблице 1* представлены факторы, связанные с неиспользованием ДАТ за время госпитализации.

Таблица 1.

Анамнестические и клинические факторы, связанные с неиспользованием ДАТ за время госпитализации у больных с ОКСбпСТ

Фактор	ДАТ	Только АСК	Р
Возраст ≥ 65 лет (%)	38	57	< 0,0001
Мерцательная аритмия, любая форма (%)	12	25	< 0,0001
Инсульт в прошлом (%)	7	12	0,02
Класс Killip ≥ II (%)	10	16	0,026
Высокий риск по шкале GRACE (%)	30	37	0,03

Частота использования ДАТ у разных групп больных. Анализ данных регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 показал, что среди больных с ОКСбпСТ и классом Killip ≥ II частота использования ДАТ за время госпитализации была 27%, а среди больных с классом Killip I – 43%. Частота

использования ДАТ у больных 65 лет и старше была 33%, а у больных младше 65 лет – 51%. Среди больных с любыми ишемическими изменениями на исходной ЭКГ (депрессии сегмента ST, отрицательные зубцы Т или новые патологические зубцы Q) частота использования ДАТ была 44%, а у больных без ишемических изменений – 37% (p = 0,009). Среди больных с сахарным диабетом в анамнезе ДАТ получали 38% больных, а среди больных без диабета – 41% (p = 0,35).

Обсуждение

Результаты настоящего анализа посвящены важной медицинской проблеме современной острой кардиологии – степени приверженности к современным руководствам по лечению ОКС. Как было сказано выше, есть весомые доказательства необходимости использования ДАТ с самых ранних сроков ОКСбпСТ. Анализ регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 показал, что ДАТ достаточно редко применяется в клинической практике тех стационаров, которые участвовали в этих регистрах. Вместе с тем такое положение касается не только не всех стационаров, но и даже не всех больных внутри стационаров одного типа. Обращает на себя внимание, что в тех стационарах, где проводятся инвазивные коронарные вмешательства («инвазивные» стационары), ДАТ использовалась достоверно чаще по сравнению с «неинвазивными» стационарами. Причем надо заметить, что это различие отмечалось как для ДАТ во время стационарного лечения, так и для назначения ДАТ, прописанного при выписке из стационара. Более того, оно отмечалось как в 2007–2008 гг. (т.е. в годы проведения регистра РЕКОРД), так и в 2009 г. и 2010–2011 гг. (когда проводился регистр РЕКОРД-2). Исключением из полученных данных о низкой частоте использования ДАТ оказались только те больные, которым в первые 72 часа от поступления была проведена ЧКВ. В этой группе больных частота ДАТ была около 90% во все годы. С одной стороны, это говорит о том, что лечение ОКС у этих больных

больше соответствует существующим правилам. С другой же стороны, само ЧКВ в первые 72 часа даже в «инвазивных» стационарах во все годы проведения регистров выполнялось очень редко – в среднем у 25% больных. Поэтому кажется очевидным, что у больных в «неинвазивных» стационарах, которые лечились консервативно, частота использования ДАТ была так же мала, как и в «инвазивных» стационарах. Впрочем, эта закономерность, которая касается не только ДАТ, уже была найдена при анализе данных регистра РЕКОРД [9].

Вообще, результаты настоящего анализа показали очень интересную динамику изменения частоты использования ДАТ в разные годы. Тем интереснее было посмотреть за этой динамикой, что именно в эти годы (между проведением регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2) в России в рамках проекта «Здоровье» была начата программа по строительству в разных регионах центров, оснащенных для проведения инвазивных коронарных вмешательств. Безусловно, данные наших регистров не могли в полной мере оценить динамику изменений в лечении больных с ОКС, но некоторые тенденции были выявлены. Так, например, с 2007–2008 гг. по 2009 г. произошло достоверное увеличение частоты использования ДАТ, но с 2009 г. по 2010–2011 гг. дальнейшего роста этого показателя не было, и он не дотянул до 50%. Другой интересной находкой можно считать тот факт, что достоверное увеличение частоты использования ДАТ отмечалось только в «неинвазивных» стационарах, и почти не было заметно в «инвазивных». Более того, именно в «неинвазивных» стационарах факт неиспользования ДАТ был связан с достоверно большей частотой смертельных исходов за время госпитализации.

В ранее опубликованном анализе данных регистра РЕКОРД уже было продемонстрировано, что назначение большего числа рекомендованных препаратов (АСК, Клопидогрел, бета-блокатор, статин) связано с лучшей выживаемостью больных через 6 месяцев после

ОКС [10]. Данные, полученные в настоящем анализе, только лишь подтверждают важность выполнения современных требований по лечению ОКС на практике.

При анализе были также показаны те анамнестические и клинические факторы, которые были связаны с неиспользованием ДАТ в стационаре у больных с ОКСбпST. Так оказалось, что среди больных, которые из антитромбоцитарных препаратов получали только АСК, было достоверно больше пожилых (≥ 65 лет), имеющих мерцательную аритмию, перенесших инсульт, а также больных с признаками сердечной недостаточности (класс Killip \geq II) при поступлении и с высоким риском по шкале GRACE. Часть из этих факторов могут показаться вполне объективными (например, наличие мерцательной аритмии, при которой многим больным показан варфарин, а очевидность его сочетания с ДАТ сомнительна). Другие же факторы можно объяснить общей тенденцией, которая свойственна не только в российской медицине, но существует и в других странах, – менее полноценного лечения больных высокого риска. Именно в этом причина того, что среди больных, оставшихся без ДАТ, достоверно меньше больных высокого риска.

Другим аспектом, связанным с недостаточным использованием ДАТ, являются немедицинские факторы. К таким факторам, ограничивающим применение ДАТ, относится в первую очередь относительно высокая стоимость Клопидогрела (не только оригинального, но и его дженериков). Она определяет не только затруднения при использовании Клопидогрела за время госпитализации, но также частую невозможность принимать его 12 месяцев после ОКС, как того требуют современные рекомендации. Новые препараты из группы блокаторов P2Y₁₂, пришедшие на смену Клопидогрелу, к сожалению, также достаточно дорогостоящие, и пока еще рано надеяться на то, что они в полной мере смогут восполнить дефицит использования ДАТ в российских стационарах.

Отметим, что настоящий анализ не только описал частоту использования ДАТ при ОКСбпСТ, не только оценил ее динамику, не только выявил причины, по которым ДАТ используется недостаточно активно. Важно, что еще раз была продемонстрирована возможность практического использования данных, полученных в ходе проведения правильно организованных регистров ОКС.

Заключение

1. При анализе данных регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 было показано, что частота использования ДАТ в стационарах, участвующих в регистрах, достоверно увеличилась от 2007–2008 гг. к 2009 г., но не увеличилась к 2010–2011 гг. и в среднем не превысила 50%.
2. Частота использования ДАТ у больных с ОКСбпСТ за время госпитализации увеличилась за годы проведения регистров в «неинвазивных», но не в «инвазивных» стационарах.
3. У больных с ОКСбпСТ в «неинвазивных» стационарах неиспользование ДАТ было связано с большей частотой смертельного исхода за время госпитализации.
4. Факторами, связанными с неиспользованием ДАТ при ОКСбпСТ за время госпитализации, оказались наличие любой формы мерцательной аритмии, перенесенного инсульта, а также возраст ≥ 65 лет, класс Killip $\geq II$ и высокий риск по шкале GRACE.

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
2. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
3. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term. *Lancet* 2001; 358:527–533.
4. Steinbuhl SR, Berger PB, Mann JT. 3rd, et al. Early and sustained controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
5. Boersma E. Treatment of acute coronary syndromes in Europe – guidelines versus reality. Lessons of Euro Heart Survey. Gap between clinical practice and EHS guidelines for the management of non-ST-elevation ACS. Congress of Euro Society of Cardiology 2009.
6. Danchin N, Battler A, Brikhead J, et al. Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes snapshot 2009: Characteristics, management and in-hospital outcome of AMI people throughout EHS member countries. Congress of Euro Society of Cardiology 2010.
7. Бойцов СА, Довгалецкий ПЯ, Груднев ВА. и соавт. Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник* 2010, том V (XVII); № 1: 82–86.
8. Эрлих АД, Грацианский НА. от имени участников регистра РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2009; 7: 4–12.
9. Эрлих АД, Грацианский НА. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*, 2010, № 7: 8–14.
10. Эрлих АД, Грацианский НА. от имени участников регистра РЕКОРД. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология*, 2011; 12: 18–23.