

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, А.М. Малышева¹, Ю.Н. Полянская¹, Т.Г. Хелия¹, Н.П. Кутишенко¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2. 140000, Московская обл., Люберцы, Октябрьский просп. 338

Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений.

Данные доказательной медицины и реальная практика

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, А.М. Малышева¹, Ю.Н. Полянская¹, Т.Г. Хелия¹, Н.П. Кутишенко¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2. 140000, Московская обл., Люберцы, Октябрьский просп. 338

Цель. Изучить частоту назначения клопидогрела больным, имеющим показания к применению этого препарата в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Материал и методы. Для оценки применения клопидогрела была использована база данных больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), и база данных больных, которым была выполнена коронарноангиография в связи с наличием стабильно протекавшей ИБС. Опрошены 84 больных, перенесших острый ИМ, и 239 больных ИБС, которым была проведена ангиопластика с установкой стента.

Результаты. Из 84 больных, перенесших острый ИМ, клопидогрел в течение 12 мес принимали всего 14 (16,6%) человек. Среди 239 больных, которым была выполнена ангиопластика со стентированием, клопидогрел в течение 12 мес принимали лишь 112 (47%) человек.

Заключение. Несмотря на необходимость применения двойной антиагрегантной терапии после перенесенного ИМ и коронарной ангиопластики, большинство таких больных клопидогрел не получает.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, коронарная ангиопластика, клопидогрел.

РФК 2011;7(3):319-322

Modern antiplatelet therapy of ischemic heart disease patients with high risk of thrombotic events: data from evidence-based medicine and real practice

S.Yu. Martsevich^{1,2*}, M.L. Ginzburg³, A.M. Malysheva¹, Yu.N. Polyanskaya¹, T.G. Kheliya¹, N.P. Kutishenko¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ Lyubertsy District Hospital № 2. Oktjabr'skij pros. 338, Lyubertsy, Moscow Region, 140000 Russia

Aim. To study a rate of clopidogrel use in patients having indications for clopidogrel therapy according with up to date guidelines.

Material and methods. Database of patients experienced acute myocardial infarction (MI) and database of patients experienced angiography because of stable ischemic heart disease (IHD) were used to evaluate clopidogrel therapy implementation. Patients with acute MI (n=84) and patients with IHD after angioplasty (n=239) were interviewed.

Results. Only 14 of 84 (16.6%) patients after acute MI and 112 of 239 (47%) patients after angioplasty were taken clopidogrel within 12 months.

Conclusion. The majority of patients after MI and coronary angioplasty do not receive clopidogrel despite the need of dual antiplatelet agents therapy.

Key words: ischemic heart disease, acute myocardial infarction, coronary angioplasty, clopidogrel.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):319-322

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Терапия антиагрегантами стала стандартом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с 80-х гг. XX века. В значительной степени этому способствовали

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гинзбург Михаил Львович – к.м.н., заведующий отделением кардиологии Люберецкой районной больницы №2

Малышева Анна Михайловна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ
Полянская Юлия Николаевна – к.м.н., младший научный сотрудник того же отдела

Хелия Татьяна Георгиевна – аспирант того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

результаты ряда крупных контролируемых исследований (КИ), в первую очередь исследования ISIS-2, в котором было продемонстрировано, что ацетилсалациловая кислота (АСК), назначаемая в первые часы острого инфаркта миокарда (ИМ), достоверно снижает смертность от сердечно-сосудистых причин [1]. Способность антиагрегантов улучшать прогноз жизни больных с различными формами ИБС была подтверждена и в ряде мета-анализов [2]. Поэтому на сегодняшний день все клинические рекомендации однозначно настаивают на том, чтобы АСК назначалась всем больным с любыми формами ИБС неограниченно долго, если только нет противопоказаний к ее использованию.

С конца 80-х гг. XX века стали доступны новые препараты, обладающие антитромбоцитарным действием, – тиенопиридины – ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, первым из которых стал тик-

лопидин. Этот препарат доказал способность снижать вероятность осложнений ИБС при остром коронарном синдроме (ОКС), а также после установки стентов. Однако практически во всех исследованиях, где использовался тиклопидин, выявлялись и его типичные побочные действия (помимо увеличенного риска кровотечения), в основном со стороны крови (нейтропения, тромбоцитопеническая пурпур), которые оказались нехарактерными для других представителей этого класса препаратов и в последующем существенно ограничили его применение.

Появившийся вскоре клопидогрел продемонстрировал высокую эффективность в ряде крупных КИ, на основании которых построены многие современные принципы терапии антиагрегантами. Сравнение АСК с клопидогрелом выявило небольшие, но статистически значимые преимущества последнего в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных с различными формами атеросклеротического поражения сосудов (перенесенный ИМ, перенесенный ишемический инсульт, атеросклеротические заболевания периферических артерий). По частоте побочных действий клопидогрел, по крайней мере, не уступал АСК [3].

Совместное назначение АСК и клопидогрела больным с острым коронарным синдромом давало статистически достоверное снижение частоты достижения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и инсульта (9,3% в основной группе и 11,4% в контрольной группе; $p<0,001$) по сравнению с назначением только АСК. [4]. Такой метод применения антиагрегантов получил название двойной антиагрегантной терапии. Ее преимущества перед назначением только АСК впоследствии были доказаны и в крупнейшем исследовании COMMIT, которое проводилось у больных острым ИМ (в основном с подъемом сегмента ST) [5]. Однако при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний прямых доказательств преимущества двойной антиагрегантной терапии перед монотерапией аспирином получено не было [6].

Эти и другие КИ легли в основу современных клинических рекомендаций, которые считают обязательной двойную антиагрегантную терапию всем больным, перенесшим ОКС (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) с развивающимся после него ИМ без подъема сегмента ST (класс рекомендаций I, уровень доказательств B), или ИМ с подъемом сегмента ST (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). При этом подразумевается, что терапия АСК должна продолжаться неограниченно долго, а терапия клопидогрелом – в идеале не менее 12 мес [7-9]. Кроме того, согласно современным клиническим рекомендациям, двойная антиагрегантная терапия должна назначаться после любой коронарной ангиопластики (класс рекомендаций I, уровень доказательств B), в особенности после установки стента с ле-

карственным покрытием. В этих случаях многие клинические рекомендации настаивают на том, что продолжительность двойной антиагрегантной терапии должна быть не менее 15 мес (класс рекомендаций II b, уровень доказательств C).

Несмотря на очевидность преимуществ двойной антиагрегантной терапии в отношении улучшения прогноза заболевания у названных выше категорий больных, в реальной клинической практике она назначается далеко не всегда. Целью нашей работы было выяснить, как часто используется двойная антиагрегантная терапия в практической медицине в тех случаях, когда она является обязательной с точки зрения современных клинических рекомендаций. В данной работе мы представляем результаты двух небольших выборочных исследований, заключавшихся в опросе больных, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациями прямые показания к назначению такой терапии.

Материал и методы

Первое исследование охватило больных, перенесших острый ИМ. Оно выполнялось в рамках исследования ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ИМ), основанного на регистрации всех случаев острого ИМ, произошедших на территории Люберецкого района Московской области [10]. В базе данных этого исследования были отобраны 158 больных (62 женщины и 96 мужчин), госпитализированных с диагнозом острый ИМ в Люберецкую районную больницу №2 за период с 17.12.2008 г. по 13.12.2009 г. и впоследствии выпущенных из стационара. Всем больным при выписке из стационара рекомендовалось принимать вместе с аспирином клопидогрел в виде оригинального препарата или его дженериков.

С помощью телефонного опроса мы попытались установить контакт со всеми этими больными и выяснить, принимали ли они препараты клопидогрела, длительность их приема, а также причины отказа от приема. Использовали разработанную нами анкету, состоявшую из 5 вопросов. В случае смерти больного эту же информацию пытались получить от его родственников. Опрос проводился в течение 2010 г., т.е. в среднем через 1 год после перенесенного ИМ.

Другой проведенный нами опрос, касающийся применения клопидогрела в составе двойной антиагрегантной терапии, охватил больных со стабильно протекающей ИБС, которым была проведена процедура ангиопластики с установкой стента. Для этого была использована база данных больных (674 человека), которым в ГНИЦ ПМ в 2004-2007 гг. была проведена коронароангиография (исследование ПРОГНОЗ-ИБС). Часть из этих больных ($n=295$) нуждались в соответствии с современными клини-

ческими рекомендациями в проведении терапии клопидогрелом, так как им в различные сроки после проведения первой коронароангиографии была проведена коронарная ангиопластика с установкой стентов. Этот опрос проводился при посещении больными клиники с помощью с помощью специальной анкеты, целью которой было узнать, принимали ли они клопидогрел, и если принимали, то в течение какого срока.

Результаты

Среди больных, перенесших ИМ (исследование ЛИС), с помощью телефонного звонка удалось установить жизненный статус 98 больных, 60 не отвечали на повторные телефонные звонки. Из этих 98 больных к моменту телефонного звонка 84 больных были живы, 14 умерли. Согласно данным опроса, из выживших клопидогрел принимали 14 человек, из них 5 прекратили принимать его досрочно по разным причинам (рис. 1). Определенно не принимали клопидогрел 63 человека, а 2 затруднились ответить на этот вопрос. Из умерших 14 человек 11, по словам родственников, клопидогрел определенно не принимали, в отношении 3 информации о приеме клопидогрела не было.

На вопрос о том, почему пациенты не принимали клопидогрел, из 63 человек 61 ответил, что это не рекомендовал лечащий врач поликлиники. На вопрос о том, знают ли пациенты что-либо о клопидогреле (из числа не принимавших его), только 15 ответили утвердительно, причем большинство счи-

тало, что этот препарат назначается исключительно больным, перенесшим процедуру установки стента.

Из 84 выживших больных только 15 были информированы о целях использования этого препарата, при этом 2 из них его никогда не принимали.

По данным исследования ПРОГНОЗ-ИБС, 20 из 295 больных, нуждавшихся в проведении двойной антиагрегантной терапии, умерли к моменту проведения опроса, с 36 контакт установить не удалось, остальные 239 были приглашены в клинику. Проведенный во время этого посещения опрос показал, что клопидогрел в течение 12 мес принимали 112 больных (47%), остальные принимали его в течение значительно более короткого срока (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, проведенные нами небольшие выборочные исследования (они продолжаются и в настоящее время) продемонстрировали, что большинство больных, нуждающихся в проведении двойной антиагрегантной терапии, этой терапии не получают в первую очередь из-за отсутствия приема клопидогрела. Несмотря на относительно небольшое количество опрошенных больных, оба опроса проводились с использованием основных правил проведения эпидемиологических исследований, соответственно, их результаты в определенной степени можно считать отражающими реальную ситуацию качества терапии антиагреганта-ми.

Безусловно, нельзя сравнивать напрямую ре-



Рис. 1. Результаты телефонного опроса больных (n=84), перенесших острый ИМ, в отношении приема клопидогрела

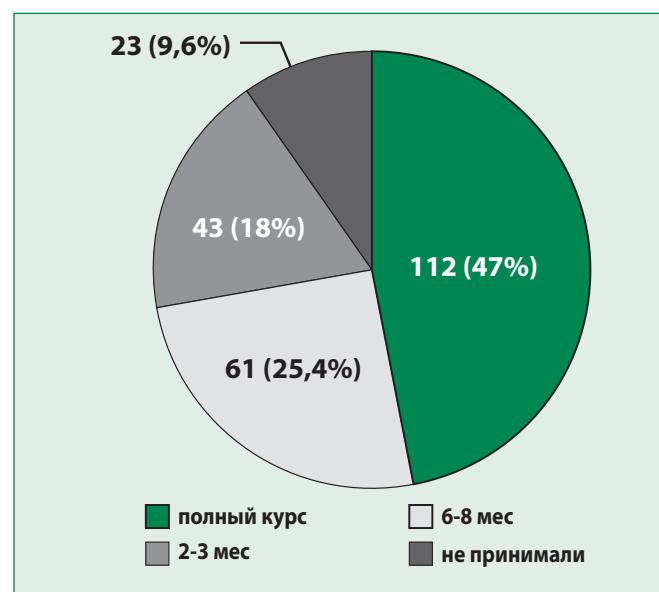


Рис. 2. Результаты опроса больных, (n=239) перенесших процедуру ангиопластики коронарных артерий со стентированием, в отношении продолжительности применения клопидогрела

зультаты этих двух проведенных нами исследований в отношении качества проводимой терапии антиагрегантами (у больных, перенесших острый ИМ, и у больных, которым была выполнена коронарная ангиопластика), так как они проводились в разных регионах. Однако создается впечатление, что у пациентов, перенесших ангиопластику с установкой стента, ситуация с назначением клопидогрела несколько лучше (хотя применение клопидогрела только у 47% больных никак нельзя назвать хорошим результатом), чем у перенесших ИМ.

Заключение

В дальнейших исследованиях мы предполагаем выяснить более подробно, каковы были основные причины неназначения клопидогрела (в первую очередь, заключались ли они во враче или в больном), однако уже сейчас очевидно, что одной из причин (но, безусловно, не единственной) является высокая стоимость оригинального препарата (плавикс).

Появление в последнее время воспроизведенных препаратов клопидогрела (дженериков) значительно снизило затраты на покупку этого препарата, но одновременно поставило вопрос о взаимозаменяемости этих дженериков и оригинального препарата [11]. Учитывая непростую ситуацию с качеством дженериков, сложившуюся в нашей стране [12], можно рекомендовать практическому врачу останавливать свой выбор в первую очередь на тех дженериках, для которых существуют реальные доказательства их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [13, 14].

Достаточно надежным критерием может служить факт регистрации такими авторитетными организациями, как US FDA (Комитет по контролю за качеством и обращению лекарственных препаратов, пищевых продуктов и косметических средств США). Примером такого препарата клопидогреля в РФ на сегодняшний день является Плагрил («Д-р Реддис») [15].

Литература

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 332: 349-360.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
3. CAPRIE Steering Committee. a randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329-1339.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
5. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-1621.
6. Bhatt D, Fox K.A.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706-1717.
7. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-1660.
8. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008; 29: 2909-2945.
9. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2011;57(19):e215-367.
10. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. et al. A Lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. Klinicist 2011; 1: 24-27. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишено Н.П. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования "ЛИС". Клиникст 2011; 1: 24-27).
11. Gabinskiy Ya.L., Oslina V.P., Afanas'eva N.S. Plavix or zilt? Ural'skiy kardiologicheskiy zhurnal 2008; 3: 64-70. Russian (Габинский Я.Л., Ослина В.П., Афанасьева Н.С. Плавикс или зилт? Уральский кардиологический журнал 2008; 3: 64-70).
12. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interoperability? Vestnik Roszdravnadzora 2009; 4: 48-51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51).
13. Rational pharmacotherapy in patients with cardiovascular disease. SCRF Recommendations. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 2009; 6 suppl 4: 1-56. Russian (Рациональная фармакотерапия больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6 приложение 4: 1-56).
14. Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Vashurina I.V. What is a therapeutic equivalence of generic drug and how to prove. Rational Pharmacother Card 2011; 7(2):241-245. Russian (Кутишено Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать. РПК 2011;7(2):241-245).
15. Approved Drug Products with therapeutic equivalence evaluations (Orange Book), 31 edition. US FDA; 2011. page 544. Available on: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApproval-Process/UCM071436.pdf>.

Поступила 24.05.2011

Принята в печать 31.05.2011