

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г.Н. Гусева¹, Т.В. Павлова^{1,2*}, И.Л. Воронова², С.М. Хохлунов^{1,2}

¹ Самарский областной клинический кардиологический диспансер.

443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

² Самарский государственный медицинский университет.

443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Цель. Оценить адекватность антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, перенесших имплантацию голо-металлических стентов, после выписки из стационара.

Материал и методы. В исследование были включены 317 пациентов, лечившихся в 2012 г. в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере по поводу ОКС с подъемом сегмента ST и перенесших имплантацию голометаллических стентов. Данные были получены по телефону с использованием специально разработанного опросника.

Результаты. 54,5% пациентов принимали двойную антитромбоцитарную терапию в течение года. 43,8% пациентов также получали комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, но меняли препараты клопидогрела по торговым названиям вследствие различных причин. Среди опрошенных 1,7% пациентов принимали только аспирин.

Заключение. Большинство пациентов принимали рекомендованную комбинацию антитромбоцитарных препаратов, при этом отдавали предпочтение дженерическим препаратам клопидогрела.

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):500-504

Dual antiplatelet therapy in the real clinical practice

G.N. Guseva¹, T.V. Pavlova^{1,2*}, I.L. Voronova², S.M. Chohlunov^{1,2}

¹Samara Region Clinical Cardiology Hospital. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

²Samara State Medical University. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

Aim. To evaluate an adequacy of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation and bare metal stent implantation after hospital discharge.

Material and methods. 311 patients with ACS with ST segment elevation were included into the study. All of them underwent percutaneous coronary intervention with bare metal stent implantation. The information was obtained by the telephone survey.

Results. 54.5% of patients received DAPT during 12 months. 43.8% of patients also received combination of clopidogrel and acetylsalicylic acid, but changed medicinal products of clopidogrel due to different reasons. 1.7% of patients received acetylsalicylic acid only.

Conclusion. More than 50% of patients received recommended DAPT at that they preferred generic drugs of clopidogrel original one.

Key words: dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, coronary stenting.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):500-504

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pvtam63@mail.ru

Антитромбоцитарные препараты являются неотъемлемым компонентом лечения пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза различной локализации. В частности, комбинированный приём ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела рассматривается как обязательный элемент профилактики тромбообразования у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

(ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно рекомендациям ведущих кардиологических сообществ мира, комбинация этих препаратов должна быть назначена всем пациентам, не имеющим противопоказаний, на достаточно длительный срок – до 12 мес с момента установки стента [1-3]. Крупномасштабные рандомизированные клинические исследования, проведённые с оригинальным клопидогрелом, показали, что такой режим профилактики не только снижает частоту развития ретромбозов, но и достоверно уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий [4,5]. Однако залогом успешной терапии является приверженность пациента к лечению, т.к. именно соблюдение рекомендованного режима лечения позволяет достичь глобальной цели антитромботической профилактики – улучшения долгосрочного прогноза и качества жизни пациента.

Целью исследования являлась оценка адекватности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмен-

Сведения об авторах:

Гусева Галина Николаевна – зав. отделением клинической фармакологии Самарского областного клинического кардиологического диспансера

Павлова Татьяна Валентиновна – д.м.н., доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования СамГМУ

Воронова Ирина Леонидовна – клинический ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования СамГМУ

Хохлунов Сергей Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования СамГМУ; главный врач Самарского областного клинического кардиологического диспансера

та ST (ОКС П ST), перенесших стентирование коронарных артерий с использованием голометаллических стентов, после выписки из кардиохирургического стационара.

Материал и методы

В течение 2012 г. в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере (СОККД) было выполнено 380 ЧКВ с имплантацией голометаллических стентов. В стационаре умерло 7 больных, 373 пациента были выписаны. Всем больным, согласно анализу выписных эпикризов, был рекомендован режим двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с применением АСК и клопидогрела в течение 12 мес. Через 12 мес нам удалось связаться по телефону с 311 больными или их родственниками. Информация собиралась с использованием специально разработанного опросника, который содержал несколько разделов, позволяющих анализировать адекватность антитромбоцитарной терапии на амбулаторном этапе. Вопросы, задаваемые при телефонном контакте, выявляли вид принимаемых препаратов (международное непатентованное и торговое названия), регулярность их приёма, использование комбинации антитромбоцитарных агентов, причины прерыва или замены одного препарата другим, а также развитие тромботических и геморрагических осложнений.

В исследовании использовались методы описательной статистики.

Результаты

Было установлено, что после выписки из стационара умерли ещё 13 больных, контакт не удалось установить с 62 пациентами (рис. 1).

Таким образом, в анализ были включены 298 выживших пациентов, среди которых было 243 мужчины (средний возраст $56,1 \pm 10,4$ лет) и 55 женщин (средний возраст $62,8 \pm 9,1$ лет).

По результатам телефонного анкетирования пациенты были разделены на 4 группы:

- первая группа включала пациентов, тщательно выполнявших рекомендации по антитромботической профилактике;
- вторая группа состояла из больных, которые принимали комбинацию антитромбоцитарных препаратов, но или изменяли препараты клопидогрела по торговым названиям, или прерывали их приём;
- представители третьей группы после выписки из стационара принимали только АСК;
- четвёртая группа включала пациентов, которые принимали клопидогрел, однако не смогли точно указать торговое название препарата.

В первую группу включены 162 пациента (54,5% от общего числа выживших больных), которые в течение всего периода после выписки из стационара не только следовали рекомендованному двойному режиму приёма антитромбоцитарных препаратов, но и принимали один и тот же клопидогрел, не меняя препарат внутри класса. Тикагрелор («Брилинта») в составе комбинированной терапии принимал только один пациент (0,62% от общего числа пациентов первой группы). В течение всего периода наблюдения у этого пациента не было ни тромботических, ни геморрагических эпизодов.

Анализ первой группы по гендерному признаку показал, что в неё входили 136 мужчин (84,0%; средний возраст $55,3 \pm 9,3$ лет) и 26 женщин (16,0%; средний возраст $61,7 \pm 9,11$ лет). Анализ частоты использования различных препаратов клопидогрела сре-

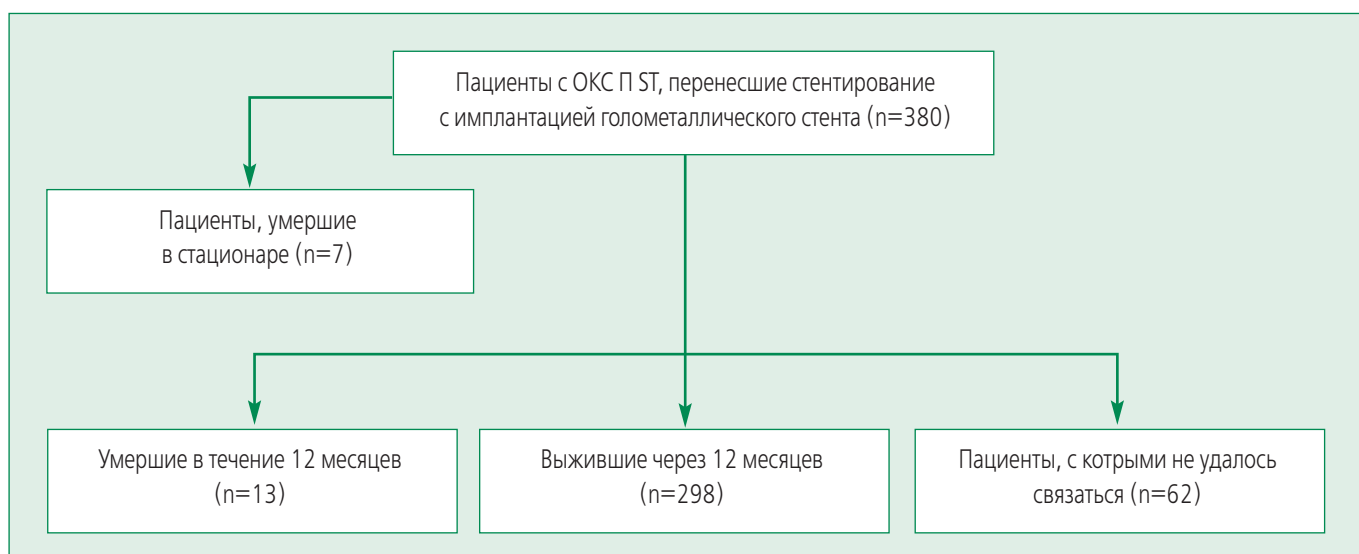


Рисунок 1. Структура пациентов, нуждавшихся в ДАТТ

Таблица 1. Частота использования различных препаратов клопидогрела среди пациентов первой группы после выписки из стационара (n=161)

Препарат клопидогрела	Частота применения, n (%)
Плавикс (Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи; Франция)	48 (29,8)
Коплавикс (Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи; Франция)	12 (7,5)
Клопидогрел (Канонфарма; Россия)	3 (1,8)
Зилт (КРКА; Словения)	34 (21,1)
Лопирел (Актавис; Мальта)	20 (12,4)
Эгитромб (Эгис; Венгрия)	12 (7,5)
Листаб (Сотекс; Россия)	2 (1,2)
Плагрил (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд; Индия)	8 (5,0)
Клопидогрел (Тева; Израиль)	22 (13,7)

ди пациентов первой группы представлен в табл. 1. Из полученных данных следует, что оригинальные препараты использовали 60 пациентов (37,3%), дженерические – 101 пациент (62,7%), при этом из дженериков наиболее часто использовался Зилт (34 чел., 21,1%).

Таким образом, более половины пациентов первой группы (62,7%), тщательно выполнявших назначения лечащего врача на амбулаторном этапе лечения, отдавали предпочтение дженерическим препаратам клопидогрела, при этом причиной такого выбора все опрошенные пациенты указали их меньшую стоимость.

По результатам телефонного опроса среди пациентов данной группы установлено, что после выписки из стационара различные нефатальные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения) развились у 16 пациентов, что составило 9,8% от общего числа больных данной группы, в среднем через 8 мес после стентирования коронарных артерий.

Проведённый одновременно анализ режима приёма АСК установил, что её дозы соответствовали рекомендованным – 75-100 мг/сут, при этом зависимости частоты кровоточивости от дозы АСК и приёма различных её препаратов (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, ТромбоАСС, Аспикор) выявлено не было.

Больные второй группы (n=77; 25,8% от общего числа выживших больных) или переходили на прием ан-

тиагреганта из другой фармакологической группы, или прерывали приём антиагрегантов вследствие различных причин. Данная группа состояла из 60 мужчин (77,9%; средний возраст $54,8 \pm 11,7$ лет) и 17 женщин (22,1%; средний возраст $64,9 \pm 9,9$ лет).

Анализ собранной информации показал, что причинами ранней отмены препарата являлись:

- недостаточная информированность о необходимости продолжительности тромбопрофилактики (n=6; 7,8% от общего числа пациентов второй группы);
- обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (n=3; 3,9% от общего числа пациентов данной группы);
- развитие эпизодов кровоточивости (n=1; 1,3% от общего числа пациентов второй группы).

Оригинальный клопидогрел был заменён на дженерический препарат у 21 чел в первые три мес амбулаторного лечения. Причиной такой замены все пациенты указали дороговизну оригинальных препаратов. Замена дженерика клопидогрела одного производителя на дженерик другого производителя чаще всего была обусловлена возможностью получения лекарственного препарата бесплатно по программе льготного лекарственного обеспечения. При этом замена препарата по торговым названиям была проведена один раз у 62 пациентов, два и более раза – у 15 пациентов.

Анализ данных, полученных при контакте с пациентами второй группы, позволил установить, что на амбулаторном этапе лечения различные нефатальные сердечно-сосудистые события развились у 8 (10,4%) пациентов данной группы.

Пациенты третьей группы (n=5; 1,7% от общего числа опрошенных больных) после выписки из стационара принимали только препараты АСК вследствие дороговизны препаратов клопидогрела. В данную группу входили только мужчины (средний возраст $60,6 \pm 5,7$ лет), среди которых был зарегистрирован один повторный инфаркт миокарда. Данное сердечно-сосудистое осложнение возникло у пациента 70 лет, принимавшего АСК (Кардиомагнил) в стандартной дозе 75 мг/сут, через 59 сут после стентирования коронарной артерии.

Пациенты четвёртой группы (n=54; 18,1% от общего числа опрошенных больных) на амбулаторном этапе принимали препараты клопидогрела, однако не смогли точно указать торговое название препарата. Учитывая, что задачей нашего опроса было получение объективной информации о состоянии антитромботической профилактики на амбулаторном этапе лечения в реальной клинической практике, было решено провести подсчёт частоты тромботических эпизодов и в этой группе пациентов. Группа состояла из 42 мужчин (77,8%; средний возраст $59,9 \pm 11,3$ лет) и 12 женщин (22,2%; средний возраст $62,2 \pm 8,1$ лет). Паци-

енты, входившие в эту группу, неоднократно меняли препараты клопидогрела по торговым названиям, прерывали их приём и досрочно отменяли дезагрегантную терапию.

Телефонный опрос позволил установить, что после выписки из стационара различные нефатальные сердечно-сосудистые события развились у 4 (7,4%) пациентов этой группы.

Обсуждение

Двойная антитромбоцитарная терапия в течение длительного времени является стандартом ведения пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий. Необходимость именно такого режима приёма дезагрегантных препаратов обязательно разъясняется всем больным данного профиля при выписке из стационара, а её компоненты указываются в выписном эпикризе. В СОККД для непрерывного мониторинга качества медицинской помощи больным с ОКС в июне 2008 г. были введены формализованная история болезни «ОКС» и регистр больных с ОКС. Анализ рекомендаций, полученных пациентами при выписке из СОККД, проведённый в рамках регистра, показал, что лекарственные назначения при выписке из стационара в целом не отличаются от проводимого в стационаре и включают весь необходимый спектр антитромботической защиты [6].

Согласно результатам проведённого нами телефонного опроса, большинство пациентов (54,5%), принимавших в нём участие, следовали рекомендациям лечащего врача стационара и принимали одновременно и АСК, и клопидогрел. Boggon R. et al. сообщают, что, согласно полученным ими данным, доля больных, соблюдающих рекомендованный приём ДАТТ, составила 62,8% [7]. В 2011-2012 гг. С.Ю. Марцевич с соавт. провёл серию из трёх исследований, целью которых была оценка реальной частоты назначения двойной антиагрегантной терапии у больных, имеющих показания к её назначению в соответствии с клиническими рекомендациями, а также анализ реальной частоты приёма комбинации дезагрегантов пациентами на амбулаторном этапе. Данные были получены от врачей поликлинического звена, а также при телефонном контакте с пациентами. Исследование установило достаточно низкую частоту соблюдения двойного режима приёма антитромбоцитарных препаратов – от 37,9% до 46%, что ниже результата, полученного в нашем телефонном опросе (54,5%) [8-10].

Примечательно, что около 3% пациентов принимали препарат «Листаб», в инструкции по применению которого на момент проведения опроса стентирование коронарных артерий не было указано в качестве показания. В качестве основного критерия выбора именно этого клопидогрела пациенты указывали доступную цену

данного препарата в сравнении с другими препаратами клопидогрела, а также возможность его бесплатного получения по льготному списку. Несмотря на то, что все пациенты находились под диспансерным наблюдением врачей поликлиник, ни у одного больного, принимающего вышеуказанный препарат, не была проведена его замена на лекарственные средства, обладающие необходимой доказательной базой для применения у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий. В реальной клинической практике вопрос об идентичности действия и взаимозаменяемости дженерических препаратов по сравнению с оригинальными встаёт достаточно остро как у врачей, так и у пациентов, поскольку неодинаковая эффективность разных препаратов одного и того же лекарственного средства в ряде случаев была подтверждена проведёнными клиническими исследованиями. Именно поэтому в настоящее время и в зарубежной, и в отечественной литературе опубликовано большое количество работ, посвящённых проблеме взаимозаменяемости оригиналов и дженериков, а также различных дженериков между собой [11-13]. Отдельно подчёркивается важность тщательного соблюдения рекомендаций фирмы-производителя относительно режима приёма лекарственного препарата. Этот факт свидетельствует о необходимости проведения активной образовательной деятельности среди врачей и фармацевтов, работающих с пациентами данного профиля для оптимизации лечения последних на амбулаторном этапе.

Обращает на себя внимание и различие по средним срокам развития повторных сердечно-сосудистых событий в первой и второй группах – так, на фоне регулярного приёма комбинации антитромбоцитарных препаратов этот период достигал в среднем 239,3 сут, в то время как в группе пациентов, прерывавших приём препаратов клопидогрела и менявших их по торговым названиям, он составлял 191,3 сут.

Незначительная часть опрошенных пациентов (1,67%) не соблюдала рекомендованный режим тромбопрофилактики на амбулаторном этапе, принимая после выписки из стационара только АСК. В качестве основных причин пациенты называли высокую стоимость клопидогрела. Эти данные совпадают с результатами, полученными С.Ю. Марцевичем с соавт. [8-10], которые одной из причин низкой приверженности к лечению клопидогрелом называют его цену. Среди этих больных, находящихся на монотерапии АСК, через 12 мес после стентирования повторный инфаркт миокарда развился у одного пациента, что составляет 20% и значительно превышает частоту сердечно-сосудистых событий среди пациентов, принимавших препараты клопидогрела. С одной стороны, этот факт подтверждает необходимость применения комбинации дезагрегантов после ОКС, однако с другой стороны, небольшое ко-

личество пациентов данной группы (n=5) не позволяет рассматривать эти данные как статистически значимые.

Заключение

После выписки из стационара большинство пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, находятся на постоянной двойной антитромбоцитарной терапии. На амбулаторном этапе лечения пациенты отдают предпочтение дженерическим препаратам клопидогрела вследствие их более низкой стоимости.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (8) suppl 1: 1-48. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2007; 6 (8) Приложение 1: 1-48).
2. Myocardial revascularization. Guidelines ESC/EACT. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55.
3. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of STElevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-e140.
4. Metba S., Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with Clopidogrel and aspirin followed long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention the PCI CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
5. Paters R., Metba S., Fox K. et al. Effect of aspirin dose when used alone or in combination with Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observation from CURE Study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
6. Duplyakov DV, Hohlunov SM, AA Tuhbatova et al. Acute coronary syndrome-segment elevation ST: the possibility of the hospital register. *Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya* 2010; (4): 27-31. Russian (Дупляков Д.В., Хохлунов, С.М., Тухбатова А.А. с соавт. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: возможности госпитального регистра. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2010;(4):27-31).
7. Boggon R, van Staa TP, Timmis A. et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction--a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2376-86.
8. Martsevich SYu, Voronina VP, Ginsburg ML et al. Contemporary antiplatelet therapy in patients at high risk of thrombotic events and actual clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (8): 163-7. Russian (Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Гинзбург М.Л. и др. Современная терапия антиагрегантами больных с высоким риском тромбообразования и реальная клиническая практика. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(8): 163-7).
9. Martsevich SYu, Ginsburg ML, Malysheva AM, et al. Modern antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease with a high risk of thrombotic complications. These evidence-based medicine and practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (3): 319-22. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Малышева А.М., и др. Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(3): 319-22).
10. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Ginsburg ML, et al. Antiplatelet therapy in patients at high risk of thrombotic complications: the problem of the efficacy, safety and commitment. *Klinitsist* 2011; (2): 72-9. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности. Клиницист 2011; (2): 72-9).
11. Gaisenk OV. On the role of modern antiplatelet therapy in the prevention of atherothrombotic events: the place of clopidogrel and of generic drugs. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (1): 89-93. Russian (Гайсенок О.В. О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(1): 89-93).
12. Yavelov IS. Clopidogrel: where the boundary known and unexplored? *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2012; 21 (1): 48-53. Russian (Явелов И.С. Препараты клопидогрела: где проходит граница известного и неизученного? Клиническая Фармакология и Терапия 2012; 21 (1): 48-53).
13. Trukhan DI, Pavlova TV, Viktorova IA. Optimization of non-pharmacological and pharmacological effects on pathogenetic factors and the development of arterial hypertension in the new research educational health program PERSPEKTIVA. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2012; (11): 18-22. Russian (Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. Справочник Поликлинического Врача 2012; (11): 18-22).

Поступила: 27.08.2014

Принята в печать: 08.10.2014