

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>, В.П. Воронина<sup>1\*</sup>, М.Л. Гинзбург<sup>1,3</sup>, Н.П. Кутищенко<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Полянская<sup>1</sup>, Т.Г. Хелия<sup>1</sup>, А.М. Малышева<sup>1</sup>, С.Н. Толпыгина<sup>1</sup>, В.С. Кутузова<sup>4</sup>, Е.А. Гофман<sup>1</sup>, А.Д. Деев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

<sup>3</sup> Люберецкая районная больница №2. 140006, г. Люберцы, Октябрьский проспект, д. 338

<sup>4</sup> Подольская Городская Клиническая больница. 142100, Подольск, ул. Кирова, д. 38

## Современная терапия антиагрегантами больных с высоким риском тромбобразования и реальная клиническая практика

С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>, В.П. Воронина<sup>1\*</sup>, М.Л. Гинзбург<sup>1,3</sup>, Н.П. Кутищенко<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Полянская<sup>1</sup>, Т.Г. Хелия<sup>1</sup>, А.М. Малышева<sup>1</sup>, С.Н. Толпыгина<sup>1</sup>, В.С. Кутузова<sup>4</sup>, Е.А. Гофман<sup>1</sup>, А.Д. Деев<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

<sup>3</sup> Люберецкая районная больница №2. 140006, г. Люберцы, Октябрьский проспект, д. 338

<sup>4</sup> Подольская Городская Клиническая больница. 142100, Подольск, ул. Кирова, д. 38

**Цель.** Оценить реальную частоту назначения двойной антиагрегантной терапии (ДАТ, ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) у больных, имеющих показания к ее назначению в соответствии с клиническими рекомендациями (КР), и изучить возможности улучшения ситуации путем образовательной работы с врачами.

**Материал и методы.** Исследование состояло из 3-х частей. В I и II частях работы представлены результаты двух опросов больных, перенесших острый инфаркт миокарда или стентирование, которые нуждались в назначении ДАТ в соответствии с современными КР. В III части работы изучали реальное использование ДАТ на большой выборке больных, имеющих показания к ДАТ, в рамках многоцентрового исследования, проводившегося в разных регионах РФ (исследование РОМБ).

**Результаты.** I часть - исследование ПРОГНОЗ-ИБС. По данным проводимого опроса лишь 112 из 239 (47%) больных, имевших абсолютное показание к назначению ДАТ, получили ее в соответствии с КР. II часть исследования – телефонный опрос больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в двух городах - Люберцах и Подольске. Из 71 пациента 28 пациентов, т.е. 39% принимали ДАТ (от нескольких дней до 6 мес) и 35 пациентов (49%) – не принимали ДАТ. III часть - исследование РОМБ. Не принимали ДАТ 519 пациентов, из них 259 (50%) в стационаре и 260 (50%) в поликлинике. Принимали ДАТ по показаниям 521 пациент – 238 (46%) в стационаре и 283 (54%) – в поликлинике.

**Заключение.** ДАТ в реальной клинической практике получают менее 50% больных, имеющих прямые показания к ее назначению. Ситуацию можно улучшить путем образования врачей и повышения доступности клопидогрела.

**Ключевые слова:** антиагреганты, клопидогрел, оригинальный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, двойная антиагрегантная терапия.

**РФК 2012;8(2):163–167**

## Up to date antiplatelet therapy in patients with high risk of thrombotic events and real clinical practice

S.Yu. Martsevich<sup>1,2</sup>, V.P. Voronina<sup>1\*</sup>, M.L. Ginzburg<sup>1,3</sup>, N.P. Kutishenko<sup>1,2</sup>, Yu.N. Polyanskaya<sup>1</sup>, T.G. Kheliya<sup>1</sup>, A.M. Malysheva<sup>1</sup>, S.N. Tolpygina<sup>1</sup>, V.S. Kutuzova<sup>4</sup>, E.A. Gofman<sup>1</sup>, A.D. Deev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russia

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

<sup>3</sup> Lyubertsy Regional Hospital №2. Oktyabrsky prospect 338, Lyubertsy, 140006, Russia

<sup>4</sup> Podolsky City Hospital. Kirova ul. 38, Podolsk, 142100, Russia

**Aim.** To assess the real rate of dual antiplatelet therapy (DAT, acetylsalicylic acid + clopidogrel) use in patients having appropriate indications according to current clinical guidelines and to study the possibility of prescription rate improvement by education activity directed to doctors.

**Material and methods.** The study consisted of 3 parts. Parts I and II present the results of two questionnaire surveys of patients with acute myocardial infarction, or stenting, who needed in DAT according to current clinical guidelines. The real use of the DAT was assessed in part III on the basis of the multicenter study conducted in different regions of Russia (ROMB study) in a large sample of patients having DAT indications.

**Results.** Part I - PROGNOS-IBS study. According to the questionnaire survey only 112 out of 239 patients (47%) having an absolute indications, received DOT. Part II - phone survey of patients with acute myocardial infarction in two towns of Lyubertsy and Podolsk. 28 of 71 patients (39%) took the DAT (from some days to 6 months) and 35 patients (49%) – did not take it. Part III - ROMB study. 519 patients did not take DAT, at that 259 (50%) in hospital and 260 (50%) - in out-patient clinic. 521 patients took DAT according to indications, at that 238 (46%) in hospital and 283 (54%) - in out-patient clinic.

**Conclusion.** Less than 50% of patients, having direct indications, received DAT in the real clinical practice. The prescription rate can be improved due to education activity directed to doctors and increase in clopidogrel drugs affordability.

**Key words:** antiplatelet agents, clopidogrel, original drug, generic, dual antiplatelet therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):163–167**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vvoronina@gnicpm.ru

## 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

**Воронина Виктория Петровна** – к.м.н., ст.н.с. того же отдела

**Гинзбург Моисей Львович** – к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2, с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

**Кутищенко Наталья Петровна** – д.м.н., зав. лабораторией отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Полянская Юлия Николаевна** – н.с. того же отдела

**Хелия Татьяна Георгиевна** – н.с. того же отдела

**Малышева Анна Михайловна** – н.с. того же отдела

**Толпыгина Светлана Николаевна** – к.м.н., в.н.с. того же отдела

**Кутузова Вера Сергеевна** – заведующая кардиологическим отделением ГКБ г. Подольска

**Гофман Екатерина Александровна** – н.с. отдела

профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., заведующий

лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

Терапия антиагрегантами является важнейшей частью лечения больных с высоким риском развития тромботических осложнений, в первую очередь пациентов, перенесших инфаркт миокарда и инвазивные вмешательства на коронарных артериях. По данным крупных многоцентровых исследований, именно антиагреганты существенно влияют на частоту развития и исход острых сосудистых ситуаций, улучшают качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов [1]. Терапия антиагрегантами длительное время была представлена только одним антиагрегантом – аспирином, который уже несколько десятилетий остается ее стандартом [2]. Согласно современным рекомендациям ацетилсалициловая кислота (АСК) показана больным с любыми формами ишемической болезнью сердца (ИБС) [3–6].

Со второй половины 80-х гг стали появляться новые антиагреганты – ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – антагонисты рецептора P2Y12, тиенопиридины. Эта группа представлена несколькими препаратами – тиклопидином, клопидогрелом, прасугрелом, а также тикагрелором. Эффективность этих препаратов, как в виде монотерапии, так и в комбинации с аспирином (75–150 мг) – двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) [7–10], доказана во многих крупных клинических исследованиях. Среди всех возможных вариантов сочетания антиагрегантов наиболее часто используют комбинацию аспирина и клопидогрела. Несмотря на очевидные преимущества влияния ДАТ на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в определенных клинических ситуациях, в реальной клинической практике она назначается далеко не всегда.

Целью нашей работы являлась оценка реальной частоты назначения ДАТ у больных, имеющих показания к ее назначению в соответствии с рекомендациями и изучение возможности улучшения ситуации путем образовательной работы с врачами и повышения доступности клопидогрела.

## Материал и методы

**Характеристика материала.** Исследование состояло из 3-х частей. В I–II частях нашей работы представлены результаты двух исследований, заключавшихся в опросе больных, которые нуждались в назначении ДАТ – в соответствии с современными рекомендациями.

В III части работы изучалось реальное использование ДАТ на большой выборке больных, имеющих показания к совместному назначению аспирина и клопидогрела в рамках многоцентрового исследования, проводившегося в разных регионах РФ (исследование РОМБ), также оценивалась возможность увеличения частоты назначения ДАТ путем образовательной работы с врачами и повышения доступности клопидогрела.

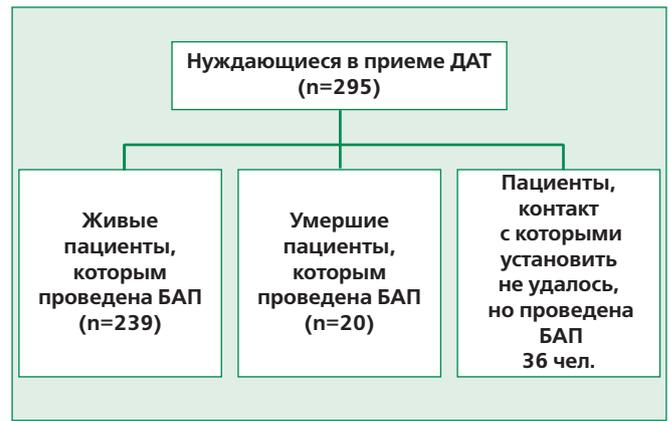


Рисунок 1. Количество больных, нуждавшихся в приеме ДАТ (исследование ПРОГНОЗ-ИБС) (n=295)

**I часть исследования.** Нами проведен опрос пациентов со стабильно протекающей ИБС, которым была проведена процедура ангиопластики с установкой стента и которым, соответственно, было показано назначение ДАТ. В это исследование включены пациенты, которым в ГНИЦ ПМ проводилась коронароангиография в 2004–2007 гг. (674 человека), а ДАТ была показана в 295 случаях (рис. 1; исследование ПРОГНОЗ-ИБС).

**II часть исследования.** Телефонный опрос больных, перенесших острый инфаркт миокарда на территории г. Люберцы и г. Подольска Московской области, нуждающихся в назначении ДАТ в соответствии с современными рекомендациями.

**III часть исследования.** Многоцентровое исследование РОМБ, в котором врачи поликлиник и стационаров в течение 3-х месяцев фиксировали пациентов, имевших показания к ДАТ и перенесших: 1) острый коронарный синдром (ОКС) не более 3-х месяцев назад; 2) коронарную ангиопластику со стентированием не более 3-х месяцев назад. В исследовании РОМБ участвовало 302 врача-кардиолога в 54 городах РФ. Ими было включено в исследование 1040 пациентов (рис. 2). Средний возраст пациентов 57,5 лет.

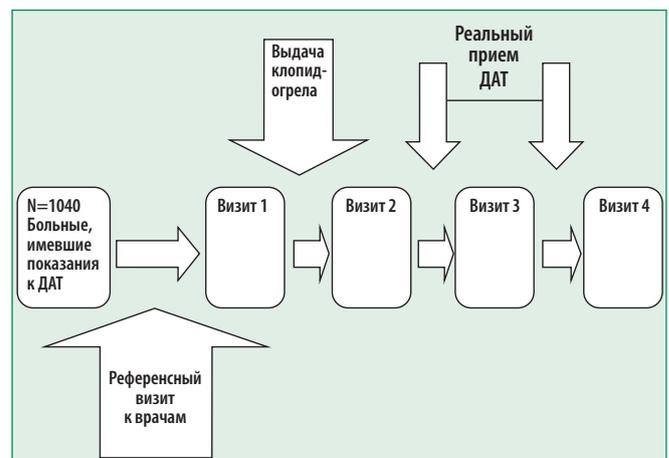


Рисунок 2. Дизайн исследования РОМБ

В рамках секции рациональной фармакотерапии ВНОК до начала исследования РОМБ с врачами, участвовавшими в исследовании, проводилась образовательная работа в виде лекций, в ходе которых разъяснялись основные принципы терапии антиагрегантами в соответствии с современными рекомендациями. Исследование включало 4 визита, во время которых кардиологи заполняли «Индивидуальную карту наблюдения больного». Все эти врачи в рамках повседневной клинической работы за определенный период времени принимали и выявляли больных, имеющих показания ДАТ, а затем путем опроса выясняли, кто из пациентов принимает ДАТ. После чего врачи рекомендовали ДАТ и, в частности, назначался клопидогрел.

Во время 1-го визита врачи определяли наличие показаний ДАТ (и отсутствие противопоказаний), объясняли пациентам необходимость приема ДАТ и выдавали больным упаковки клопидогрела (Эгитромб) в дозе 75 мг – 28 таблеток в упаковке.

Во время 2-го визита (через 1 мес) больного опрашивали, принимал ли он данную терапию, оценивались нежелательные явления и осуществлялась рекомендация самостоятельного приобретения клопидогрела.

Во время 3-го визита (через 1 мес): опрос больного, оценка нежелательных явлений и рекомендация самостоятельного приобретения клопидогрела. Во время каждого визита у пациентов выясняли, принимали ли они выданный им лекарственный препарат.

Во время 4-го визита: опрос больного, оценка нежелательных явлений.

## Результаты

**I часть исследования.** По данным исследования ПРОГНОЗ-ИБС 20 из 295 больных, нуждавшихся в проведении ДАТ, умерли к моменту проведения опроса, с 36-ю контакт установить не удалось. Однако, по результатам телефонного опроса из 239 пациентов, нуждавшихся в ДАТ, принимали клопидогрел в дополнение к АСК постоянно (в том числе дженерики) – менее половины пациентов (рис. 3).

**II часть исследования.** Реальное применение клопидогрела оценивалось среди больных, перенесших инфаркт миокарда в г. Подольске (Московская область). С помощью телефонного звонка удалось установить жизненный статус 71 пациента и выяснить, принимали ли препараты клопидогрела, длительность их приема, а также причины отказа от приема препарата. Путем телефонного опроса удалось установить, что 6 пациентов умерло к моменту опроса, 2 пациента не знали, принимали ли они клопидогрел, 28 пациентов принимали ДАТ (от нескольких дней до 6 мес), 35 пациентов – не принимали ДАТ (рис. 4).

Другой проведенный нами опрос, касающийся применения клопидогрела в составе ДАТ, охватил больных

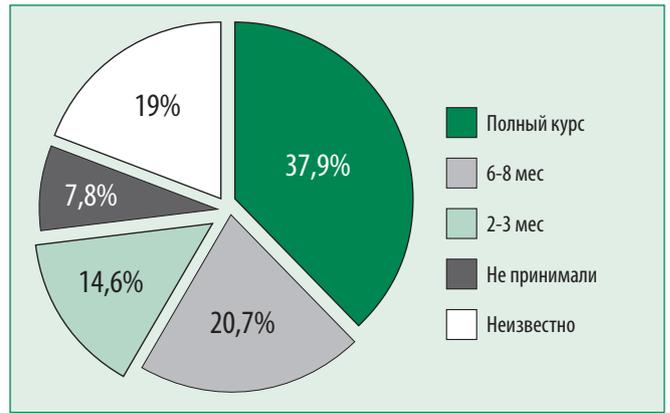


Рисунок 3. Прием ДАТ в реальной клинической практике у больных со стабильной ИБС (ПРОГНОЗ-ИБС; n = 295)

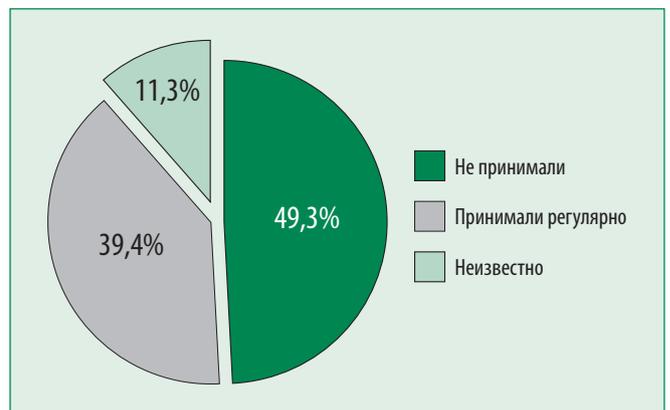


Рисунок 4. Прием ДАТ в реальной практике после перенесенного инфаркта миокарда у больных г. Подольска по данным опроса (n=71)

(n=158), перенесших острый инфаркт миокарда на территории Люберецкого района Московской области. Все пациенты были госпитализированы в Люберецкую районную больницу №2. С помощью телефонного опроса удалось установить жизненный статус 98 больных, перенесших инфаркт миокарда, 60 больных на повторные телефонные звонки не отвечали. 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. Определенно не принимали клопидогрел 63 человека, а 2 затруднились ответить на этот вопрос. Из умерших 14-ти человек 11, по словам родственников, клопидогрел определенно не принимали, в отношении 3-х человек информации о приеме клопидогрела не было (рис. 5).

**III часть исследования.** Из 519 человек не принимало клопидогрел 259 (50%) пациентов, наблюдавшихся в стационаре и 260 (50%) пациентов, отобранных врачами поликлиник; принимали клопидогрел по показаниям из 521 только 238 (46%) пациентов (ста-



**Рисунок 5. Прием ДАТ в реальной практике после перенесенного инфаркта миокарда у больных Люберецкого района МО по данным опроса (n=84)**

ционар) и 283 (54%) пациента, наблюдающихся в поликлиниках.

Таким образом, до начала наблюдения лишь половина (50,1%) пациентов на протяжении 4-х месяцев принимала клопидогрел (оригинальный или дженерические препараты).

К третьему месяцу наблюдения из 1040 пациентов завершили исследование в полном соответствии с протоколом 993 человека (табл. 2). Выбыло из исследования 47 (4,5%) пациентов: 42 (4%) человека выбыли из исследования по разным причинам и 5 (0,48%) пациентов – из-за развития побочных эффектов.

## Обсуждение

Внедрение в клиническую практику ДАТ нередко является серьезной проблемой. Несмотря на очевидность положительного влияния многих лекарственных препаратов на показатели смертности (например, статинов), они крайне медленно проникают в арсенал практического врача. Вследствие этого больные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений зачастую не получают той терапии, которая могла бы реально улучшить прогноз их жизни. Типичным примером является современная терапия антиагрегантами. В ряде исследований было убедительно продемонстрировано, что добавление клопидогрела или других тиенопиридинов к традиционной терапии аспирином существенно улучшает прогноз жизни больных в

сравнении с монотерапией аспирином (CURE, COMMIT). На основании этих и ряда других исследований рекомендации стали рассматривать совместное назначение аспирина и клопидогрела (ДАТ) как обязательное в ряде определенных клинических ситуаций (острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, стентирование). Несмотря на очевидную пользу от применения ДАТ, в реальной клинической практике они используются далеко не всегда [11, 12]. Этот факт наглядно демонстрируют первые два приводимых в статье исследования. Опросы, проведенные на небольших, но достаточно типичных выборках больных (перенесших острый инфаркт миокарда в двух районах Московской области) показал крайне низкую частоту назначения ДАТ. Данные регистра больных, которым выполняли коронароангиографию в Центре профилактической медицины за трехлетний период (исследование ПРОГНОЗ-ИБС), показали, что после проведенной пластики со стентированием полный курс ДАТ получали лишь 47% больных. Данные, полученные в первых двух исследованиях, нашли полное подтверждение в значительно более крупном исследовании РОМБ, которое проводилось силами практических врачей в различных регионах РФ. В сформированной выборке больных, имевших прямые показания к назначению ДАТ (1040 человек), реально её получали всего 521 человек (50%), что в целом соответствует результатам первых двух исследований. Причины явно недостаточного использования ДАТ в реальной клинической практике, по-видимому, многообразны. Одной, и, по-видимому, главной причиной является неосведомленность врачей о современных рекомендациях. В исследовании РОМБ врачи, участвовавшие в исследовании в регионах, предварительно прослушали организованные представителями секции рациональной фармакотерапии ВНОК цикл лекций, посвященных современным принципам терапии антиагрегантами. По-видимому, именно это определило тот факт, что врачи четко выявляли больных, имеющих показания к ДАТ, и, соответственно назначали её. Другой возможной причиной недостаточного использования ДАТ, видимо, является доступность входящих в её состав лекарственных препаратов, в первую очередь клопидогрела. В течение долгого времени клопидогрел был доступен только в

**Таблица 2. Назначение и реальное применение двойной антитромбоцитарной терапии (по данным исследования РОМБ).**

	Визит 1	Визит 2 (1 мес)	Визит 3 (2 мес)	Визит 4 (3 мес)
Действие врача	Выдача клопидогрела	Рекомендовано приобрести клопидогрел	Рекомендовано продолжить прием клопидогрела	Рекомендовано продолжить прием клопидогрел
Пациенты, явившиеся на визит, n	1040	1040	1034	993

виде оригинального препарата (плавикса), стоимость которого делала его малодоступным для большинства больных. Появление дженериков — копий оригинального препарата — значительно повысило доступность лекарства, однако, одновременно поставило проблему клинической эквивалентности этих дженериков оригинальному препарату [12]. В исследовании РОМБ использовали дженерик клопидогрела (Эгитромб), единственный на момент проведения исследования препарат с доказанной клинической эквивалентностью оригинальному клопидогрелу [13]. Исследование РОМБ показало также, что больные, подробно информированные о преимуществах ДАТ, готовы самостоятельно приобретать клопидогрел, о чем свидетельствует очень высокий процент приверженности назначенной терапии.

## Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–360.
3. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–1381.
4. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172–209.
5. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–81.
6. The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Recommendations of the Russian Scientific Society of Cardiology (2011). *Rational Pharmacother Card* 2011; 7 (5) suppl: 36–42. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК (2011). *РФК* 2011; 7 (5) приложение: 36–42).
7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1607–1621.
8. CAPRIE Steering Committee a randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
9. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336 (7637): 195–198.

## Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования продемонстрировали невысокую частоту использования ДАТ в ситуациях, когда современные рекомендации считают её абсолютно необходимой. Исследование РОМБ показало, что ситуацию можно значительно улучшить путём целенаправленного образования врачей, а также путём назначения препаратов-дженериков.

## Благодарность

Выражаем благодарность компании ЭГИС за помощь в приобретении для исследования лекарственного препарата клопидогрела (Эгитромб).

Благодарим также Г.С. Рязанову за помощь в проведении опросов больных по телефону.

10. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (4): 321–341.
11. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Malysheva A.M., et al. Current antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease with a high risk of thrombotic complications. These evidence-based medicine and actual practice. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7(3): 319–322. 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. *РФК* 2011; 7(3): 319–322).
12. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., et al. Antiplatelet therapy in patients at high risk of thrombotic complications: the problem of efficiency, safety and commitment. *Klinitsist* 2011; 2: 72–79. 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: 72–79).
13. Yakusevich V.V., Petrochenko A.S., Simonov V.A., et al. Therapeutic equivalence of the original clopidogrel (Plavix) and of generic copies (Egitromb). The results of a comparative randomized blind crossover study. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7(1): 19–25. Russian (Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.А., и др. Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования. *РФК* 2011; 7(1): 19–25).

Поступила 08.04.2012

Принята в печать 18.04.2012