

Современные возможности профилактики тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (часть I)

Т.М. Попонина^{1*}, Ю.С. Попонина²

¹ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава; ²Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Modern potential of thrombotic complication prevention among patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation in real clinical practice (Part I)

T.M. Poponina^{1*}, Yu.S. Poponina²

¹Siberian State Medical University; ²Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Оценить в сравнительном аспекте лечебно-диагностические мероприятия и частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за время госпитализации, а также за годовой и пятилетний периоды наблюдения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), госпитализированных в порядке неотложной помощи в терапевтическое отделение многопрофильного стационара и в специализированное кардиологическое отделение, с целью оптимизации оказания медицинской помощи (МП).

Материал и методы. Исследование ретроспективное, историческое, когортное, путем сплошной выборки историй болезни согласно протоколу. Проанализированы 350 историй болезни больных с ОКСбпST, которые поступили в порядке скорой МП в отделение неотложной кардиологии, и 370 историй болезни больных с ОКСбпST, госпитализированных в терапевтическое отделение городской больницы.

Результаты. В терапевтическом отделении, в отличие от кардиологического, пациентам ОКСбпST был выполнен недостаточный объем обследования и лечения, что обусловлено ограниченными возможностями стационара. Это не позволило правильно оценить степень риска и эффективность лечения на госпитальном и амбулаторном этапах, вследствие чего в данном отделении отмечали более высокую частоту неблагоприятных исходов на всех этапах наблюдения. Оригинальный клопидогрел был назначен лишь 6% больных кардиологического отделения, в терапевтическом отделении клопидогрел не был назначен ни одному из пациентов. В связи с отсутствием статистически значимых различий по влиянию на твердые конечные точки между оригинальным клопидогрелом и его генериком (Зилт, КРКА, Словения), целесообразно рекомендовать назначение Зилта больным, перенесшим ОКС.

Заключение. Необходимо создать условия для перевода больных ОКСбпST высокого риска в специализированные кардиологические стационары, оснащенные службами по инвазивной диагностике и лечению с целью проведения им чрескожных коронарных вмешательств. Высокая эффективность и безопасность, доступная стоимость генерика, несомненно, обеспечат лучшую приверженность лечению большего количества пациентов, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, клопидогрел, Зилт.

Aim. To compare therapeutic and diagnostic measures, as well as the incidence of cardiovascular events (CVE), during hospitalization, one-year and five-year follow-up period among the patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation (non-STE ACS), who were urgently hospitalized to a therapy department of a large multi-field hospital, or to a specialised cardiology department. This comparison was aimed at identifying the

©Коллектив авторов, 2010
e-mail: posv@mail.tomsknet.ru
моб. тел.: 8 906 948 06 47

[¹Попонина Т.М. (*контактное лицо) - профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ²Попонина Ю.С. - врач кардиологического отделения №1].

methods for further medical service optimization.

Material and methods. This retrospective, historical cohort study included 350 consecutive medical histories of non-STE ACS patients, urgently hospitalized to the urgent cardiology department (Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences), and 370 medical histories of the patients hospitalized to the therapy department (City Hospital No. 1).

Results. In the therapy department, non-STE ACS patients received fewer diagnostic and therapeutic procedures than in the cardiology department, due to limited resources. The risk levels at in- and out-patient treatment stages were not assessed adequately, which resulted in a higher incidence of adverse outcomes throughout the follow-up period. Original clopidogrel was administered to 6 % and 0 % of the cardiology and therapy department patients, respectively. Since there is no statistically significant difference in hard outcomes between original and generic clopidogrel (Zyllt), the latter could be recommended to ACS patients.

Conclusion. Non-STE ACS patients with high risk should be referred to specialised cardiology hospitals, where invasive diagnostic and treatment (percutaneous coronary intervention) could be performed. High effectiveness and good safety profile should improve Zyllt treatment compliance in most patients after ACS and/or revascularization.

Key words: Acute coronary syndrome without ST segment elevation, clopidogrel, Zyllt.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности как в Европе [8,17], так и в России [5,6]. Согласно регистрам острых коронарных синдромов (ОКС) в последние годы увеличилась частота ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) в сравнении с ОКС с подъемом сегмента ST [10,12,13]. В Рекомендациях ВНОК [5] неоднократно подчеркивается, что диагностика и стратегия лечения больных в целом определяются, исходя из возможностей лечебного учреждения. Существует проблема возможности применения этих рекомендаций в условиях реальной практики российского здравоохранения, основной особенностью которой является то, что большую часть пациентов с ОКСбпСТ госпитализируют в терапевтические отделения многопрофильных стационаров [6]. Профилактика тромботических осложнений у больных с ОКСбпСТ невозможна без проведения обследования и лечения в полном объеме в соответствии с Национальными рекомендациями [5]. Был выполнен сравнительный анализ диагностических и лечебных мероприятий, а также эффективности лечения по частоте неблагоприятных коронарных событий (НКС) на этапе госпитализации, через 1 год и через 5 лет наблюдения у больных с ОКСбпСТ, госпитализированных в терапевтическое (ТО) или специализированное кардиологическое отделение (КО). Подобные отечественные исследования по сравнительному анализу были проведены лишь в отношении «инвазивных» и «неинвазивных» кардиологических стационаров [6].

Цель работы – оценить в сравнительном аспекте лечебно-диагностические мероприятия и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) за время госпитализации, а также за годовой и пятилетний периоды наблюдения у больных с ОКСбпСТ, госпитализированных в порядке скорой медицинской помощи (СМП) в ТО многопрофильного стационара и в специализированное

КО в плане оптимизации оказания медицинской помощи указанной категории больных.

Материал и методы

Исследование было ретроспективным, историческим, когортным, путем сплошной выборки историй болезни согласно протоколу. Анализу подверглись 350 историй болезни больных с ОКСбпСТ, которые поступили в порядке СМП в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии СО РАМН, и 370 историй болезни больных с ОКСбпСТ, госпитализированных в ТО ММЛПУ «Городская больница №1». Сведения о конечных точках через 1 год, 5 лет с момента начала наблюдения были взяты из амбулаторных карт и выписных справок пациентов. Данные по отдаленной летальности были предоставлены областным Управлением статистики Администрации Томской области и ЗАГСА.

Клиническая характеристика больных с ОКСбпСТ в исследуемых группах (гр.) представлена в таблице 1. При анализе историй болезней у всех пациентов учитывались демографические показатели – пол, возраст; анамнестические данные – стаж ишемической болезни сердца (ИБС), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ); факторы риска (ФР) ИБС: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), отягощенная наследственность, гиперхолестеринемия (ГХС) – общий холестерин (ОХС) < 4,5 ммоль/л, курение. Анализировали диагнозы при поступлении и при выписке; сроки госпитализации; особенности лечения; наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушений ритма сердца (НРС), операций реvascularизации, ЭКГ-критериев нестабильности коронарного кровотока; показатели периферической крови; биохимические параметры; маркеры некроза миокарда; показатели плазменного гемостаза; данные инструментальных методов обследования.

Была изучена частота следующих конечных точек: рецидивов стенокардии (РС); смерти; Q-ИМ; реvascularизации посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (КШ) на госпитальном этапе, а также через 1 год и 5 лет наблюдения. Комбинированная конечная точка включала сочетание любых из выше перечисленных состояний. Рецидив стенокардии определяли как возобновление более в грудной клетке, потребовавшее назна-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОКСбпСТ кардиологического и терапевтического отделений ($\bar{X} \pm m, p$)

Критерии	Больные КО, n=350	Больные ТО, n=370	p
Возраст, годы	61,8±1,7	71,2±2,3	0,1163
Пол: м/ж, n (%)	288 (82)/62 (18)	264 (71)/106 (29)	0,866/0,864
Длительность ИБС, годы	4,2±0,5	5,6±0,8	0,0847
ИМ в анамнезе, n (%)	109 (31)	181 (49)	0,0638
ХСН, n (%)	109 (34)	241 (65)	0,0524
ФК ХСН (по NYHA)	2,3	2	0,9712
НС при поступлении, n (%)	182 (52)	315 (85)	0,0485
ИМ БПСТ, n (%)	168 (48)	55 (15)	0,0436
АГ, n (%)	308 (88)	329 (89)	0,8901
СД, n (%)	53 (15)	52 (14)	0,9762
Отягощенная наследственность, n (%)	224 (64)	248 (67)	0,8542
ГХС, n (%)	256 (73)	204 (55)	0,0648
Курение, n (%)	193 (55)	281 (76)	0,0561
ЧКВ, КШ в анамнезе, n (%)	193 (55)	3 (0,8)	0,00561
Время от начала приступа до поступления < 48 часов, n (%)	350 (100)	52 (14)	
Прогрессирующая стенокардия в предшествующие 7 сут., n (%)	0	289 (78)	
Прогрессирующая стенокардия в предшествующие 28-30 сут., n (%)	0	29(8)	
Койко/день	20	16	

Таблица 2

Сопоставление по клинической характеристике больных ОКСбпСТ кардиологического, терапевтического отделений с данными регистров ОКС

Критерии	КО (собств. данные)	ТО (собств. данные)	Росс. регистр I	Росс. регистр II	РЕКОРД	GRACE	3 Европ. регистр
Набор больных, г.г.	2002-2007	2002-2007	2000-2001	2003	2007-2008	1999-2000	2006-2008
Число больных, n	350	370	1394	609	796	7290	6416
Возраст, годы	61,8	71,2	64,4	62,7	69	66	69
Мужчины, %	82	71	56	60	60	63	68
Длительность набл., сут.	20	16	16	17	12,4	5,5	6
ХСН, %	34	65	21	26	32	12	10
АГ, %	88	89	81	83	85	67	69
СД, %	15	14	14	18	18	24	30
МИ в анамнезе, %	9	11	11	9	11	6	7

чения внутривенной (в/в) инфузии нитратов или возобновления введения гепарина. Смерть определяли как смерть от коронарной причины. Q-ИМ – появление новых зубцов Q на стандартной ЭКГ или в дополнительных отведениях, или повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), МВ-КФК в > 2 раза выше нормы. Любая реваскуляризация за 5-летний период наблюдения рассматривалась как конечная точка.

Клиническое течение ОКС оценивали по данным общепринятых физикального, рентгенологического, электро- (ЭКГ), эхокардиографического (ЭхоКГ) и лабораторных методов обследования.

При анализе лечения было выявлено, что клопидогрел не был назначен ни одному из пациентов с ОКСбпСТ, лечившихся в ТО, т.к. препарат не был закуплен из-за его высокой стоимости. Поэтому было проведено по инициативе авторов пилотное исследование по сравнению терапевтической эффективности и безопасности оригинального клопидогрела и его генерика Зилта (КРКА, Словения) у больных с ОКСбпСТ [3]. В рандомизированное, про-

спективное, сравнительное исследование были включены 160 больных с ОКСбпСТ. Всем больным проводилось в/в болюсное введение 5000 ЕД нефракционированного гепарина (НФГ) с последующей в/в инфузией гепарина в течение 2-8 сут. под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Пациенты всех лечебных гр. получали комбинированный препарат – ацетилсалициловая кислота (АСК)+магния гидроксид в дозе 300 мг при поступлении, а затем по 75 мг/сут. Больные были рандомизированы на 2 лечебные гр. методом случайной выборки (“метод конвертов”): больные I гр. получали дополнительно к комбинированному препарату (АСК+магния гидроксид) оригинальный клопидогрел, больные II гр. – Зилт. Оба препарата клопидогрела были назначены в нагрузочной дозе 300 мг с последующим долговременным приемом 75 мг/сут. Была проанализирована частота конечных точек (см. выше): РС; смерти; Q-ИМ; реваскуляризации посредством ЧКВ или КШ на 8, 15, 30 и 150 сут. наблюдения. Вторичным критерием оценки являлась безопасность лечения. Основными при-

Таблица 3

Сопоставление НКС на госпитальном этапе у больных ОКСбпСТ кардиологического, терапевтического отделений с данными регистров ОКС

Критерии	КО (собств. данные)	ТО (собств. данные)	Росс. регистр I	Росс. регистр II	РЕКОРД	GRACE	3 Европ. регистр
Смерть, %	4,0	9,0	3,8	0,5	2,7	4,2	2,8
Q-ИМ, %	5,0	10,0	16,5	9,7	10,4	1,7	8

Таблица 4

Сопоставление степени обследования больных ОКСбпСТ (%)

Критерии	КО (собств. данные)	ТО (собств. данные)	Росс. регистр I	Росс. регистр II	РЕКОРД	GRACE	3 Европ. регистр
ЭКГ	100	100	100	100	100	100	100
КФК	99,7	31,9	53,9	61,1	34,6	1,7	8
МВ КФК	99,7	0	21,1	28,2	34,6		
Тропонин Т	76,3	0	3	12,1	27		
АЧТВ	100	25,1					
КВГ	54,5	0	1,8	5,5	24	45,3	63
ЭхоКГ	100	30	65,5	73,7			
ВЭМ	96	10	13,9	18,3			
ХМ ЭКГ	52,6	10					
ЧКВ	6	0	0,6	1,8	11,4	28,2	37,7

знаками этого критерия были большое и малое кровотечение, тромбоцитопения (тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$), аллергические реакции. Кровотечение классифицировали как большое, если оно приводило к падению гемоглобина (Hb) ≥ 40 г/л, требовало гемотрансфузии, являлось интракраниальным, или кровотечением, повлекшим смерть, или прекращение исследуемого лечения. Малые кровотечения определяли, как гематомы с диаметром > 5 см.

При статистической обработке использовали программу «SAS 8». Для проверки на нормальность применяли критерий Вилсона. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения и были независимыми, для определения достоверности различий использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. Для сравнения нескольких гр. с одной контрольной гр. применяли критерий Даннета. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$. Данные представлены в виде «среднее \pm ошибка среднего».

Результаты и обсуждение

Гр. больных с ОКСбпСТ в ТО и КО по основным клинично-демографическим показателям, наличию ФР ИБС были сопоставимы между собой (таблица 1) и с таковыми в отечественных и национальных регистрах (таблица 2). В ТО чаще госпитализировали пациентов более пожилого возраста и с сопутствующей ХСН, но различия были статистически незначимыми. В КО были госпитализированы статистически достоверно чаще пациенты с диагнозом при поступлении ИМбпСТ, имевших в анамнезе операции реваскуляризации, что позволило предположить, что больные в КО имели более неблагоприятный прогноз (таблица 1).

Выбор рациональной стратегии лечения определяется правильной оценкой риска развития НКС. Полнота обследования больных с ОКСбпСТ при поступлении и за время госпитализации в КО и ТО

различалась в зависимости от отдельных показателей, методов и возможностей стационаров в плане их оснащённости (таблица 4). В соответствии с рекомендациями ВНОК [5] в процессе лечения гепаринами должен проводиться лабораторный мониторинг АЧТВ, а также ежедневный контроль Hb, гематокрита (Ht), количества тромбоцитов. Если в КО большинству больных определялись тромбоциты и Ht – 96% и 86%, соответственно, то в ТО эти показатели определялись у 15% и 17% пациентов, соответственно. Лабораторный мониторинг АЧТВ был проведен у всех пациентов, леченных НФГ в КО. Контроль гепаринотерапии в ТО был проведен лишь у 25,1% больных (таблица 4), причем АЧТВ было определено однократно за период гепаринотерапии, что свидетельствовало, таким образом, об отсутствии лабораторного мониторинга гепаринотерапии. В ТО больным не были определены сердечные тропонины (сТр), МВ КФК; у 31,9% больных через 1-2 сут. после поступления была оценена только общая КФК! Практически всем больным (94,1% и 95,9%) были определены трансаминазы, которые, ввиду их крайней неспецифичности, давно потеряли диагностическую ценность как маркеры некроза миокарда, в то время как в КО всем больным были определены МВ КФК в сочетании с общей КФК и большинству пациентов (76,3%) – Тр (Тр Т, Тр I). Такое обследование на маркеры некроза миокарда по объему значительно превышает данные, указанные в Российских регистрах (таблица 4). Вероятно, более точная оценка степени коронарного риска, позволяющая корректировать тактику лечения, способствовала значительному снижению частоты комбинации исходов (32%), госпитальной летальности (4%), частоты развития Q-ИМ (5%) и РС (17%) среди больных с ОКСбпСТ в

КО (рисунок 1). Высокие летальность (9%), частота Q-ИМ (10%) среди больных ТО (таблица 3) по сравнению с данными КО и регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events Project) могут быть связаны с недостаточной оценкой степени риска, которую определяли практически только на основании жалоб, анамнеза и регистрации ЭКГ. Согласно рекомендациям ВНОК [5] пациентам высокого риска необходимо проводить коронарорентрикулографию (КВГ) для определения дальнейшей тактики лечения. Многопрофильный стационар, в котором наблюдаемая гр. больных с ОКСбпСТ лечилась в ТО, не имел ангиографических и кардиохирургических отделений, в связи с чем больные высокого риска были недообследованы, и им, соответственно, не могли быть выполнены инвазивные обследования и лечение (таблица 4). Большинство специализированных КО в г. Томске находятся в таком же положении в отношении инвазивной стратегии диагностики и лечения. КО, где лечилась вторая исследуемая гр. больных с ОКСбпСТ, находилось на базе НИИ кардиологии СО РАМН с функционирующими ангиографической и кардиохирургической службами, поэтому КВГ была проведена всем пациентам (54,5%) высокого коронарного риска (таблица 4). Тем не менее, ЧКВ выполнено только в 6% случаев. Но если учесть, что этому проценту соответствует 21 больной КО, а в ТО на госпитальном этапе умерли 33 больных, то можно предположить, что большая часть из последней гр. больных могла бы быть спасена при наличии возможности проведения вмешательств по реваскуляризации миокарда. Частота выполнения КВГ в КО (54,5%) соответствует уровню Европейских регистров: 45,3% в регистре GRACE и 63% в регистре Европейского общества кардиологов, и значительно выше (в 2-10 раз) по сравнению с данными Российских регистров: 1,8% больных в Российском регистре I; 5,5% – в Российском регистре II; в РЕКОРДе (Российском регистре острых коронарных синдромов) – 24%. Последний факт объясняется, вероятно, тем, что в Российские регистры были включены пациенты из многих стационаров, владеющих инвазивными методами и не владеющих. ЭхоКГ повышает возможности прогнозирования и выбора тактики лечения у больных с ОКСбпСТ. В ТО ЭхоКГ была выполнена в 3 раза реже, чем в КО (таблица 4).

Результаты нагрузочных тестов позволяют прогнозировать риск развития НКС в дальнейшем течении коронарной болезни сердца (КБС). Известно, что при низкой толерантности к физической нагрузке (ТФН) необходимо проведение КВГ с определением дальнейшей тактики лечения [16]. Нагрузочные пробы не всегда выполнимы из-за ограниченных возможностей пациентов по физическим данным. Тем не менее, почти всем больным с ОКСбпСТ (96%) КО была проведена велоэргометрия (ВЭМ) после стабилизации состояния пациентов (отсутствие РС в течение 48 ч) и перед выпиской, тогда как в ТО ВЭМ была

выполнена лишь 10% больных с ОКСбпСТ. Примерно такая же часть больных прошла нагрузочный тест перед выпиской по данным Российских регистров (таблица 4).

Диагностика и лечение больных ОКСбпСТ – два взаимосвязанных звена, правильное выполнение которых в комплексе может способствовать снижению летальности и частоты других неблагоприятных исходов ОКСбпСТ. Так как в основе возникновения ОКС лежит повреждение (эрозия, разрыв) атеросклеротической бляшки, осложненное внутрикоронарным тромбозом и вазоспазмом, патогенетической терапией служит противотромботическое лечение, включающее двойную антитромбоцитарную терапию (АТТ) и гепарины. Подробный анализ назначения противотромботического лечения будет представлен в следующем сообщении.

К концу первого года наблюдения после госпитализации по поводу ОКСбпСТ выросла частота НКС, возникновения Q-ИМ в обеих гр. (рисунок 1). Однако среди больных ТО Q-ИМ развился достоверно чаще – у 54 (16%) больных по сравнению с больными КО – у 26 (8%) больных ($p=0,0002$). В гр. больных КО у 161 (49%) были выявлены эпизоды РС, авгр. больных ТО – у 214 (63%). Реваскуляризация миокарда была выполнена у 33 (10%) больных КО. В гр. пациентов ТО реваскуляризация не проводилась. Летальные исходы чаще наблюдались среди больных ТО – 41 (12%) больной, тогда, как среди больных КО за первый год умерли 23 (7%) больных. В целом уровень комбинированного критерия оценки к концу первого года составил в гр. КО 74%, а в гр. больных ТО – 91%. Различие было статистически достоверным ($p=0,033$).

Через 5 лет наблюдения в исследованных гр. частота НКС возросла в обеих гр. больных, но в большей степени в гр. больных, лечившихся в ТО ($p=0,0073$); частота летальных исходов составила 152 (50%) случая в гр. пациентов КО и 162 (51%) случая в гр. больных ТО (рисунок 1). Развитие Q-ИМ отмечалось чаще в гр. ТО: у 95 (30%) больных по сравнению с гр. больных КО – 40 (13%). Статистически значимые различия по частоте возникновения РС в обеих гр. отсутствовали: 14% в гр. больных ТО и 15% в гр. больных КО.

Следует акцентировать внимание, что частота назначения двойной АТТ (аспирин+клопидогрел) пациентам с ОКСбпСТ в КО составила 6%, а в ТО – 0%, т.е. клопидогрел не был назначен ни одному пациенту, что было связано с отсутствием препарата в стационаре. В соответствии с рекомендациями экспертов ESC, ACC/АНА, ВНОК [5,7,8] всем пациентам с ОКС рекомендуется немедленное (уже на амбулаторном этапе!) назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг с последующим долгосрочным приемом 75 мг/сут. Длительность приема клопидогрела должна составлять 12 мес. У пациентов, которым планируется проведение ЧКВ,

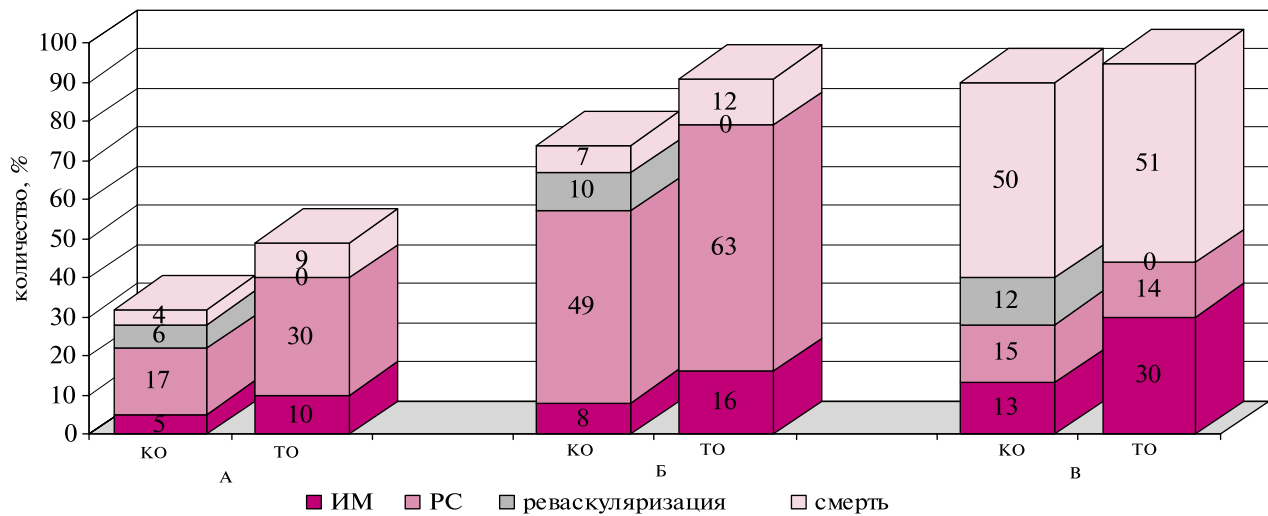


Рис. 1 Сравнительная характеристика исходов ИБС у пациентов, поступивших с ОКСбпСТ в КО и ТО: А – на этапе госпитализации; Б – через 1 год после госпитализации пациентов; В – спустя 5 лет после госпитализации.

для достижения более быстрого подавления тромбоцитарной активности доза клопидогрела должна составить 600 мг. В регистре ОКС РЕКОРД частота назначения клопидогрела в стационарах с наличием инвазивных подразделений составляет 46,9%, при их отсутствии – 11,1% [6]. В связи с невыполнением Национальных рекомендаций по лечению ОКС и низкой частотой назначения двойной АТТ частота НКС превышает таковую в европейских регистрах. При сравнении частоты НКС на госпитальном этапе у пациентов, поступивших в стационары с инвазивными подразделениями г. Томска с диагнозом ОКСбпСТ, с данными регистра GRACE было выявлено, что частота смертельных исходов составила 9,0%, частота Q-ИМ – 10%, в то время как в регистре GRACE – 4,2% и 1,7% соответственно (таблица 3) [13]. Неназначение клопидогрела в российских стационарах связано с отсутствием этого препарата в отделениях из-за высокой стоимости оригинального клопидогрела. С целью снижения стоимости длительной терапии следует помнить о возможности использования менее дорогих непатентованных генерических препаратов [11]. В мета-анализе исследований по эффективности и безопасности оригинальных препаратов и генериков клопидогрела отсутствовали статистически значимые различия по эффективности и безопасности оригинального клопидогрела и его генерика [15].

Второй этап настоящей работы – проведенное пилотного исследования по сравнению терапевтической эффективности и безопасности оригинального клопидогрела и его генерика Зилта у больных с ОКСбпСТ [3]. Лечебные гр. статистически значимо не различались по клинико-демографическим характеристикам: возрасту, полу, диагнозу, изменениям на ЭКГ, ФР, предшествующим коронарным событиям.

В течение первых 8 сут. исследования летальные исходы отсутствовали во всех гр. В I гр. Q-ИМ развился у 4 (4%) пациентов, во II гр. – у 3 (5%) больных. РС в первые 8 сут. были зарегистрированы у 10 (10%) пациентов I гр., у 3 (5%) больных из II гр. Потребность в прямой реvascularизации статистически значимо не различалась и была отмечена у 2 (2%) пациентов I гр., 3 (5%) пациентов II гр. Частота комбинированной конечной точки составила 16% и 15% для I и II гр., соответственно. По частоте возникновения неблагоприятных исходов в обеих гр. в первые 8 сут. лечения достоверных различий не выявлено (рисунок 2).

Случаев смерти не было ни в одной из исследуемых гр. в течение 15 сут. исследования. По частоте развития Q-ИМ, эпизодов РС, потребности проведения прямой реvascularизации миокарда, а также по частоте комбинации исходов к 15 сут. достоверные различия отсутствовали.

К 30 сут. в исследуемых гр., по-прежнему, не было ни одного летального исхода. Частота развития Q-ИМ к 30 сут. по гр. не изменилась. РС отмечены у 20 (20%) пациентов I гр., 9 (15%) из II гр. Реvascularизация была предпринята у 6 (6%) больных I гр. и у 3 (5%) во II гр. Частота комбинированного критерия оценки к 30 сут. в I гр. составила 30%, во II гр. – 25%, что статистически значимо не различалось.

К 150 сут. от рандомизации по разным причинам (например, переезд) из исследования выбыли 4 пациента, все пациенты были из I гр. В дальнейшем наблюдались 156 пациентов, что составило 97,5% от исходного числа; это свидетельствует о том, что выборка была репрезентативной. В I гр. к 150 сут. зарегистрированы 2 (2%) случая летального исхода, во II гр. не было смертей, таким образом, достоверные различия по уровню летальности отсутствовали. Следует отметить, что причиной

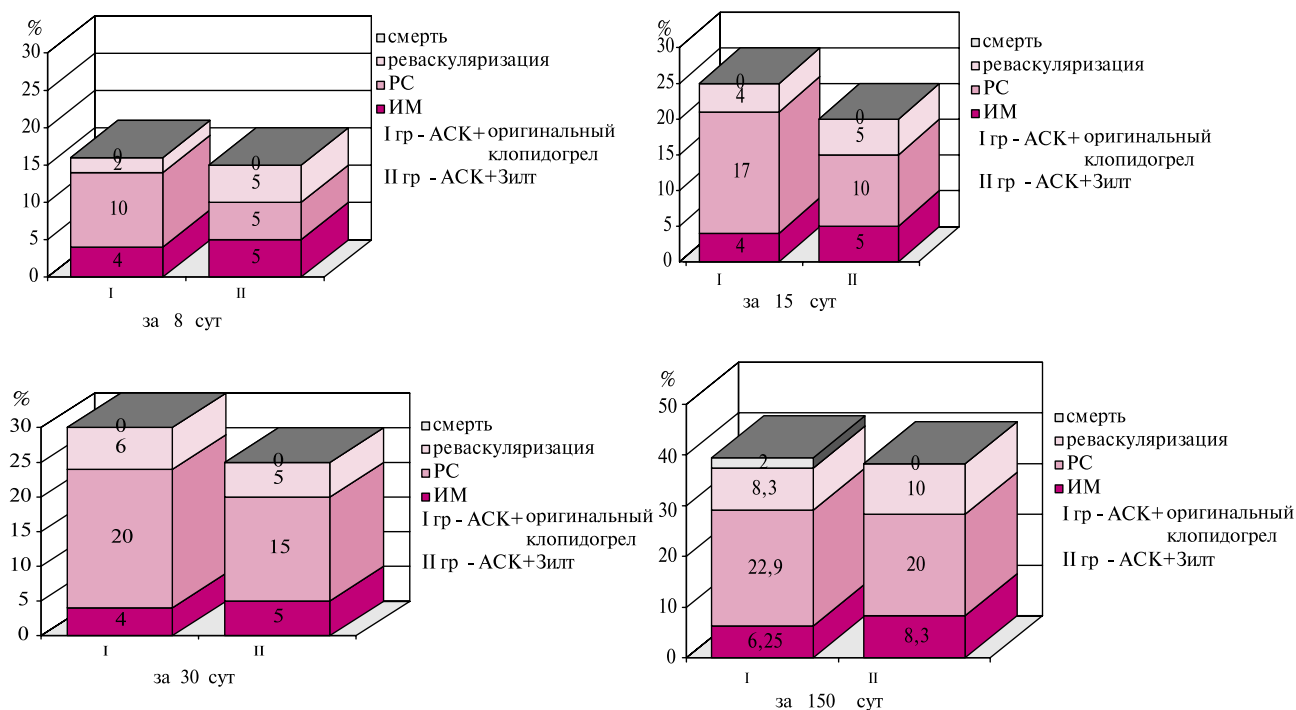


Рис. 2 Частота неблагоприятных событий в гр. лечения оригинальным клопидогрелом и Зилтом.

всех случаев смерти в I гр. было развитие повторных ИМ. Частота возникновения Q-ИМ составила 6,25% в I гр., 8,3% во II гр. Однако эти различия были статистически незначимы. Возникновение PC в I гр. отмечено у 22 (22,9%) пациентов, у 12 (20%) во II гр. Частота операций реваскуляризации составила: 8 (8,3%) в I гр., 6 (10%) во II гр., различия оказались недостоверны. Частота комбинированного критерия оценки к 150 сут. составила 39,9% в I гр., что статистически значимо не отличалось от частоты комбинированного критерия во II гр. - 38,3%.

Таким образом, за время наблюдения за больными не было выявлено достоверных различий по частоте развития НКС в исследованных гр. на 8, 15, 30 и 150 сут. после рандомизации (рисунок 2). Это свидетельствует о терапевтической эквивалентности Зилта и оригинального клопидогрела [3]. Что касается безопасности АТТ: больших кровотечений не было, по частоте малых кровотечений: 19,8% у больных I гр. и 14,3% у больных II гр. лечебные гр. различия оставались недостоверными. Тромбоцитопений не наблюдали.

Особое внимание уделяется приверженности антиагрегантной терапии у больных, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации (ЧКВ и КШ) в связи с повышенным риском развития тромбозов при прекращении приема комбинированной дезагрегантной терапии [1-4,7-9,14]. Высокая эффективность и безопасность, а также доступная стоимость Зилта, несомненно, обеспечат лучшую приверженность лечению большего количества

пациентов, перенесших ОКС, операции реваскуляризации.

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике часть пациентов с ОКСбпСТ госпитализируется в ТО многопрофильных стационаров. Ограниченность возможностей терапевтического стационара не позволяет выполнить объем проводимого обследования и лечения в соответствии с современными требованиями, указанными в национальных рекомендациях ВНОК по лечению ОКСбпСТ, следствием чего служит более высокая частота неблагоприятных исходов на всех этапах наблюдения. Необходимо создавать условия (организационные, транспортные и другие) для возможности перевода больных ОКСбпСТ высокого риска в специализированные кардиологические стационары, оснащенные службами по инвазивной диагностике и лечению с целью проведения им ЧКВ. С целью понижения частоты неблагоприятных ССО должна быть назначена двойная АТТ. Клопидогрел, в частности Зилт, следует назначать при первом контакте с медиками и длительно (не < 12 мес. после ОКС). Не были обнаружены статистически значимые различия по терапевтической эффективности (влиянию на твердые конечные точки) между оригинальным клопидогрелом и его генериком Зилтом. Высокая эффективность и безопасность, а также доступная стоимость Зилта, несомненно, обеспечат лучшую приверженность лечению большего количества пациентов, перенесших ОКС, а также операции реваскуляризации.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед 2001; 296 с.
2. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А. Оптимизация лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиоваск тер профил 2009; 7: 49-58.
3. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Актуал вопр бол серд сосуд 2009; 4(4): 4-9.
4. Попонина Т.М. Патогенетические аспекты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Сибир мед ж 2003; 1-2: 77-83.
5. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2006; 8(5): 1-29.
6. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Лечение больных острым коронарным синдромом с подъемом ST в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения чрескожных коронарных вмешательств (данные регистра «РЕКОРД»). Атеротромбоз 2009; 1(2): 120-2.
7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Guideline Revision. JACC 2007; 50(7): e1-15.
8. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
9. Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, et al. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. JACC 2002; 39(5): 811-7.
10. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). Heart 2004; 90: 1004-9.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289 (19): 2560-72.
12. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004; 291: 2727-33.
13. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23: 1177-89.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 1329-39.
15. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2008; 300(21): 2514-26.
16. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003; 91: 224-7.
17. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005; 26: 18-26.

Поступила 02/11-2010