АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ

**Резюме**

**Цель:** оценить динамику функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне проведения антиагрегантной терапии, включающей как брендированные, так и дженерические препараты, у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСПST) в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное исследование, включавшее пациентов с ОКСПST, стратифицированных в зависимости от варианта проводимой в стационаре антиагрегантной терапии (сочетание оригинальных и / или дженерических препаратов). В качестве конечной точки использована суррогатная – функциональная активность тромбоцитов (ФАТ), определявшаяся методом импедансной и люминесцентной агрегатометрии в первые и на седьмые сутки с момента манифестации ОКСПST.

**Результаты.** На момент включения в исследование пациенты были сопоставимы по параметрам ФАТ. На фоне двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) к седьмым суткам течения ОКСПST достигнуто статистически значимое различие по всем параметрам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от варианта проводимой антиагрегантной терапии. Выявлены различия динамики параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от варианта ДАТ, включавшей в себя оригинальный препарат или дженерик.

**Заключение.** У больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST степень подавления агрегационной активности тромбоцитов значимо различается в зависимости от варианта проведения антиагрегантной терапии. Использование брендированных и генерических форм одного и того же антиагреганта в одной и той же схеме сопровождается различной степенью и динамикой подавления агрегационной активности тромбоцитов.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, антиагрегантная терапия, функциональная активность тромбоцитов, дженерик, оригинальный лекарственный препарат

**Перечень сокращений**

ААП – антиагрегантный препарат(ы)

ААТ – антиагрегатная (антитромбоцитарная) терапия

АД – артериальное давление

АСК – ацетилсалициловая кислота

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов

ДАТ – «двойная» антитромбоцитарная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМПST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы миокарда

МНО – международное нормализованное отношение

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСПST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ФАТ – функциональная активность тромбоцитов

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

**Введение**

Подавление агрегационной активности тромбоцитов при помощи антиагрегантных (антитромбоцитарных) препаратов (ААП) является строго обязательным компонентом лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС) независимо от выбранной терапевтической стратегии [1, 2]. При этом в условиях реальной клинической практики кардиолог сталкивается с проблемой обоснованного выбора конкретного ААП из огромного количества доступных.

С 1992 г. основную часть зарегистрированных в Российской Федерации лекарств составляют так называемые дженерики (генерики, воспроизведённые препараты), продукт ресинтеза инновационного (оригинального, брендированного) лекарственного препарата. Дженерики производятся в странах с различными уровнями экономического и технологического развития, а также государственного контроля фармпроизводства: от Бангладеш до США и Германии [3, 4]. Как правило их стоимость меньше, чем оригинального препарата, что зачастую приводит к замене оригинального лекарственного препарата дженериком в процессе лечения [5].

Учитывая различия в технологии производства, правомерным представляется вопрос об клинической (терапевтической) эквивалентности дженерика и оригинала [3, 4, 6, 7], который невозможно разрешить без специально организованных исследований [3, 6].

До настоящего времени многоцентровых проспективных исследований клинической эффективности дженериков мало. В систематизированном обзоре и мета-анализе L. Manzoli и соавторов, большинство сравнительных исследований дженериков и оригинальных кардиоваскулярных препаратов проводилось с участием практически здоровых добровольцев [8], полученные таким образом результаты трудно экспонировать на больных, особенно ОКС. Среди исследований с включением больных кардиологического профиля преобладают включавшие пациентов с хроническими формами ИБС. Так, например, по данным многоцентрового открытого рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН, включавшего 120 пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца из разных регионов России, был сделан вывод, что использование дженериков может обеспечить такую же эффективность и качество терапии, как и назначение оригинальных препаратов [9].

Однако, в ряде публикаций приводятся данные, которые заставляют с известной долей осторожности относиться к подобным утверждениям. Так, описаны различия фармакодинамики разных солей клопидогрела, большая частота высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне применения дженерика по сравнению с оригинальным препаратом [10], что, по мнению авторов, может служить причиной их разной клинической эффективности [11]. Применением дженерика клопидогрела может быть объяснено повышение частоты случаев тромбоза стентов, отмечавшееся J.C. Kovacic и др. [12]. V.V. Syvolap и соавторы описали статистически значимое снижение ФАТ в течение 2-х недель с момента замены дженерика на оригинальный препарат клопидогрела у больных после интракоронарного стентирования, что также можно расценить как свидетельство не полной эквивалентности дженериков и оригинальных препаратов в особых клинических ситуациях [13]. Описаны значительная вариабельность содержания как активного вещества, так и «примесей» в дженериках клопидогрела, отличия профиля растворимости оригинального клопидогрела и его дженериков, существенное различие физико-химических свойств дженеников и оригинального клопидогрела после 3-х месячного хранения в фабричной упаковке [14].

Из 17-ти исследований, посвященных ААП, только три выполнены с участием небольших (n = 45 …51) выборок больных ОКС, причём два из них спонсировались компанией-производителем дженерика [15-17].

Таким образом, доказательная база клинической эквивалентности оригинальных антиагрегантов и их дженериков скудна, особенно при ОКС, что обусловливает необходимость дальнейшего изучения фармакодинамики брендированных и дженерических антиагрегантных препаратов в условиях реальной клинической практики у больных с острым коронарным синдром.

Все вышесказанное определило **цель исследования**: оценить динамику ФАТ на фоне ААТ оригинальными (брендированными) и воспроизведёнными (дженериками) ААП у больных ОКС подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы**

***Дизайн исследования***. Проведено открытое проспективное исследование, в которое были включены пациенты, последовательно поступавшие в отделение неотложной кардиологии специализированного кардиологического стационара за период с января 2013 по июнь 2015 гг. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации и Должной клинической практики (GCP). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: 1) ОКСПST на момент включения пациента в исследование, 2) изучение ФАТ минимум в двух точках (при поступлении и на 7-ой день с момента манифестации ОКС).

Больные с гематологической патологией (кроме анемии 1-ой и 2-ой степени тяжести) и онкологическими заболеваниями в исследование не включались.

Среди пациентов, соответствующих критериям включения, проводилась стратифицированная рандомизация в зависимости от проводимой ААТ, начатой в стационаре. Минимальное количество пациентов в страте было принято равным десяти. Более редко встречающиеся варианты проведения ААТ не анализировались. В качестве конечной точки выбрана суррогатная – ФАТ.

*Медикаментозная терапия, группы исследования*. Все препараты назначались лечащими врачами. Предварительный анализ ААТ, проводимой в сформированной выборке, выявил, что наиболее часто использовались препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК): «Ацетилсалициловая кислота» (НижФарм, далее – АСК1) в поддерживающей дозе 125 мг в сутки, «Кардиомагнил» (Никомед, далее – АСК2) в поддерживающей дозе 75 мг в сутки; клопидогрела: «Плавикс» (Санофи Винтроп Индустрия, далее клопидогрел 1), «Зилт» (ООО «КРКА-РУС», далее – клопидогрел 2) в поддерживающей дозе обоих - 75 мг в сутки и тикагрелора («Брилинта», AstraZeneca UK Ltd., далее тикагрелор) в поддерживающей дозе 90 мг 2 раза в сутки, а также комбинированный препарат «Коплавикс» (Санофи Винтроп Индустрия, 100 мг АКС + 75 мг клопидогрел, далее – клопидогрел 3) в поддерживающей дозе 1 таблетка в сутки. Все больные на догоспитальном этапе получали нагрузочную дозу АСК.

Сформированы следующие группы: 1 группа – монотерапия АСК 1; 2 группа – АСК 1 + клопидогрел 1, 3 группа – АСК 1 +клопидогрел 2, 4 группа – АСК 1 + тикагрелор, 5 группа – монотерапия тикагрелором, 6 группа – тикагрелор + клопидогрел 3, 7 группа – АСК 2 + тикагрелор и 8 группа – пациенты, у которых на фоне приема АСК 1 клопидогрел 1 или 2 был заменен на тикагрелор (8 группа) в течение первых двух-трех дней после манифестации ОКС (рис. 1). Используемые дозировки вышеперечисленных антиагрегантов соответствовали действующим на момент вовлечения пациента в исследование рекомендациям по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST [1, 3, 4].

Рис. 1. Распределение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, включенных в исследование по частоте использования основных комбинаций агрегантов

*Характеристика пациентов, включенных в исследование.* Общая выборка исследования составила 230 пациентов. Типичным пациентом сформированной выборки был мужчина пожилого возраста, страдавший стенокардией напряжения II или III функционального класса до момента включения в исследование на протяжении 5-ти и более лет (в среднем 6,8 (5,2; 8,1) года), гипертоник, не курящий. Клинические характеристики, гематологические и биохимические параметры пациентов в базовой точке представлены в таблице 1.

*Исследование функциональной активности тромбоцитов.* Исследование ФАТ проводилось методом импедансной и люминесцентной агрегатометрии (Chrono-Log 700, Chrono-Log Corporation, USA) в цельной крови с использованием АДФ (10 mM) и коллагена (2 mM) в качестве индукторов агрегации на первые и седьмые сутки с момента манифестации ОКСПST.

*Методы статистической обработки.* Статистический анализ проводился с использованием пакетов STATISTICA 7.0, StatSoftInc; EXCEL Microsoft Office профессиональный плюс 2010. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова. Средние значения количественных признаков представлены в виде медианы и квартильного разброса. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием критериев Краскел-Уоллиса, Вилкоксона и критерия знаков, а также критерия Манна-Уитни для количественных переменных и расчета критерия Хи квадрат для качественных. Порог статистической значимости (α) был принят равным 0,05.

**Результаты**

В первые сутки с момента манифестации ОКСПST в обследованной выборке в сравнении с референсными значениями выявлено существенное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Степень снижения агрегационной активности тромбоцитов была максимальной в группах пациентов, получавших в комплексе АТТ тикагрелор. Максимальная амплитуда агрегации (А max, Ом) в базовой точке достоверно не различалась у пациентов разных групп, равно как и параметры наклона кривой агрегации (Slope) и площади под кривой агрегации (AUC). Статистической достоверности достигали различия по времени задержки агрегации (Lag time) при поступлении больных в стационар (p = 0,043), при этом минимальным это время было у больных, получавших «тройную» АТТ (0 (0; 0) сек; группа 6 – клопидогрел 3 + тикагрелор), а максимальным – у больных на монотерапии АСК 1 (89 (0;404) сек). Исходно все пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по параметрам реакции высвобождения тромбоцитов (АДФ-индуцированная агрегация).

При сопоставлении параметров коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов выявлены минимальные значения А max в базовой точке у пациентов 4-ой группы (АСК 1 + тикагрелор), однако различия были статистически недостоверны (p=0,299). Также не выявлялось достоверных различий по параметрам Slope (p=0,306), Lag time (p= 0,088) и AUC (p=0,374) при импедансной агрегатометрии, также как и по параметрам реакции высвобождения тромбоцитов (коллаген-индуцированная агрегация) в первые сутки с момента манифестации ОКСПST.

Таким образом, исходно пациенты всех анализируемых групп были сопоставимы по основным параметрам ФАТ. Выявленное снижение агрегационной активности тромбоцитов в первые сутки ОКС может быть объяснено, использованием АСК в нагрузочной дозировке на догоспитальном этапе лечения.

К седьмым суткам ОКСПST выявлялось статистически значимое различие по всем параметрам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с различными схемами лечения (рис. 2). Минимальные значения А max были достигнуты во 2-ой, 4-ой и 7-ой группах, т.е. у пациентов, получавших АСК 1 в сочетании с клопидогрелом 1 или тикагрелором, а также АСК 2 и тикарелором, соответственно (p=0,042).

Рис. 2. Динамика максимальной амплитуды кривой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с ОКСПST

Параметр AUC был минимален во 2-ой и 7-ой группах (АСК 1 + клопидогрел 1 и АСК 2 + тикагрелор, соответственно, p = 0,011; рис. 3). Статистически значимых различий по параметрам коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов выявлено не было.

Рис. 3. Динамика площади под кривой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с ОКСПST

При сравнении параметров ФАТу пациентов с ОКСПST на седьмые сутки выявлены статистически значимые различия параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в группах 2 vs 3 (АСК 1 + клопидогрел 1 vs АКС 1 + клопидогрел 2). Значимых различий при сопоставлении параметров ФАТ больных, антиагрегантная терапия которых включала тикагрелор, выявлено не было (рис. 4).

Рис. 4. Сопоставление параметров ФАТ на седьмой день лечения у пациентов с ОКСПST, получавших оригинальные и брендированные антиагреганты (\* - p<0,05, & - p>0,05, # - p<0,05 при сравнении со всеми остальными группами)

Особый интерес вызвала группа пациентов, у которых в силу тех или иных причин клопидогрел был заменен на тикагрелор. В этой группе, как и в группе монотерапии АСК, к седьмым суткам с момента манифестации ОКСПST происходила активация АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, достигавшая степени статистической значимости в сравнении с остальными группами (рис. 2, 3).

**Обсуждение**

При анализе полученных данных обращает на себя внимание разнообразие схем ААТ, применявшихся на стационарном этапе лечения больных ОКСПST в условиях реальной клинических практики (рис. 1). Если выбор того или иного препарата клопидогрела можно объяснить с организационной точки зрения (назначено то, что было закуплено), то причина монотерапии АСК (22,2%), в том числе с учетом данных медицинской документации, осталась не вполне ясной. Интерес вызвал и тот факт, что тикагрелор был назначен в 5,2% как монотерапия. Вероятно, сказывается относительная новизна препарата для практических врачей и недостаточная на момент назначения лечения осведомлённость о том, что тикагрелор в качестве монотерапии у больных ОКС ни в одном из рандомизированных исследований не применялся, и подобное назначение считается необоснованным [18]. В пользу предположения, что практические врачи пока недостаточно хорошо информированы о современных принципах ААТ свидетельствует и то, что некоторым пациентам были назначены одновременно препараты клопидогрела и тикагрелора.

На наш взгляд, это заслуживает внимания Российского кардиологического общества, специалистов по неотложной кардиологии и клинических фармакологов в плане организации мероприятий (школ, семинаров), направленных на расширение информированности практических врачей о механизмах действия современных ААП и принципах проведения ААТ у кардиологических больных.

Выявленная в нашем исследовании «негативная» динамика параметров ФАТ на фоне монотерапии АСК с одной стороны лишний раз доказывает необходимость проведения ДАТ у больных с ОКСПST, а с другой стороны является подтверждением валидности полученных данных. Установленная активация агрегационной активности тромбоцитов в группе больных, у которых была произведена смена блокатора P2Y12 рецепторов тромбоцитов заостряет внимание на проблеме «лекарственного свитчинга» (смены препарата). Смена блокаторов P2Y12 рецепторов - потенциально опасная ситуация, требующая особо тщательного контроля. Описаны как развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) IV типа в результате тромбоза стента при переходе с тикагрелора на клопидогрел [19], так и повышение ФАТ и частоты случаев тромбоза стентов, ассоциированные с заменой оригинального препарата клопидогрела на дженерик [13, 14]. Таким образом, как собственные, так и литературные данные свидетельствуют о том, что смена ААП (например, клопидогрела на тикагрелор и наоборот, и даже одного препарата клопидогрела на другой), должна проводиться с учетом клинической ситуации, наличием показаний/противопоказаний к препаратам, тщательным взвешиванием рисков развития нежелательных явлений.

Важным итогом проведенного нами исследования можно считать выявление статистически значимых различий динамики ФАТ к 7-ым суткам с момента манифестации ОКСПST не только у пациентов с различными комбинациями ААП, но и при использовании оригинального и дженерического препарата в одной схеме ААТ.

В некоторых отечественных работах была подтверждена клиническая эквивалентность препаратов клопидогрела (клопидогрел 1 vs клопидогрел 2) в том числе у пациентов с ОКС [20, 21]. Однако, учитывая различия в клинической характеристике пациентов (ОКС без подъема ST vs ОКСПST, половозрастной состав включенных в исследование больных), дизайне исследования, а также в методах оценки ФАТ, собственные данные не противоречат результатам вышеприведенных работ. С другой стороны полученные нами результаты полностью согласуются с выводами работ, в которых эквивалентность некоторых дженериков клопидогрела оригинальному препарату доказать не удалось [13, 15, 16].

**Заключение**

При остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST степень подавления агрегационной активности тромбоцитов значимо различается в зависимости от схемы проведения антиагрегантной терапии. В независимом проспективном исследовании установлено, что использование брендированных и дженерических форм одного и того же антиагреганта сопровождается различной степенью и динамикой подавления агрегационной активности тромбоцитов.

**Список литературы**

1. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015; 36 (44): 3075-128.
2. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33(20):2569-619.
3. Belousov YuB Generics - myths and realities. Remedium 2003;(7-8):4-10 (Белоусов ЮБ. Дженерики — мифы и реалии. Ремедиум Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике 2003(7-8):4-10.),
4. Martsevich SY, Tolpygina SN Original drugs and their generics: a problem of choice. Arterial hypertension 2009;15(2):209-13 (Марцевич СЮ, Толпыгина СН. Оригинальные лекарственные препараты и их копии: Проблема выбора. Артериальная гипертензия 2009;15(2):209-13).
5. Guseva G.N., Pavlova T.V., Voronova I.L., Chohlunov S.M. Dual antiplatelet therapy in the real clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(5):500-504 (Гусева Г.Н., Павлова Т.В., Воронова И.Л., Хохлунов С.М. Двойная антитромбоцитарная терапия в реальной клинической практике Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):500-504).
6. Maksimov ML. Original Drugs vs Generic Drugs in Everyday Practice. Lechebnoe delo (General medicine). 2012(1):10-5 (Максимов МЛ. Выбор между оригиналом и генериком в повседневной практике. Лечебное дело 2012(1):10-5).
7. Khoseva EN, Morozova TE ТЕ. Economic strengths and weaknesses of generics in the system of medical provision of population in Russia and abroad. Good clinical practice 2013(2):63-6 (Хосева ЕН, Морозова ТЕ. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом. Качественная клиническая практика 2013(2):63-6).
8. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol 2015; Nov 30 (online before print).
9. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Ginzburg ML et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2012;8(2):179-84 (Марцевич С, Кутишенко НП, Гинзбург МЛ и др. Исследование КАРДИОКАНОН: Способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8(2):179-84).
10. Marcucci R, Paniccia R, Gori AM et al. Bioequivalence in the real world is a complex challenge: the case of clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2013;61(5):594-5.
11. Tsoumani ME, Ntalas IV, Goudevenos JA et al. Evaluating the bioequivalence of clopidogrel generic formulations. Curr Med Res Opin 2015;31(5):861-4.
12. Kovacic JC, Mehran R, Sweeny J et al. Clustering of acute and subacute stent thrombosis related to the introduction of generic clopidogrel. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014;19(2):201-8.
13. Syvolap VV, Franskavichene LV, Golukhova EZ, Serebruany VL. Switching from generic to brand clopidogrel in male patients after ST-elevated myocardial infarction. Cardiology 2014;129(2):103-5.
14. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. J Pharm Biomed Anal 2004;34(2):341-8.
15. Seo KW, Tahk SJ, Yang HM et al. Point-of-care measurements of platelet inhibition after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome: comparison of generic and branded clopidogrel bisulfate. Clin Ther. 2014;1;36(11):1588-94.
16. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA et al. Antiplatelet efficacy of long-term treatment with clopidogrel besylate in patients with a history of acute coronary syndrome: comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. Angiology 2012 Oct;63(7):547-51.
17. Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA et al. Effect of clopidogrel besylate on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Comparison with clopidogrel hydrogen sulfate. Expert Opin Pharmacother 2012;13(2):149-58.
18. Sabouret P, Rushton-Smith SK, Kerneis M et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. 2015;1(3):198-2049.
19. Bolduyeva S. A., Oblavatskii D. V., Samokhvalova M. V. Development of myocardial infarction after making changes in double antiaggregant therapy. Clinical observationС Emergency Cardiology 2014; 4: 16–20 (Болдуева С.А, Облавацкий Д. В., Самохвалова М. В. Развитие инфаркта миокарда после изменения характера двойной антиагрегантной терапии. Клиническое наблюдение Неотложная кардиология 2014; №4: 16–20).
20. Dankovtseva EN, Zateyshchikov DA The modern aspects of clopidogrel use. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2010;6(2):185-91 (Данковцева ЕН, Затейщиков ДА. Современные аспекты применения клопидогрела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6(2):185-91).
21. Poponina TM, Poponina YuS, Kapilevitch NA et al Modern approaches of trombotic complications prevention in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. Cardiovascular diseases 2009;(4):4-16 (Попонина ТМ, Попонина ЮС, Капилевич НА и др. Современные подходы к профилактике тромотичеcких осложнений у больных острым коронарным синдромом без подъема ST. Болезни сердца и сосудов 2009(4):4-16.).

.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОСК с подъемом сегмента ST, включенных в исследование

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа  Параметр | 1  n=51 | 2  n=42 | 3  n=31 | 4  n=21 | 5  n=12 | 6  n=10 | 7  n=49 | 8  n=14 | p level |
| Клинические параметры | | | | | | | | | |
| Возраст, годы | 64 (58; 75,0) | 57  (57; 63) | 62  (47; 77) | 65  (62; 77) | 60  (58; 71) | 70  (60; 73) | 58  (50; 64,5) | 60  (51; 68) | 0,221 |
| Мужской пол, n (%) | 31 (60,8) | 29 (69,0) | 18 (58,1) | 12 (57,1) | 8 (66,7) | 6 (60) | 34 (69,4) | 9 (64,3) | 0,167 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 49 (96,1) | 38 (90,4) | 28 (90,3) | 19 (90,5) | 9 (75) | 8 (80) | 36 (73,5) | 11 (78,6) | 0,105 |
| Курение, n (%) | 16 (31,4) | 11 (26,2) | 9 (29,0) | 5 (23,8) | 2 (16,6) | 1 (10) | 8 (16,3) | 2 (14,3) | 0,067 |
| Сахарный диабет 2-го типа, n (%) | 4 (7,8) | 1 (2,4) | 2 (6,5) | 0 | 1 (8,3) | 0 | 1 (2,0) | 0 | - |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 7 (13,7) | 2 (4,8) | 4 (12,9) | 1 (4,8) | 1 (8,3) | 1 (10) | 5 (10,2) | 1 (7,1) | - |
| ИМТ, кг/м2 | 27,3  (22,7; 30,5) | 29,6  (23,0; 30,2) | 27,6  (25,8; 29,5) | 25,2  (25,0; 28,2) | 29,8  (24,8; 30,5) | 25,5  (22,2; 28,1) | 28,4  (23,1; 31,6) | 25,0  (20,5; 27,1) | 0,829 |
| Скрининговые параметры свертывающей системы крови | | | | | | | | | |
| АЧТВ, сек | 26,2  (22,2; 27,7) | 28,4  (24,9; 39,7) | 26,6  (24,1; 29,1) | 26,9  (20,4; 31,5) | 29,5  (29,5; 29,5) | 29,7  (29,7; 29,7) | 26,4  (25,0;29,8) | 29,8  (26,8; 30,0) | 0,699 |
| МНО, у.е. | 0,86  (0,85; 1,24) | 1,06  (0,94; 1,18) | 1,16  (0,91; 1,56) | 1,26  (1,12; 1,61) | 0,98  (0,89; 1,19) | 1,00  (0,97; 1,15) | 1,03  (1,00; 1,29) | 1,00  (0,94;1,16) | 0,745 |
| Фибринолиз, мин | 11,5  (8,9; 12,8) | 10,5  (9,0; 12,0) | 9,0  (7,0; 12,0) | 9,5  (8,5;10,5 | 10,3  (8,9; 11,8) | 8,5  (7,9; 10,8) | 9,5  (8,5;10,5) | 9,0  (7,0; 12,0) | 0,421 |
| Фибриноген , г/л | 2,4  (1,8; 3,0) | 4,3  (4,2; 4,3) | 2,2  (2,0; 2,4) | 3,1  (2,4; 4,5) | 4,0  (3,4; 4,8) | 4,2  (3,2; 4,4) | 4,0 (3,8; 4,1) | 4,0  (4,0; 4,2) | 0,056 |
| Характеристика тромбоцитов | | | | | | | | | |
| Тромбоциты, \*109/л | 220  (141; 246) | 238  (233; 274) | 308  (298; 318) | 177  (137; 178) | 196  (186; 198) | 196  (184; 216) | 208  (193; 251) | 221  (185; 236) | 0,172 |
| Тромбокрит, \*10-3 | 137  (138; 157) | 154  (150; 195) | 148  (150; 199) | 130  (128; 141) | 138  (126; 208) | 159  (139; 189) | 149  (134; 208) | 152  (137; 169) | 0,836 |
| MPV, фл | 7,6  (6,4; 8,6) | 7,1  (6,6; 7,1) | 7,0  (6,5; 7,9) | 7,3  (6,1;7,8) | 7,1  (7,0; 7,3) | 7,4  (7,2; 8,4) | 7,5  (6,9; 8,3) | 7,1  (6,9; 7,4) | 0,587 |

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОСК с подъемом сегмента ST, включенных в исследование (продолжение)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа  Параметр | 1  n=51 | 2  n=42 | 3  n=31 | 4  n=21 | 5  n=12 | 6  n=10 | 7  n=49 | 8  n=14 | p level |
| Гематологические параметры | | | | | | | | | |
| Лейкоциты, \* 109/л | 10,9  (7,9; 13,2) | 11,7  (8,2; 11,8) | 11,0  (9,8; 12,2) | 8,7  (8,3; 12,9) | 7,3  (7,1; 9,3) | 10,3  (9,1; 15,3) | 10,2  (8,1; 11,6) | 7,2  (6,7; 11,4) | 0,554 |
| Эритроциты, \*1012/л | 4,52  (4,17; 5,08) | 4,89  (4,85; 5,40) | 4,51  (4,37; 5,01) | 4,51  (3,50; 5,09) | 4,31  (4,12; 5,14) | 4,41  (3,41; 5,26) | 4,82  (4,58; 5,17) | 4,55  (2,90; 5,21) | 0,557 |
| Гемоглобин, г/л | 127  (110; 148) | 142  (137; 153) | 118  (110; 127) | 133  (114; 137) | 127  (117; 136) | 130  (129; 140) | 145  (133; 155) | 151  (146; 154) | 0,176 |
| Гематокрит, % | 47  (39; 49) | 44  (39; 46) | 47  (40; 49) | 43  (31; 55) | 37  (35; 42) | 39  (37; 46) | 43  (37; 45) | 40  (39; 42) | 0,140 |
| Скрининговые биохимические параметры | | | | | | | | | |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,56  (4,68; 5,94) | 5,37  (4,21; 6,31) | 6,05  (3,55; 8,55) | 5,60  (4,91; 6,80) | 5,21  (4,97; 7,21) | 4,98  (3,89; 7,21) | 6,15  (4,21; 7,84) | 5,61  (4,25; 6,98) | 0,422 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,35  (0,94; 2,22) | 2,05  (0,86; 2,74) | 2,17  (1,36; 2,97) | 1,27  (0,85; 2,31) | 2,01  (0,98; 2,54) | 1,78  (1,24; 2,60) | 1,48  (1,06; 2,91) | 2,18  (0,84; 2,91) | 0,081 |
| Креатинин, мкмоль/л | 96,7  (70,5;105,3) | 111,0  (102,0; 114,0) | 104,5  (96,0; 113,0) | 89,0  (65,6; 108,0) | 93,0  (87,3; 101,5) | 80,0  (76,9; 91,5) | 94,5  (87,5;106,0) | 94,0  (71,0; 99,0) | 0,632 |
| Глюкоза, ммоль/л | 7,8  (6,5; 15,0) | 7,7  (5,9; 8,0) | 5,3  (5,1; 5,5) | 6,2  (5,7; 6,5) | 8,2  (8,2; 8,2) | 6,5  (6,5; 6,5) | 5,8(4,5;8,95) | 4,1(4;4,3) | 0,032 |

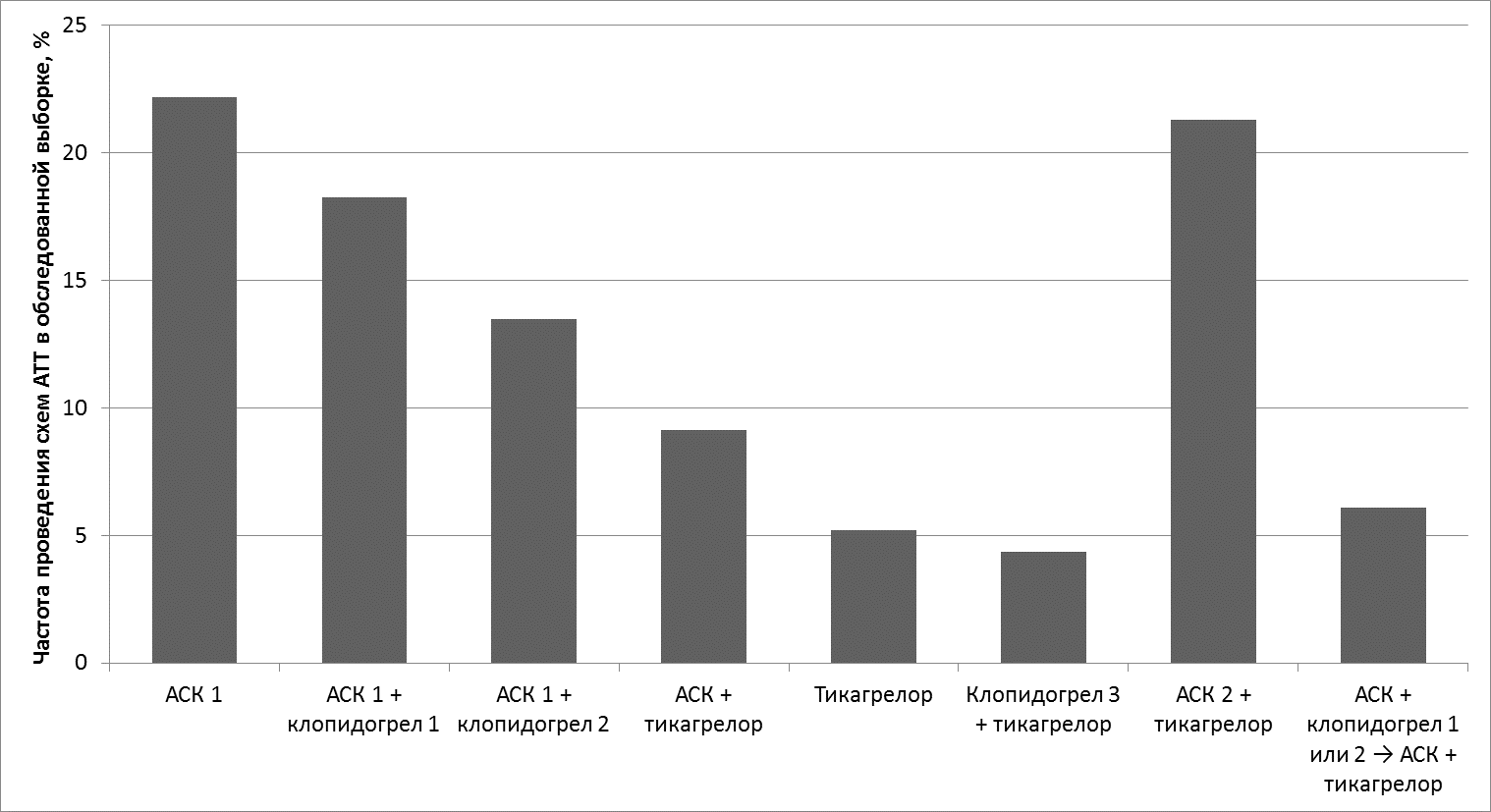


Рисунок 1. Распределение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, включенных в исследование по частоте использования основных комбинаций агрегантов

Рисунок 2. Динамика максимальной амплитуды кривой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с ОКСПST

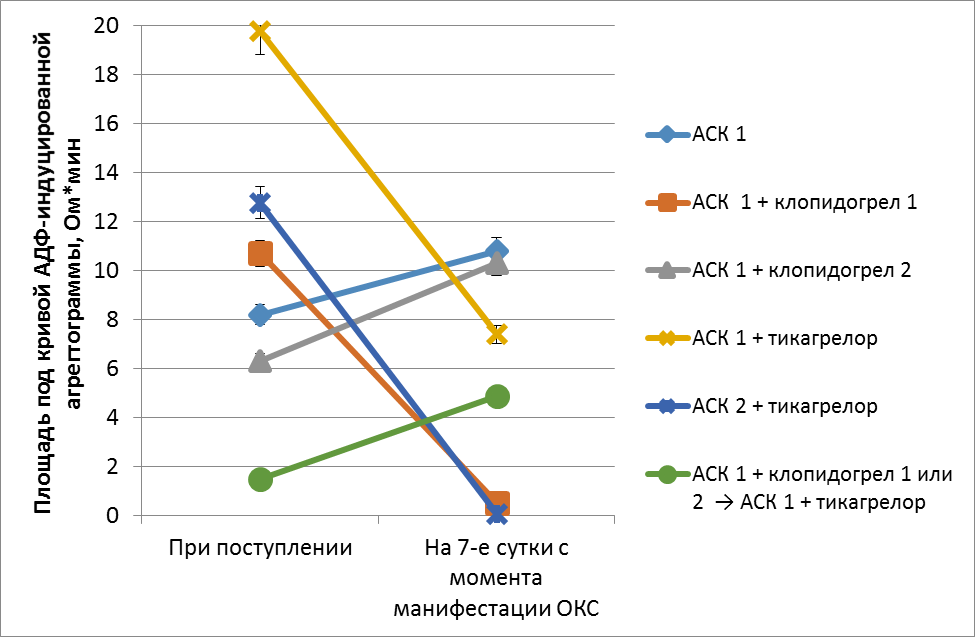


Рисунок 3. Динамика площади под кривой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с ОКСПST

#

&

&

&

\*

&

&

Рисунок 4. Сопоставление параметров ФАТ на седьмой день лечения у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получавших оригинальные и брендированные антиагреганты

Примечание к рисунку 3. \* - p<0.05, & - p>0.05, # - p<0.05 при сравнении со всеми остальными группами