



Проект АТЛАНТ: инициатива ВНОК по внедрению национальных рекомендаций для профилактики атеротромбоза

Профилактика атеротромбозов является одним из приоритетных направлений современной кардиологии. Снижение риска тромбообразования способно существенно улучшить жизненный прогноз у многих пациентов, например, перенесших операцию по стентированию коронарных артерий. Однако в реальной клинической практике тромбопрофилактика является достаточно сложной задачей, осуществление которой требует непрерывного контроля со стороны лечащего врача. Ситуация также осложняется высокой стоимостью оригинальных антиагрегантных препаратов.

Итак, врачи нуждаются в актуальных рекомендациях по профилактике атеротромбозов, а больные – в качественных доступных препаратах. В настоящее время при поддержке фармацевтической компании Dr. Reddy's проводится исследование АТЛАНТ (Антиагрегантная Терапия: клиническая эффективность и оценка приверженности пациентов, перенесших ОКС и коронаропластику со стентированием, к длительной Терапии), результаты которого должны стать важной составляющей доказательной базы для создания национальных рекомендаций по профилактике атеротромбозов. Кроме того, благодаря компании Dr. Reddy's на отечественном рынке появился препарат Плагрил (действующее вещество – клопидогрел), являющийся высококачественным дженериком Плавикса.

Обсуждению целей и задач исследования АТЛАНТ, а также различных аспектов использования Плагрила в клинической практике был посвящен сателлитный симпозиум «Проект АТЛАНТ: инициатива ВНОК по внедрению национальных рекомендаций для профилактики атеротромбоза», состоявшийся 12 октября 2011 г. в Москве в рамках Российского национального конгресса кардиологов.

Сателлитный симпозиум компании «Доктор Реддис Лабораторис Лтд»

Значение клинических рекомендаций для реальной практики

Как отметил в начале своего выступления президент Всероссийского научного общества кардиологов, академик РАМН, д.м.н., профессор Р.Г. ОГАНОВ, далеко не все практикующие врачи используют в повседневной работе клинические рекомендации, издаваемые профессиональными сообществами. Действительно, рекомендации – это не приказ Минздрава, «спускаемый сверху» и обязательный для исполнения. Положения, отраженные в этих руководствах, носят рекомендательный характер. Авторы рекомендаций, эксперты в той или иной отрасли медицины, ставят своей целью «помочь врачу и пациенту принять оптимальное решение относительно подхода к заботе о здоровье в специфических клинических условиях».

В рекомендациях должны быть представлены все существующие доказательства, касающиеся лечения определенной нозологии, что поможет врачу правильно оценить пользу и риск того или иного вида терапии. Очень важно, подчеркнул Рафаэль Гегамович, чтобы издаваемые руководства носили практический характер и действительно помогали улучшить качество оказываемой помощи. В частности, ведение пациентов в соответствии с рекомендациями должно помочь достичь следующих целей: улучшение исхода заболевания, повышение эффективности и уменьшение стоимости лечения. Кроме того, клинические рекомендации могут помочь руководителям ЛПУ в выборе препаратов и оборудования для клиники.

Руководства обычно разрабатываются и утверждаются профессиональными ассоциациями и содержат информацию по объемам медицинской помощи (пе-

речь необходимых в различных ситуациях мероприятий, кратность и частота вмешательств), алгоритмы, план и условия ведения больного, информацию о показаниях к назначению лечебных и диагностических мероприятий, схемы лекарственной терапии и т.д. Что касается организаторов здравоохранения, то на основании данных руководств они могут выработать более адекватные критерии оценки качества лечебно-диагностического процесса, своевременно скорректировать программы усовершенствования врачей, а также правильно просчитать объемы медицинской помощи, оказываемой в рамках Программы государственных гарантий.

Р.Г. Оганов подробно описал различия между руководствами и вводимыми в настоящее время стандартами медицинской помощи. Последние, хотя и содержат информацию о мерах, предпринимаемых в той или иной клинической ситуации, не описывают лечебный процесс, поскольку предназначены не для врачей, а для организаторов здравоохранения и экономистов, работающих в медицинской сфере. Иными словами, если руководства позволяют ответить на вопрос, как это лечить, то стандарты дают возможность определить стоимость того или иного вида лечения.

Говоря о клинических рекомендациях, профессор Р.Г. Оганов подчеркнул, что эти документы не имеют формальной юридической силы, однако они могут использоваться при решении вопросов о правильности назначения лечения (в том числе в суде) и определении степени ответственности врача в условиях, когда у него есть возможность руководствоваться рекомендациями или протоколом. Наличие в рекомендациях указа-



Академик РАМН Р.Г. Оганов

ний по лечению конкретного состояния еще не означает, что решение следовать этим указаниям будет правильным в любой клинической ситуации, и напротив, отступление от клинических руководств далеко не всегда можно считать халатностью. При этом следует понимать, что применение отличных от указанных в рекомендациях подходов к лечению может стать поводом для обвинения врача в халатности, поэтому врач должен быть готов предста-

Клинические рекомендации не имеют формальной юридической силы, однако они могут использоваться при решении вопросов о правильности назначенного лечения (в том числе в суде) и определении степени ответственности врача в условиях, когда у него есть возможность руководствоваться рекомендациями или протоколом.



Российский национальный конгресс кардиологов

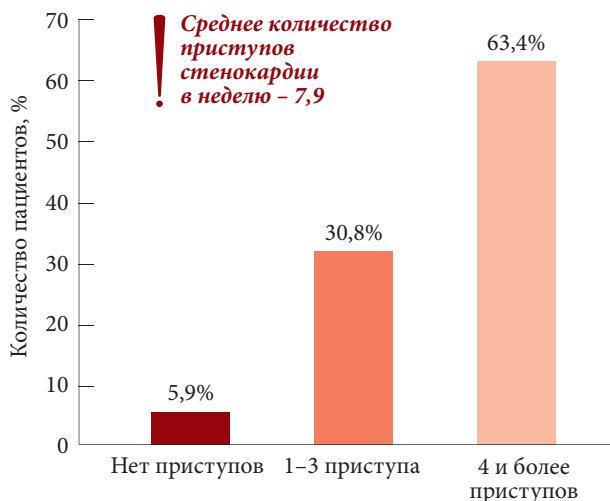


Рис. 1. Количество приступов стенокардии в неделю в популяции российских пациентов

вить доказательства того, что его решение было мотивированным. Насколько распространено использование клинических рекомендаций в реальной клинической практике? В США, согласно цифрам, приведенным Р.Г. Огановым, руководства, выпускаемые профессиональными организациями, являются основным фактором, влияющим на выбор лекарственной терапии американскими врачами: 58% докторов руководствуются клиническими

рекомендациями, еще 40% предпочитают получать информацию из научной литературы, и лишь 2% ставят на первое место советы коллег. В нашей стране ситуация выглядит иначе: согласно данным опроса московских врачей, проведенного в 2005 г., 27,5% докторов не считают достижение целевых цифр АД главной целью лечения, а 32,5% называют основной целью терапии улучшение самочувствия пациентов с артериальной гипертензией.

Столь же неутешительная ситуация наблюдается и с назначением препаратов: по данным исследования РЕЛИФ, бета-блокаторы получают лишь 44% российских больных, страдающих АГ/ИБС, и только 57% пациентов со стенокардией. При этом частота приступов стенокардии остается высокой (рис. 1). Еще хуже ситуация со статинами: их принимают лишь около 30% больных с ИБС. Почему же российские кардиологи и терапевты так редко используют клинические рекомендации? Академик Р.Г. Оганов назвал следующие причины.

1. Врачи не знают о существовании руководств или не считают эти документы авторитетными.

2. Врачи считают, что они «перегружены» руководствами.

3. Врачи придерживаются стратегий, основанных на суррогатных конечных точках или на не имеющих силу результатах исследований.

4. Врачи полагаются на свой личный опыт и на мнение, что данный терапевтический подход является наилучшим («импрессионистская медицина»).

Кроме того, не следует забывать о влиянии экономических и социальных факторов. Тем не менее, отметил Рафаэль Гегамович, в руководствах должны описываться наилучшие доступные доказательства, а анализ соотношения стоимости лечения и выгоды от него необходимо проводить на национальном уровне.

В завершение своего выступления профессор Р.Г. Оганов предложил несколько путей изменения ситуации. Так, чтобы увеличить число врачей, использующих в практике клинические рекомендации, необходимо подготовить отечественные руководства либо перевести имеющиеся зарубежные рекомендации на русский язык – это повысит их доступность. Необходимо также объяснить практическим врачам разницу между клиническими рекомендациями и другими документами, регламентирующими деятельность практического врача (стандартами медицинской помощи, ведомственными инструкциями, указаниями администрации и пр.). Помимо этого, следует мониторить уровень знания врачами содержания руководств. И, наконец, не следует чрезмерно стремиться к унифицированному подходу, ведь в рекомендациях, даже самых подробных, всегда описывается некий «средний» пациент, врач же имеет дело с конкретным больным, которого он должен лечить, руководствуясь не только имеющимися документами, но и собственным клиническим опытом.

NB

Целью исследования АТЛАНТ является изучение клинической эффективности, переносимости и приверженности пациентов с ОКС двойной антиагрегантной терапии. Исследование максимально приближено к повседневной клинической практике: оно не предполагает контролируемого лечения и использования какого-либо конкретного дженерика клопидогрела.

Пациентам назначается терапия, после чего (в ходе последующих визитов) проводится мониторинг – следует ли больным рекомендациям лечащего врача. Всего планируется участие в исследовании 10–15 тысяч пациентов, набор закрывается 31 декабря 2011 г. Финальный отчет об исследовании выйдет после завершения проекта, запланированного на февраль 2013 г.

Сателлитный симпозиум компании «Доктор Реддис Лабораторис Лтд»

Проект АТЛАНТ: двойная антиагрегантная терапия у пациентов, перенесших ОКС, в рекомендациях и на практике

Свое выступление профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. С.Ю. МАРЦЕВИЧ начал с освещения одной из важнейших проблем современной кардиологии – летальности при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Если в США и странах Западной Европы данный показатель составляет 8%, то, по данным официальной статистики РФ, в нашей стране от ОИМ умирают 15,5% пациентов. Так, по данным исследования ЛИС, трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших ОИМ, составляет около 50%. Таким образом, опасность для больных представляет не только острая фаза, но и следующий за ней период.

«Что может сделать практический врач, кардиолог или терапевт, для улучшения жизненного прогноза своих больных?» – задал вопрос Сергей Юрьевич. Разумеется, назначить адекватную терапию. К препаратам, способным повлиять на выживаемость кардиологических пациентов, относятся антиагреганты. Помимо «класси-

ческого» антиагреганта аспирина, необратимо блокирующего ЦОГ-1 и тем самым ингибирующего агрегацию тромбоцитов, в арсенале современного врача имеется целый ряд препаратов, например, средства, относящиеся к группе тиенопиридинов. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, тиенопиридины не влияют на ЦОГ-1, а блокируют рецепторы P2Y₁₂.

Сложность назначения тиенопиридинов связана с особенностями фармакокинетики этих препаратов. Так, клопидогрел, один из основных представителей класса, начинает действовать в организме не сразу, поскольку биологически активным является не само вещество препарата, а его метаболиты. Именно поэтому для достижения быстрого эффекта во всем мире принята практика назначения так называемых «нагрузочных доз» – 600 мг. Отечественные же врачи лишены такой возможности, максимальная официально разрешенная доза клопидогрела в России составляет 300 мг.

Эффективность использования антиагрегантов вообще и клопи-



Профессор С.Ю. Марцевич

догрела в частности у кардиологических больных подтверждена данными многочисленных исследований, с результатами которых профессор С.Ю. Марцевич ознакомил аудиторию: ISIS-2, CAPRIE, CURE – эти названия хорошо известны врачам, регулярно читающим академические статьи.

По словам докладчика, на протяжении последних лет в области

Таблица. Обязательное медикаментозное лечение после инфаркта миокарда (вторичная профилактика)

Двойная антиагрегантная терапия	Рекомендации Европейского общества кардиологов	
Антиагреганты		
■ Аспирин (75–100 мг в день) – неограниченно долго всем больным без аллергии к нему	I	A
■ Клопидогрел (75 мг в день) – всем больным независимо от терапии в острой стадии инфаркта миокарда в течение 12 мес. При установке стента с лекарственным покрытием продолжительность терапии должна быть больше	IIa	C
■ Клопидогрел (75 мг в день) – всем больным, кому противопоказан аспирин	I	B
Антикоагулянты		
■ Непрямые антикоагулянты внутрь (МНО 2–3) – всем, кто не переносит аспирин или клопидогрел	IIa	B
■ Непрямые антикоагулянты – всем, кто имеет специальные показания к ним (мерцательная аритмия, тромб в ЛЖ, протезированные клапаны)	I	A



Российский национальный конгресс кардиологов

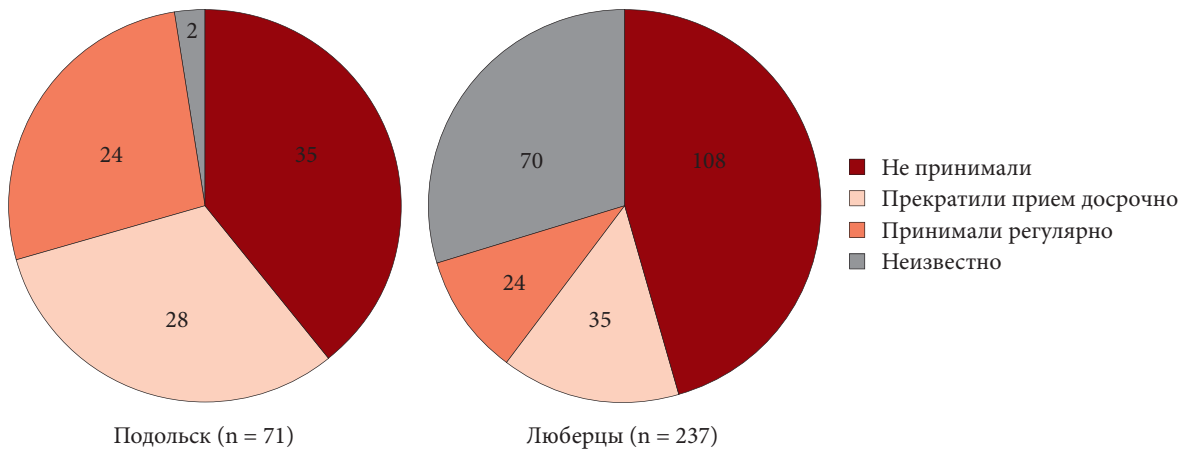


Рис. 2. Прием двойной антиагрегантной терапии в реальной практике после перенесенного инфаркта миокарда (2009–2010) у больных Подольского и Люберецкого районов МО

антиагрегантной терапии велась своеобразная «война»: классический аспирин противопоставили более современному тиаенопиридину. Однако сравнительно недавно появился новый стандарт лечения пациентов с высоким риском тромбоза: им назначается двойная антиагрегантная терапия, включающая как препарат ацетилсалициловой кислоты, так и тиаенопиридин. Доказательства эффективности данного подхода были получены, в частности, в ходе исследования COMPELL, в котором приняли участие более 45 тысяч больных с острым инфарктом миокарда.

Антиагрегантная терапия у больных, перенесших инфаркт миокарда, на сегодняшний день включена в рекомендации Европейского общества кардиологов (табл.), при этом упоминается, что аспирин должен назначаться на неограниченный период, а клопидогрел – на срок не более 12 месяцев. Кроме того, профессор С.Ю. Марцевич отметил, что двойная антиагрегантная терапия показана всем больным с острым коронарным синдромом (ОКС) вне зависимости от того, реализовался ли он в инфаркт миокарда или нет, а также пациентам, перенесшим ангиопластику с установкой любого стента. На сегодняшний день далеко не все российские пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, полностью проходят курс двойной антиагрегантной терапии (рис. 2). К сожалению, порой отказ от продолжения лечения связан не с проблемами переносимости препарата, а с экономическими факторами. Действительно, стоимость оригинального клопидогрела достаточно высока. Решением этой проблемы профессор С.Ю. Марцевич считает появление качественных дженериков. Одним из таких препаратов можно назвать Плагрил, зарегистрированный, как и оригинальный Плавикс, Управлением по контролю за ка-

чеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) – организацией, известной своими строжайшими стандартами. При этом Плагрил обладает значительными фармакоэкономическими преимуществами, выгодно отличающими его не только от Плавикса, но и от многих других препаратов клопидогрела. В последней части своего выступления профессор С.Ю. Марцевич рассказал слушателям об исследовании АТЛАНТ, целью которого является изучение клинической эффективности, переносимости и приверженности пациентов с ОКС двойной антиагрегантной терапии. Очень важно, что исследование максимально приближено к повседневной клинической практике: оно не предполагает контролируемого лечения и использования какого-либо конкретного дженерика клопидогрела. Пациентам назначается терапия, после чего (в ходе последующих визитов) проводится мониторинг – следует ли больной рекомендациям лечащего врача. Всего планируется участие в исследовании 10–15 тысяч пациентов, набор закрывается 31 декабря 2011 г. Финальный отчет об исследовании выйдет после завершения проекта, запланированного на февраль 2013 г.

Антиагрегантная терапия у больных, перенесших инфаркт миокарда, на сегодняшний день включена в рекомендации Европейского общества кардиологов, при этом упоминается, что аспирин должен назначаться на неограниченный период, а клопидогрел – на срок не более 12 месяцев.

Сателлитный симпозиум компании «Доктор Реддис Лабораторис Лтд»

Индивидуальный подход к антиагрегантной терапии: чего мы достигли?

Зарубежный гость симпозиума, ведущий европейский специалист из Миланского университета М. КАТТАНЕО дал детальное описание механизма агрегации тромбоцитов и влияния тиенопиридина на этот процесс, после чего привел примеры исследований, доказавших эффективность применения клопидогрела. Затем профессор М. Каттанео описал основные проблемы, связанные с использованием клопидогрела в реальной клинической практике. Во-первых, это высокая стоимость оригинального препарата. Очевидным решением данной проблемы является использование дженериков, но, разумеется, качественных, таких, как одобренный FDA Плагрил, который также продается во многих странах Европы, включая Германию, Италию, Францию, Великобританию. Еще одной сложностью является то, что интенсивность ответа на терапию клопидогрелом широко варьирует у разных пациентов. Это связано как с особенностями всасывания препарата, так и с различиями метаболизма, превращения про-

лекарства в активный метаболит. Для решения проблемы, связанной с наследственными особенностями метаболических процессов в печени, где происходит образование активного метаболита, необходимо генотипировать пациентов и выявлять аллели гена, ответственного за синтез изофермента CYP2C19*2, ассоциированного со сниженным уровнем метаболизма.

Негативно влияют на эффективность терапии клопидогрелом и другие факторы: возраст, масса тела, наличие сахарного диабета и связанных с ним поражений почек. Курение же, напротив, усиливает эффект от препарата.

Врядслучаевдляпреодолениярезистентности к клопидогрелу используется увеличение дозы препарата, осуществляемое при мониторинговании тромбоцитарной функции (platelet function test). Однако, по мнению доктора М. Каттанео, такой подход пока не может быть рекомендован для использования в клинической практике, поскольку на данный момент неизвестны лабораторные показатели, позво-



Доктор М. Каттанео

ляющие достоверно определить недостаточный ответ на терапию. Кроме того, увеличение дозы клопидогрела не влияло на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с резистентностью к препарату. Однако, как отметил доктор М. Каттанео, завершая свое выступление, необходимо продолжать исследования, которые позволят разработать тактику лечения резистентных к клопидогрелу кардиологических пациентов.

Сопоставление дезагрегационной активности оригинального (Плавикс) и дженерического (Плагрил) препаратов клопидогрела

Выступление профессора кафедры клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, д.м.н. В.В. ЯКУСЕВИЧА, завершавшего работу симпозиума, было посвящено вопросу, который актуален для любого врача, назначающего дженерики: сопоставимо ли действие дженерического препарата с оригинальным?

Несмотря на выявленную сравнительно недавно генетически детерминированную резистентность к клопидогрелу и появление других блокаторов P2Y12-

рецепторов, число пациентов, нуждающихся в терапии клопидогрелом, не снизилось. Очень важно, что клопидогрел обладает огромной доказательной базой: в общей сложности в исследованиях препарата участвовали около 100 тысяч пациентов по всему миру. Однако в России ситуация с назначением антиагрегантной терапии существенно отличается от мировых тенденций: в 2009 г. лишь 5% больных, перенесших ОИМ, получили комбинированную антиагрегантную терапию, остальным 95% была назначена монотерапия аспирином.



Профессор В.В. Якушевич



Российский национальный конгресс кардиологов

кардиология и ангиология

Докладчик подчеркнул важность появления на рынке доступных, но высококачественных дженериков клопидогрела, эффективность которых подтверждена сравнительными клиническими исследованиями. С результатами одного из таких исследований, прошедшего в марте – июле 2011 г. в Ярославле, профессор В.В. Якусевич ознакомил собравшихся. В ходе исследования сравнивалась эффективность и безопасность оригинального клопидогрела (препарат Плавикс производства «Санофи-Авентис») и его дженерика – Плагрила, выпущенного компанией Dr. Reddy's. В исследование были включены 50 пациентов со стабильной стенокардией II и III функциональных классов. Эффективность препаратов оценивалась по уровню снижения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 5 мкМ, а безопасность изучаемых средств – на основании контроля клиническими осмотрами, общего анализа крови и анализа мочи на скрытую кровь.

В ходе исследования было установлено, что на фоне приема оригинального и воспроизведенного препаратов показатели агрегации тромбоцитов изменяются сопоставимо (рис. 6).

Перекрестное назначение Плагрила и Плавикса также продемонстрировало терапевтическую эквивалентность данных препаратов (рис. 4).

Нежелательных явлений, связанных с применением Плавикса или Плагрила, в ходе исследования выявлено не было, что свидетельствует о высокой безопасности обоих препаратов.

В целом же данные, полученные в ходе проведенного в Ярославле исследования, свидетельствуют о том, что воспроизведенный препарат Плагрил может с успехом применяться (при отсутствии противопоказаний к назначению клопидогрела) у всех больных, которые нуждаются в антиагрегантной терапии.

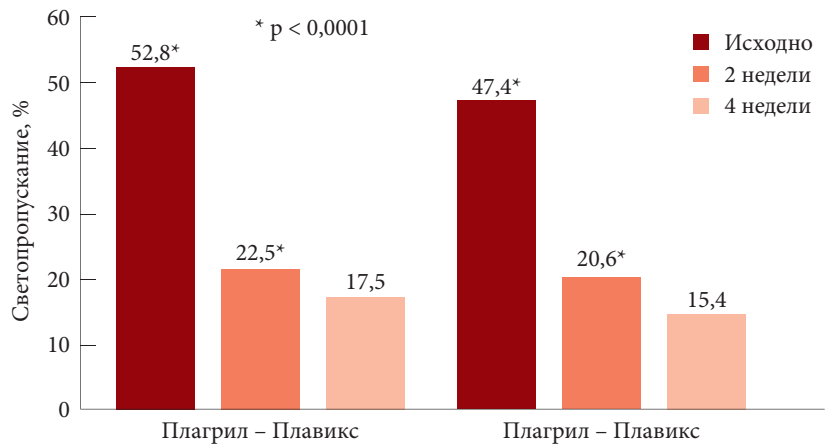


Рис. 3. Деагрегационный эффект оригинального препарата клопидогрела и дженерика через 4 недели лечения

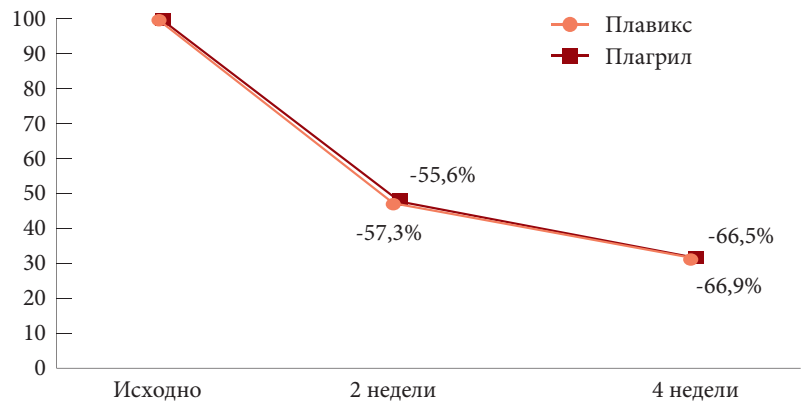


Рис. 4. Динамика снижения уровня агрегации тромбоцитов при перекрестном назначении оригинального препарата клопидогрела и дженерика

Заключение

В ходе сателлитного симпозиума «Проект АТЛАНТ: инициатива ВНОК по внедрению национальных рекомендаций для профилактики атеротромбоза» была наглядно продемонстрирована важность применения клинических рекомендаций в реальной клинической практике. С одной стороны, врачи должны понимать важность руководств по лечению тех или иных заболеваний и необходимость использования их в своей работе. В то же время национальные клинические рекомендации необходимо адаптировать с учетом особенностей национального

здравоохранения, в частности – доступности оригинальных препаратов для широких слоев населения. Разумеется, в национальные рекомендации следует включать те дженерические препараты, эффективность и безопасность которых доказана в ходе сравнительных исследований. Одним из таких высококачественных воспроизведенных средств с собственной доказательной базой является Плагрил – препарат клопидогрела производства компании Dr. Reddy's, применение которого достоверно влияет на жизненный прогноз кардиологических пациентов. ☺