

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РК
КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

УДК 615.224

На правах рукописи

ЖУНУСОВ ЕРЖАН СЕЙПОЛОВИЧ

**Лекарственный мониторинг антиагрегантов у пациентов с высоким
риском рестенозирования коронарных артерий**

6D110400 «Фармация»

Диссертация на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

Научные консультанты:

Доктор фармацевтических наук, профессор

Абдуллабекова Р.М.

Доктор медицинских наук, профессор

Тайжанова Д.Ж.

Зарубежный консультант:

Доктор Медицины, профессор Ульрих К. Битц

Республика Казахстан

Караганда, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ	10
1.1 Распространенность острого коронарного синдрома	10
1.2 Современные подходы к фармакотерапии антиагрегантами при остром коронарном синдроме	18
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Материалы исследования	31
2.2 Методы исследования	32
3. МАРКЕТИНГОВЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ РЫНКА АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	37
4. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ	57
5. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ	67
6. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	90
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	92
ПРИЛОЖЕНИЯ	102

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие законодательные акты и стандарты:

1. ГОСТ 2.105-95 Межгосударственный стандарт. Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам.
2. ГОСТ 7-1.2008 Наименование на русском языке: «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».
3. ГОСТ 7.32-2001(Изменения от 2006 года) Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
4. Государственный реестр лекарственных препаратов РК.
5. Гарантированный Объем Бесплатной Медицинской Помощи РК.
6. Протоколы диагностики и лечения МЗСР РК.
7. Приказе МЗСР РК № 689 от 27.08.2015 г. «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, подлежащих закупке у единого дистрибьютора на 2016 год».
8. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 735 «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники»
9. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 744«Об утверждении Правил проведения клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (с изменениями от 28.09.2012 г.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АКШ – аорта-коронарное шунтирование
АПФ – ангиотензин превращающий фермент
АСК – ацетилсалициловая кислота
АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая
АЧТВ - активированного частичного тромбинового времени
БСК – болезни системы кровообращения
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГОБМП – гарантированный объем бесплатной медицинской помощи
ГА –глубина ассортимента
ГС – государственный реестр лекарственных средств
ГФ –государственная фармакопея
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАТ – ингибированные агрегации тромбоцитов
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарная артерия
КБА – коронарная баллонная ангиопластика
Кг - коэффициент глубины ассортимента
ЛС – лекарственные средства
ЛП – лекарственные препараты
МНН – международное непатентованное название
МО – медицинская организация
НМГ - низкомолекулярные гепарины
НФГ - нефракционированный гепарин
ОАК – общий анализ крови
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС- острый коронарный синдром
ОКС СПС ST- острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST ОКС БПС
ST- острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
Па - полнота использования ассортимента
ПИ – полнота использования (ассортимента ЛС)
ПДЛ – протоколы диагностики и лечения
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
САД – систолическое артериальное давление
ТН – торговое название
ФТГ – фармакотерапевтическая группа
ФР – факторы риска
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭХОКС – ЭХО кардиоскопия
ЭКГ – электрокардиография
АТС - Anatomical Therapeutic Chemical
DDD – Defined Daily Dose
VEN – Vital, essential, non-essential

Введение

Актуальность темы исследования

Программа развития здравоохранения Республики Казахстан, лекарственное обеспечение населения страны относится к одной из важнейших задач государства. Программа предусматривает дополнительные меры по оптимизации существующей структуры государственного регулирования сферы обращения лекарственных средств в части обеспечения качества и доступности лекарств. В связи с этим в нашей стране разрабатываются и осуществляются различные государственные программы, в том числе Стратегия «Казахстан 2050», Концепция по вхождению Казахстана в число 30-ти самых развитых государств мира, Стратегический план развития Республики Казахстан до 2020 года, Послание Президента Республики Казахстан «Казахстанский путь-2050: единая цель, единые интересы, единое будущее», целью осуществления которых является совершенствования системы здравоохранения, улучшения качества медицинских услуг и развитие высокотехнологичной системы здравоохранения.

Одной из наиболее актуальных проблем мирового и отечественного здравоохранения является рациональное использование лекарственных средств. Обширные знания в сфере клинической фармации и практической кардиологии позволило определить основные клинические принципы правильного выбора и оценки использования лекарственных препаратов, что способствует оптимизации и индивидуализации фармакотерапии, улучшает процесс рационального использования лекарственных средств, сокращает расходы на лечение, повышает его безопасность [1-3].

Сердечно-сосудистые заболевания являются в настоящее время объектом пристального изучения, поскольку, несмотря на довольно значительные успехи в их профилактике и терапии, остаются одной из главных причин смертности в большинстве стран мира [4-7].

Важнейшей, по показателям смертности в Республике Казахстан проблемой являются болезни системы кровообращения. По данным экспертов ВОЗ, показатель преждевременной смертности населения РК по причине БСК в 2003 году был вторым по величине среди стран Европы и почти в 1,5-4 раза превышал показатели ряда стран Европейского региона [8]. За последние 10 лет имеется тенденция к росту БСК в 1,3 раза (с 1984,4 на 100 тысяч населения в 2003 году до 2523,0 на 100 тысяч населения в 2012 году). В целом заболевания сердечно-сосудистой системы в РК являются причиной практически 1/3 всех смертельных случаев. В структуре смертности от БСК 34% составляют пациенты с ишемической болезнью сердца, из них более 30% являются лицами активного трудоспособного возраста [9]. Помимо этого, длительное течение болезней системы кровообращения обуславливает значительные финансовые потери государства и населения, связанные с лечением и обеспечением социальной адаптации больных [10,11].

В структуре самих БСК смертность от острого коронарного синдрома составляет 40% [12]. В патогенезе острого коронарного синдрома ведущую

роль играет тромбоз коронарных артерий, развитие которого начинается с адгезии и агрегации тромбоцитов в области повреждения эндотелия. Применение лекарственных препаратов, ингибирующих агрегацию тромбоцитов, сегодня является основой терапии ОКС. Эти препараты назначаются в дозах, эффективность которых доказана в многочисленных международных рандомизированных исследованиях[13].

Несмотря на доступность современных антитромботических препаратов в нашей республике, остается нерешенной проблемой рационального использования лекарственных препаратов с учетом всех аспектов использования медикаментов с акцентом на оптимизацию применения препарата и определения необходимого лекарства для конкретного пациента. Кроме того, лекарственное обеспечение на всех этапах терапии не всегда постулируется в каждом конкретном регионе с учетом особенностей маркетинговой структуры регионального фармацевтического рынка, фармакоэпидемиологических особенностей ишемической болезни сердца и ее крайнего проявления – острого коронарного синдрома.

Помимо этого, остается нерешенным вопрос рационального использования антиагрегантных препаратов у пациентов с ОКС с учетом фармакоэкономических факторов.

Таким образом, совершенствование методов лечения на всех этапах медицинской помощи и лекарственного обеспечения с учетом фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики будет способствовать уменьшению смертности от БСК (особенно от острых форм), снижению экономических затрат на лечение и реабилитацию вследствие сокращения сроков госпитализации в 2 и более раз. Это позволит сократить сроки нетрудоспособности пациентов, снизит риск развития сосудистых катастроф (сердечно-сосудистой смерти и инвалидизации), в том числе повторных, а также поможет решить проблемы с тромбозом стентов и рестеноза. Все это, безусловно, определит ощутимый экономический эффект и существенно скажется на качестве и продолжительности жизни граждан нашей страны и определяет актуальность темы исследования.

Цель исследования: лекарственный мониторинг лекарственных средств с антиагрегантным действием с целью оптимизации фармакотерапии острого коронарного синдрома на госпитальном этапе с позиции фармакоэпидемиологии и клинико-экономической эффективности.

Задачи исследования

1. Изучить структуру фармацевтического рынка антиагрегантов с проведением маркетингового анализа.
2. Провести фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений антиагрегантов и объема их потреблений на госпитальном этапе оказания медикаментозной помощи больным ОКС.
3. Провести исследование по оценке клинико-фармакологической эффективности лечения пациентов с острым коронарным синдромом с

подъемом и без подъема сегмента ST на основе выбранных антиагрегантных препаратов.

4. Фармакоэкономический анализ назначения антиагрегантов с применением метода «стоимость/эффективность» у лиц с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST.

Научная новизна

1. Впервые проведен маркетинговый анализ структуры фармацевтического рынка антиагрегантов с определением глубины и полноты ассортимента лекарственных препаратов.
2. Впервые исследованы фармакоэпидемиологические особенности назначений антиагрегантов больным с ОКС и объема их потребления на госпитальном этапе.
3. Выполнен фармакоэкономический анализ применения основных схем антитромбоцитарной терапии.

Практическая значимость

Полученные результаты маркетингового анализа антиагрегантных лекарственных препаратов позволяют оценить реальное состояние карагандинского фармацевтического рынка препаратов, применяемых в лечении БСК.

Результаты фармакоэпидемиологического исследования терапии острого коронарного синдрома в условиях реальной клинической практики демонстрируют объем, структуру и качество медикаментозной терапии пациентов с ОКС.

На основании клинко-фармакологического анализа определен альтернативный антиагрегантный препарат в составе двойной антитромбоцитарной терапии больных с ОКС.

На основании фармакоэкономического анализа стал возможным оптимальный выбор антиагрегантной терапии ОКС с учетом экономической целесообразности применения лекарственного препарата.

Полученные результаты клинко-экономического анализа фармакотерапии ОКС позволяют оптимизировать расходы на медикаменты в профильных медицинских организациях.

Полученные результаты исследования могут способствовать более рациональному выбору фармакотерапии ОКС на госпитальном этапе с экономией материальных ресурсов медицинских организаций.

Результаты исследования внедрены в лечебную деятельность Областной клинической больницы, МФ «Клиники Гиппократ».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Результаты маркетингового исследования по определению качественных и количественных характеристик рынка антиагрегантных лекарственных препаратов.
2. Результаты фармакоэпидемиологического анализа назначений лекарственных препаратов при остром коронарном синдроме.

3. Клиническая практика фармакотерапии острого коронарного синдрома в соответствии современным требованиям и согласно национальным протоколам диагностики и лечения заблеваний и международным рекомендациям.

4. Альтернативный метод комбинированной фармакотерапии пациентов с острым коронарным синдромом с учетом фармакоэкономической целесообразности.

Апробация диссертации

Основные результаты, положения, заключение и выводы диссертации были доложены и представлены на следующих конференциях: Международная конференция молодых ученых «Мир науки и молодежь. Традиции и инновации» (2013 г), 23rd Biennial International Congress on Thrombosis – MLTD Congress 2014 – 14-17 May 2014, Valencia, Spain, Международная научная конференция «Качество жизни больных с различными нозологическими формами» (2014), VII Международная молодежная научно-практическая конференция «Научные исследования и разработки молодых ученых» и на расширенном заседании кафедры фармацевтических дисциплин и химии (2016).

Сведения о публикациях

Опубликовано 10 статей на русском, английском языках. Из них 3 работы в изданиях рейтингового агентства Thomson Reuters и Scopus, 3 статьи в журналах, рекомендованных ККСОН МОН РК. Результаты исследования опубликованы на 3 конференциях, в том числе международной конференции.

Объём и структура диссертации: Диссертация включает введение, 4 раздела, заключение, выводы, список использованной литературы и приложения. Диссертация содержит 19 таблиц и 17 рисунков, список использованной литературы, состоящий из 125 источников, 4 приложений.

1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

1.1 Распространенность острого коронарного синдрома

Впервые понятие острый коронарный синдром введен в западных странах американским ученым Gorlin R., Fuster V., после того, как патоморфологическим субстратом был единодушно признан атеротромботическое поражение сосудов артериального типа [5]. Широкое же использование такого понятия произошло в конце XX века и было обусловлено новыми данными о патогенезе и механизмах обострения ишемической болезни сердца, разработкой и внедрением в медицинскую практику новых групп фармакологических препаратов, кроме того постоянно меняющаяся тактика ведения пациентов с ОКС требует пересмотра взглядов на данную проблему [14, 15].

Острый коронарный синдром – это собирательное понятие, включающее в себя сочетание клинических симптомов, пред

Патофизиологической основой развития острого коронарного синдрома является системный атеросклероз с последующим развитием атеротромбоза [5, 13, 16].

Атеросклероз – это системное хроническое мультифокальное иммуновоспалительное, фибропролиферативное заболевание сосудов артериального типа, стартующее еще в детском возрасте и прогрессирующее в течение жизни. Длительное время протекает бессимптомно. Клинически манифестирует как острыми проявлениями (острый коронарный синдром, острый мозговой инсульт), так и хроническими проявлениями (ишемическая болезнь сердца – стабильная стенокардия напряжения). У различных пациентов отмечаются различные по скорости и степени развития атеросклеротического процесса проявления в ответ на воздействие тех или иных факторов риска. Естественное развитие данного поражения коронарных артерий включает в себя два отдельных процесса, различающиеся по степени обратимости. Первый – обратимый процесс, вызывающий многолетнее, постепенное сужение просвета артериальных сосудов, а также динамичный, потенциально обратимый патологический процесс, который может непредсказуемо прервать медленное прогрессирование болезни и приводить к внезапной окклюзии коронарных артерий, вызванной тромбозом, спазмом сосудов и сочетанием обоих факторов. [17-19].

Острый коронарный синдром является жизнеугрожающим проявлением атеросклероза, провоцируемый острыми тромбозами. Тромбозы происходят в местах повреждения атеросклеротической бляшки и вызывают внезапное и критическое снижение сосудистого кровотока в коронарных артериях [20].

Острый коронарный синдром можно разделить на: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST и острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (рисунок 1).

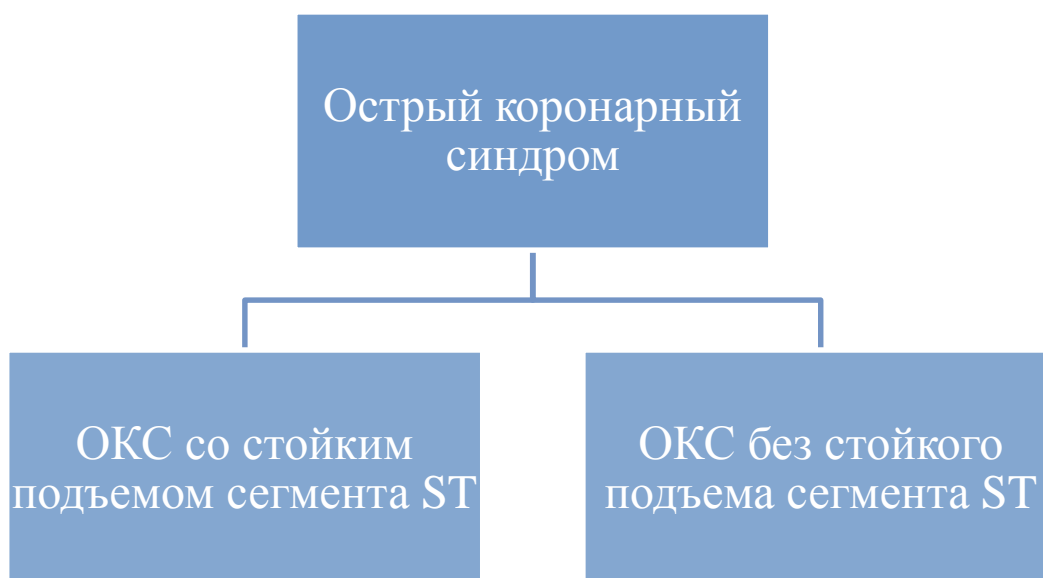


Рисунок 1. Разделение острого коронарного синдрома

Острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST – это патологическое состояние, сопровождающееся ангинозными болями в грудной клетке (чаще боли носят давящий, пекущий, сжимающий характер) и стойкой элевацией сегмента ST, возможно развитие впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гисса. Стойкая элевация сегмента ST отражает полную закупорку коронарной артерии при отсутствии развития коллатеральной перфузии. В большинстве случаев это состояние трансформируется в острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST [13, 21].

Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST – это патологическое состояние, сопровождающееся болями в грудной клетке и ишемическими изменениями на кардиограмме без стойкого подъема сегмента ST. Эти изменения можно объяснить преходящей или неполной окклюзией коронарных артерий. Последующее сочетание клинической симптоматики, отсутствия на ЭКГ стойкого подъема сегмента ST, повышения содержания специфических маркеров некроза миокарда обычно определяется как нестабильная стенокардия или острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [13].

Кроме этих патологических изменений выделяют нестабильную стенокардию, которую можно охарактеризовать как остро возникшую ишемию без развития некроза миокарда [21].

Болезни системы кровообращения в развитых странах мира занимают лидирующее место среди причин заболеваемости, госпитализации, инвалидизации, длительности потери трудоспособности и летальности. По данным Всемирной организации здравоохранения порядка 30% всех смертей в мире вызваны патологией сердечно-сосудистой системы. По прогнозам экспертов ВОЗ к 2030 году уровень смертности от БСК достигнет порядка более, чем 23 миллиона человек [6]. Ведущие причины смертности по данным ВОЗ представлены на рисунке 2.

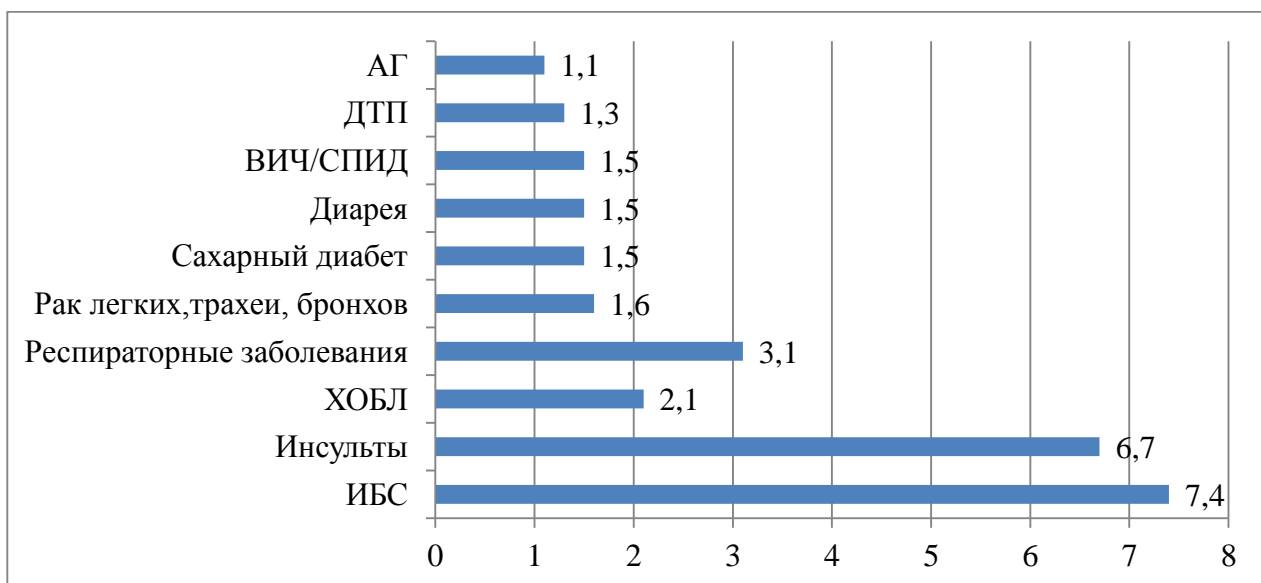


Рисунок 2. Ведущие причины смертности по данным ВОЗ

На рисунке 2 наглядно представлено, что лидирующее место среди основных причин смерти принадлежит болезням системы кровообращения и составляет 7 млн. человек, умерших от ИБС и ее осложнений. Характеризуя масштабность проблемы конкретного заболевания, медицинские работники оперируют понятиями не только удельного веса смерти от данного заболевания среди всех причин смерти, но еще и показателем заболеваемости — то есть частотой возникновения новых случаев данного заболевания на конкретной территории и в частности в Республике Казахстан. В отличие от развитых стран мира, остальные страны характеризуются более высокой заболеваемостью населения болезнями сердца [WHO]. К сожалению, заболеваемость болезнями системы кровообращения в Республике Казахстан остается достаточно высокой и составляет 339 на 100 тыс. нас. в 2013 году (таблица 1, рисунок 3).

По данным в таблице 1 заболеваемость БСК в Карагандинской области является одной из самых высоких в РК. На долю сердечно-сосудистых болезней по данным 2013 года приходится 21,5% от общей заболеваемости [данные АРКС, Комитет по статистике РК].

Анализ заболеваемости, представленный на рисунке 3, показывает, что среднее значение заболеваемости по Карагандинскому региону составило 289 на 100 тыс. нас. в 2013 году. Несмотря на некоторую стабилизацию по заболеваемости ИБС в нашей стране, ее уровень все так же остается самым высоким в общей структуре: в 2013 г. заболеваемость ИБС уменьшилась на 33,1% по сравнению с 2012 г. Заболеваемость же острым инфарктом миокарда уменьшилась на 25,2% в сравнении с 2012 г. Это можно объяснить значительным улучшением диагностики и лечения БСК, увеличением доступности высокоспециализированной помощи населению и создание практически во всех регионах Центров ургентных ЧКВ (24 Медицинских организаций, где проводится чрескожное коронарное вмешательство) Однако в структуре общей заболеваемости и обращаемости до сих пор БСК принадлежит лидирующее место.

Таблица 1 - Показатели заболеваемости ИБС по РК на 100 .000 населения за период 2011-2013 гг.

Годы	Регионы Республики Казахстан																
	Кызылординская . область	Южно-Казахстанская Область	Павлодарская Область	Алматинская область	Жамбылская область	Мангыстауская область	Восточно-Казахстанская	Атырауская область	Алматы	Костанайская область	Актюбинская область	Астана	СевероКазахстанская область	Карагандинская область	Акмолинская область	Западно - Казахстанская область	Республика Казахстан
2011	259	445	334	462	846	346	409	434	929	258	354	234	504	413	385	318	445
2012	252	492	365	587	967	552	493	395	988	284	351	213	483	354	434	355	587
2013	119	261	217	479	466	161	383	160	751	227	218	170	375	289	332	22	339

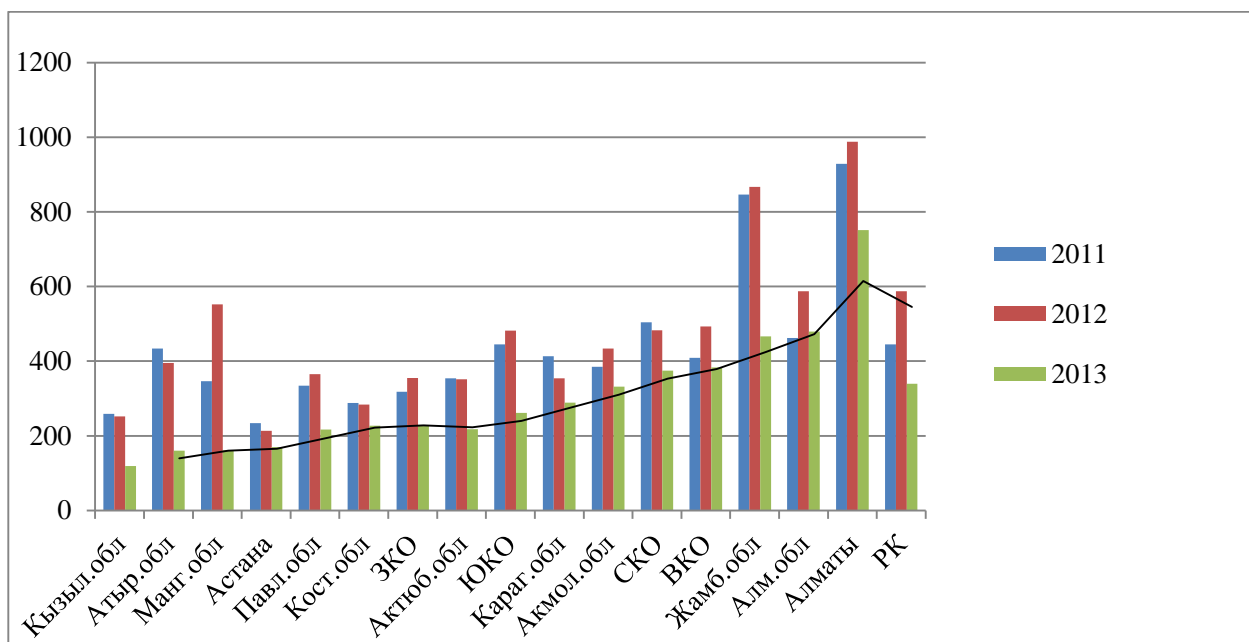
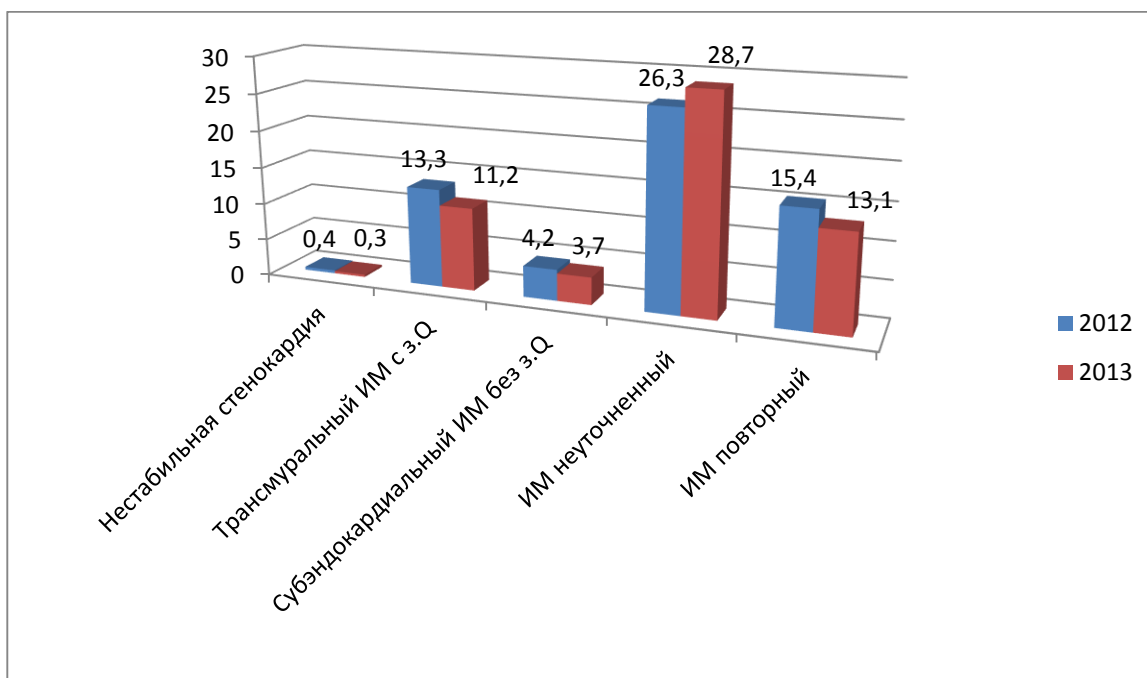


Рисунок 3. Показатели заболеваемости ИБС по РК на 100 000 населения за период 2011-2013 гг.

В структуре обращаемости взрослого населения на долю БСК приходится порядка 27,4%, в структуре заболеваемости среди взрослого населения – 19,7% (2013 г.). Распространенность стенокардии резко увеличивается с возрастом: у мужчин от 2 до 4% в возрасте 45-54 лет; от 12 до 21% в возрасте от 65 до 74 лет. Среди лиц среднего возраста стенокардия развивается в 2-2,4 раза чаще у мужчин, чем у женщин, а после 75 лет эта разница выравнивается [9,10, 22]

Так только 40—50% всех больных стенокардией знают о наличии у них заболевания и получают соответствующее лечение; в остальных случаях болезнь не диагностирована. Высокий общий риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий имеют следующие группы пациентов: больные с установленным ССЗ; пациенты без симптомов болезни, у которых выявляют множественные факторы риска; и пациенты с 10-летним риском развития фатального сердечно-сосудистого поражения, равный 5% и выше; пациенты со значительно повышенным уровнем отдельных факторов риска (концентрация общего холестерина выше 8 ммоль/л, ЛНП выше 6 ммоль/л, АД выше 110 и 80 мм рт.ст.), а также больные, страдающие сахарным диабетом в сочетании с микроальбуминурией [23, 24]. Причем все эти факторы риска являются управляемыми, то есть при их коррекции можно влиять на уровень заболеваемости БСК.

В структуре летальности по данным «Электронного регистра стационарных больных» (<http://ersb.eisz.kz>) основными причинами смерти от БСК представлены: трансмуральный инфаркт миокарда, субэндокардиальный инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, инфаркт миокарда неуточненный. Стационарная летальность при остром инфаркте миокарда представлена в таблице 2, структура летальности при ОИМ представлена на рисунке 4.



*<http://ersb.eisz.kz>

Рисунок 4. Структура стационарной летальности при остром инфаркте миокарда

Анализ структуры летальности при остром инфаркте миокарда показал, что при нестабильной стенокардии она составляет 0,4 на 100 тысяч населения в 2012 и 0,3 на 100 тысяч населения в 2013 году; при трансмуральном остром инфаркте миокарде 13,3 на 100 тысяч населения в 2012 году и 11,2 на 100 тысяч населения в 2013 году; при субэндокардиальном инфаркте 4,2 на 100 тысяч населения в 2012 году и 3,7 на 100 тысяч населения в 2013 году; при неуточненном инфаркте миокарда 26,3 на 100 тысяч населения в 2012 году и 28,7 на 100 тысяч населения в 2013 году; при повторном инфаркте миокарда 15,4 на 100 тысяч населения в 2012 году и 13,1 на 100 тысяч населения в 2013 году соответственно. Несмотря на тенденцию к стабилизации ситуации, остается весьма существенным уровень смертности от всех форм острого коронарного синдрома, что определяет социально-экономическую значимость этой патологии для отечественного здравоохранения и экономики республики в целом.

Так общая летальность от острого инфаркта миокарда стационарах в среднем по РК остается очень высокой, не смотря на небольшое снижение, и составляет 11,9 на 100 тыс. населения в 2012 г. и 10,4 на 100 тыс. населения в 2013 г. (таблица 2)

Первоначально у врачей не было точных данных о том, каковы причины повышенного уровня заболеваемости в тех или иных регионах мира, в том числе были сомнения относительно силы влияния известных причин развития болезней сердца на развитие заболеваний.

Таблица 2 - Показатели стационарной летальности при ОИМ (по данным портала ЭРСБ)

Годы	Регионы Республики Казахстан																
	Кызыл-ординская область	Южно-Казахстанская область	Павлодарская область	Алматинская область	Жамбылская область	Мангыстауская область	Восточно-Казахстанская область	Атырауская область	Алматы	Костангайская область	Актюбинская область	Астана	Север-Казахстанская область	Карагандинская область	Ақмолинская область	Западно - Казахстанская область	Республика Казахстан
2012	8,0	6,2	10,2	10,1	13,2	10,1	12,7	9,2	12,7	12,3	14,7	11,7	12,8	14,7	15,9	12,4	11,9
2013	5,8	6,1	7,7	8,0	8,8	9,1	9,4	9,8	10,4	10,9	11,4	12,6	12,5	13,1	13,1	12,9	10,4

*<http://ersb.eisz.kz>

Причина сомнений заключалась в том, что изучение факторов риска, приводящих к развитию болезней сердца, было проведено именно в развитых странах, тогда как 80% заболевших живут в странах со средним и низким уровнем развития и дохода на душу населения. Поэтому было организовано одно из самых масштабных исследований факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Это исследование получило название INTERHEART и включало 27 тысяч человек, проживающих в 59 странах мира на всех континентах Земного шара [25]. Двести шестьдесят ученых на протяжении десяти лет наблюдали за состоянием 15 тысяч пациентов, перенесших инфаркт. Одновременно шло наблюдение за контрольной группой, состоявшей из такого же количества людей, у которых не было болезней сердца. Исследование проводилось одновременно во многих странах в период 1994-2004 годов. В числе испытуемых были мужчины и женщины разных возрастов, относящиеся к разным культурам, этническим группам, национальностям, придерживающиеся разных режимов питания, имеющих разные привычки и образ жизни [16, 26].

В ходе исследования выяснилось, что на развитие болезней сердца независимо от пола, возраста и места проживания оказывают влияние девять факторов риска, шесть из которых увеличивают вероятность возникновения заболеваний, остальные, напротив снижают. При этом удалось составить рейтинг факторов по силе вредного влияния на организм, а также определить, насколько опасно сочетание нескольких факторов. И что самое важное, на них можно влиять и тем самым управлять заболеваемостью [9]. Девять модифицируемых факторов риска обусловили более 90 % популяционного атрибутивного риска первого инфаркта миокарда. Различие возраста развития первого инфаркта миокарда в большей степени обусловлено более высокими уровнями факторов риска в молодом возрасте у мужчин. (таблица 3).

Таблица 3 - Факторы риска, влияющие на развитие инфаркта миокарда (по данным международного исследования INTERHEART)

Факторы риска, причины острого коронарного синдрома (острого инфаркта миокарда)	Частота изменения вероятности ОКС при наличии одного из указанных факторов
Дислипидемия (отклонение холестерина крови от нормы)	3,25
Курение	2,87
Депрессия/стресс	2,67
Диабет	2,37
Артериальная гипертензия	1,91
Абдоминальное ожирение	1,62

Как видно по данным таблицы 3, факторы риска, являющиеся причиной развития инфаркта (негативные факторы) по силе воздействия на здоровье сердца расположились в следующем порядке: дислипидемия (увеличивает вероятность развития инфаркта в 3,25 раза), курение (2,87 раза), депрессия и стрессы (2,67 раза), сахарный диабет (2,37 раза), артериальная гипертензия (1,91 раза), абдоминальное ожирение (1,62 раза). Все факторы риска являются управляемыми, то есть путем изменения образа жизни, привычек или иного воздействия (например, адекватного лечения повышенного давления) можно изменить вероятность развития инфаркта миокарда, то есть предотвратить болезнь. В исследовании INTERHEART показано, что первый инфаркт миокарда у женщин развивался в достоверно в более старшем возрасте по сравнению с мужчинами (65 и 56 лет соответственно). С инфарктом миокарда у мужчин и женщин ассоциировались 9 модифицируемых факторов риска. У женщин выявлена более выраженная ассоциация по сравнению с мужчинами с такими факторами риска, как АГ (2,95 и 2,32), СД (4,26 и 2,67), низкая физическая активность (0,48 и 0,77) и умеренное употребление алкоголя (0,41 и 0,88). При анализе результатов исследования, выяснилось, что по силе воздействия факторы распределились следующим образом. Среди защитных факторов наибольшее влияние на здоровье сердца оказывало регулярное потребление овощей и фруктов (оно обеспечивало уменьшение риска развития инфаркта на 30%), и регулярная физическая активность, которая уменьшает вероятность развития инфаркта на 14% [4].

Резюмируя проведенный анализ распространенности ишемической болезни сердца и ее крайнего проявления - острого коронарного синдрома необходимо отметить, что не смотря на совершенствование методов диагностики и лечения ОКС на всех этапах медицинской помощи, за последнее десятилетие отмечается тенденция к ежегодному росту заболеваемости БСК в Казахстане в 1,3 раза (с 1984,4 на 100 тысяч населения в 2003 до 2523,0 на 100 тысяч населения в 2013 г), при сохраняющейся высокой смертности: БСК являются причиной 1/3 всех смертей. Кроме того, в общей структуре смертности БСК 34% составляют пациенты с ишемической болезнью сердца, из них более 30% являются социально и экономически активными лицами трудоспособного возраста [27].

Сохраняющаяся высокая госпитальная сердечно – сосудистая смертность от острых форм ИБС, увеличение экономических затрат на лечение и реабилитацию этого заболевания, удлинение сроков стационарного лечения, а также возможные рецидивы заболевания, повторные госпитализации, увеличение инвалидизации из за осложненных форм ИБС, все это создает предпосылки для качественного и своевременного мониторинга лекарственного обеспечения антиагрегантами с учетом изучения Карагандинского регионального рынка антиагрегантов, фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома.

1.2 Современные подходы к фармакотерапии антиагрегантами при остром коронарном синдроме.

Основой эффективной и качественной терапии заболеваний является разработка и внедрение в клиническую практику Национальных периодических протоколов диагностики и лечения, разработанных с учетом международных рекомендаций и положений [28]. Особенно это важно для заболеваний системы кровообращения. Учитывая тот факт, что главной причиной смерти от БСК является острый коронарный синдром [29 - 32], весьма актуальным является использование алгоритмов и рекомендаций ведения пациентов при данной патологии [13, 32 - 36]

Для профилактики и лечения коронарного тромбоза применяются как инвазивные: операции обходного шунтирования коронарных артерий (дословный перевод термина CABG - coronary artery bypass grafting) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ - перевод общепринятого англоязычного сокращения PCI) [33, 37, 38], так и неинвазивные (терапевтические) методы: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины: клопидогрел, тиклопидин, прасугрел; тикагрелор; кангрелор; блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов-абциксимаб, эптифибатид, тирофибан) и ингибиторы тромбина (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины) [19, 39-42].

Ацетилсалициловая кислота заслуженно является самым изученным препаратом с антиагрегантным действием, имеющим обширнейшую доказательную базу. АСК используется в медицинской практике уже более ста лет, а в качестве антиагрегантного средства используется с восьмидесятых годов прошлого века [43 - 46]. В основе механизма антиагрегационного действия АСК лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана A₂ и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегационный эффект наиболее выражен в тромбоцитах, так как они не способны повторно синтезировать ЦОГ. Считается, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях [45, 46]. После приема внутрь АСК быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта АСК частично метаболизируется во время абсорбции. Во время и после всасывания АСК превращается в главный метаболит — салициловую кислоту, которая метаболизируется, главным образом, в печени под влиянием ферментов с образованием таких метаболитов, как фенилсалицилат, глюкуронида салицилат и салицилуrowая кислота, обнаруживаемых во многих тканях и в моче [47]. Выведение салициловой кислоты является дозозависимым, поскольку ее метаболизм ограничен возможностями ферментативной системы. T_{1/2} составляет от 2–3 ч при применении АСК в низких дозах и до 15 ч при применении препарата в высоких дозах (обычные дозы АСК в качестве анальгезирующего средства). В случае установления диагноза ОКС всем пациентам, не имеющих противопоказаний (кровотечения, подтвержденная аллергия к АСК), необходимо как можно раньше назначить

АСК в нагрузочной дозе в диапазоне от 165 до 325 мг [47-49]. АСК уже через 15 минут подавляет синтез тромбосана А₂, снижение агрегации тромбоцитов определяется через 60 минут. Антиагрегантное действие АСК сохраняется на всю продолжительность жизни тромбоцитов, поскольку необратимо ингибирует циклооксигеназу. Как уже было указано, доказательная база АСК самая обширная. Так в 2002 были опубликованы результаты крупнейшего мета-анализа «Antithrombotic Trialists Collaboration» 287 рандомизированных клинических исследований, охвативших порядка 200,000 больных с окклюзионными заболеваниями сосудов [47]. Результаты проведенного мета-анализа демонстрируют преимущества АСК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что применение высоких доз АСК (500–1500 мг) не имеет преимуществ в терапевтической эффективности по сравнению со средними (160–325 мг) и низкими (75–150 мг) дозами и довольно часто сопровождается побочными действиями со стороны ЖКТ. Применение АСК с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смерть на 15% и несмертельные сосудистые осложнения – на 30% [47-49].

Широкое клиническое использование АСК в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, нестабильной стенокардии стало общепризнанным в конце прошлого века по материалам результатов четырех плацебо- контролируемых исследований: в Центре ветеранов в США в 1983 г., исследований Cairns et al. в 1985 г. [50] и Theroux et al. в 1988 г. в Канаде [48] и исследования RISC в 1990 г., организованного в Швеции. Различия в дизайне каждого из исследований, различные критерии включения/исключения больных, а также разные дозировки препарата глобально не повлияли на результаты всех исследований, а именно, назначение АСК при нестабильной стенокардии уменьшало риск развития таких событий, как смерть и ИМ более чем на 50%.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST была впервые изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ISIS-2 в 1988 г. [51]. В исследование участвовали более, чем 17 тысяч больных с инфарктом миокарда, которые в первые 24 ч от развития симптомов были поделены на группы для терапии ацетилсалициловой кислотой 160,5 мг/сут., стрептокиназой 1,5 млн. ЕД, их комбинацией, либо плацебо. Терапия АСК, продолжавшаяся в течение 5 недель, уменьшала показатель сердечно-сосудистой смертности на 23%, частоту повторных ИМ на 49% и частоту ишемических инсультов на 46%. При этом риск развития серьезных кровотечений, в том числе геморрагических инсультов, не увеличивался. Наиболее оптимальным было сочетание АСК с тромболитиком, снижавшее показатели смертности на 42% по сравнению с группой плацебо. Снижение абсолютного риска развития серьезных сосудистых событий у больных острым инфарктом миокарда, получавших АСК в течение 1 мес, составило 38 на 1000 пролеченных больных.

Еще одно крупное рандомизированное клиническое исследование SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), проведенное в Швеции и опубликованное в 1992 году, включило в себя 2035 пациентов со стабильной стенокардией (1009 пациентов в исследуемой группе/1026 в контрольной). Пациенты получали АСК в дозе 75 мг и плацебо соответственно на фоне приема антиангинального препарата соталола. Результаты исследования показали, что суммарная частота инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти в группе ацетилсалициловой кислоты снизилась на 34% ($p=0,003$), а частота других сосудистых событий и смертности – на 22-32% [52].

Ацетилсалициловая кислота является необходимым компонентом вторичной профилактики у пациентов, перенесших острую сосудистую катастрофу (острый инфаркт миокарда и острый инсульт).

Противопоказаниями к назначению у пациентов ацетилсалициловой кислоты может быть индивидуальная непереносимость препарата; заболевания со стороны системы крови, такие, как гемофилия; указание в анамнезе на желудочно-кишечные кровотечения и другие потенциально значимые источники кровотечения. Относительными противопоказаниями являются: детский возраст до 18 лет; I и II триместр беременности и период лактации; гастропатии; повышенный риск развития кровотечений в послеоперационном периоде; дефицитные анемии.

Следующей генерацией антитромботических препаратов являются тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел). Тиенопиридины по сути действия являются пролекарствами, так как их активность обусловлена действием активных метаболитов, образующихся после метаболизма в печени с участием системы цитохром P450. Одним из первых представителей можно назвать тиклопедин.

Тиклопидин - 5-[(2-Хлорфенил) метил]-4,5,6,7-тетрагидротиено [3,2-с]пиридин, в отличие от ацетилсалициловой кислоты точкой его приложения является аденозинфосфат. Ингибирует фосфолипазу C₂, приводит к обратимому торможению, вызываемого аденозинфосфатом, связывания тромбоцитов с фибриногеном и соответственно подавляет агрегацию тромбоцитов. После приема внутрь быстро абсорбируется. C_{max} в плазме достигается через 2 ч; биодоступность составляет 80–90% (увеличивается на 10–20% при приеме после еды). В плазме крови на 98% связан с белками (с альбумином, кислым альфа₁-гликопротеином и липопротеидами). Метаболизируется в печени с образованием четырех метаболитов, один из которых обладает фармакологической активностью. T_{1/2} после однократного приема (250 мг) составляет около 13 ч, на фоне регулярного — 4–5 дней. Равновесная концентрация в крови создается через 2–3 недели. Экскретируется с мочой в основном в виде метаболитов. На 1/3 в неизменном виде выводится с желчью и фекалиями. C₁ уменьшается у пожилых больных. Снижает агрегацию тромбоцитов, не изменяя активности циклооксигеназы и фосфодиэстеразы. Тормозит рост эндотелиальных клеток. Уменьшает вязкость крови и удлиняет время кровотечения. У больных с

гломерулонефритом понижает протеинурию и увеличивает клиренс креатинина. При использовании терапевтических доз значимое подавление агрегации тромбоцитов отмечается через 24–48 ч после начала лечения; максимальный эффект достигается на 5-6 день терапии и прекращается через 5-6 дней после окончания лечения. Противопоказания: гиперчувствительность, кровотечение, гемофилия или др. нарушения коагуляции или системы гемостаза, геморрагический диатез (в т.ч. в анамнезе), удлинение времени кровотечения; лейкопения, тромбоцитопения или агранулоцитоз (в т.ч. в анамнезе); язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, варикозное расширение вен пищевода; геморрагический инсульт в острой и подострой фазе, внутричерепное кровоизлияние (в т.ч. в анамнезе); печеночная недостаточность; беременность, период лактации, сопутствующая гепаринотерапия. Первичная профилактика тромбоза у здоровых пациентов. С осторожностью. Планируемые оперативные вмешательства, травмы, тяжелая почечная недостаточность, детский возраст [53].

Доказательная база применения тиклопидина довольно внушительная: CATS (The Canadian American Ticlopidine Study, 1989 г.); TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group, 1989 г.), STAI (The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group, 1990 г.); STIMS (The Swedish Ticlopidine Multicentre Study, 1990 г.).

Исследования CATS (The Canadian American Ticlopidine Study, 1989 г.) - это рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для оценки влияния тиклопидина (250 мг дважды в день) на последующее снижение возникновения инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти у пациентов, которые имели в анамнезе указание на перенесенный инсульт. В этом исследовании участвовали 25 медицинских центров, было включено 1072 пациентов в исследование с диагностированным инсультом в период от 1 недели до 4 месяцев после верификации. Больные наблюдались в течение 3 лет (в среднем 24 месяца). По результатам данного исследования тиклопидин имел преимущество перед плацебо в отношении профилактики сердечнососудистых осложнений у больных после инсульта [54].

Исследование TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group, 1989 г.) – это рандомизированное сравнительное исследование, в котором участвовало 56 североамериканских центров с 3069 пациентами. В ходе исследования сравнивались эффекты тиклопидина (500 мг ежедневно) и ацетилсалициловой кислоты (1300 мг в день), конечная точка: риск развития инсульта или смерти. Пациенты наблюдались от 3 до 6 лет. В этом исследовании было показано, что назначение тиклопидина больным после транзиторных церебральных ишемических атак снижало риск повторных ишемических событий (инсультов) и смерти в большей степени, нежели ацетилсалициловая кислота [55].

Исследование STAI (The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group, 1990 г.) – открытое рандомизированное, контролируемое

многоцентровое исследование. В исследование были включены 652 пациента с нестабильной стенокардией, рандомизированные случайным образом в течение 48 часов после события. Пациенты получали либо стандартную терапию (группа С, n=338) или стандартная терапия в сочетании с тиклопидином 250 мг (группа С+Т, n=314). Первичная конечная точка - сосудистая смерть и нефатальный инфаркт миокарда, наблюдались у 13,6% пациентов в группе С и у 7,3% пациентов в группе С + Т, что дает снижение риска на 46,3% ($p = 0,009$). Сосудистая смерть составила 4,7% у пациентов в группе С и 2,5% у пациентов в группе С + Т, что показало снижение риска на 46,8% ($p = 0.139$). Риск развития нефатального инфаркта миокарда сократилась на 46,1% ($p = 0,039$), с частотой 8,9% у пациентов в группе С и 4,8% у пациентов в группе С + Т. Повторное развитие инфаркта миокарда возникали с частотой от 6,8% у пациентов в группе С и 3,8% у пациентов в группе С + Т, что дает снижение риска на 44,1% ($p = 0.091$). Фатальный и нефатальный инфаркт миокарда составили 10,9% у больных в группе С и 5,1% у пациентов в группе С + Т соответственно, что дает снижение риска на 53,2% ($p = 0,006$).

Таким образом главным выводом исследования STAI было показано, что добавление тиклопидина к стандартной антиангинальной терапии (без ацетилсалициловой кислоты и гепарина) у больных с нестабильной стенокардией позволяет достоверно снизить частоту развития фатального и нефатального инфаркта миокарда через 6 месяцев наблюдения [56].

Исследование STIMS (The Swedish Ticlopidine Multicentre Study, 1990 г.) – это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с целью определения антиагрегационного действия тиклопидина на тромбоциты и степени снижения частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и транзиторных ишемических атак у больных с перемежающейся хромотой. Был проведен мониторинг в течение как минимум 5 лет. В общей сложности в исследовании приняло участие 687 пациентов. Результаты: тиклопидин в сравнении с плацебо снижал суммарную частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на 20% [57].

Использование тиклопидина при инвазивных вмешательствах (в частности чрескожное коронарное вмешательство) продемонстрировало достаточно высокую эффективность препарата, что и было отражено в таких исследованиях, FANTASTIC (The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study) [58], MATTIS [59], CLASSIC [60] ISAR [61]. Указанные исследования показали хорошую эффективность комбинации тиклопидина и АСК у данной категории больных. Тиклопидин противопоказан у больных с повышенным риском кровотечения, при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром геморрагическом инсульте (остром нарушении мозгового кровообращения в результате разрыва сосудов мозга), заболеваниях печени, беременности и питании грудью. Нельзя назначать продукт одновременно с антикоагулянтами (препаратами, тормозящими свертывание крови) и другими антиагрегантами

(АСК). Побочные действия при использовании тиклопидина могут быть диарея, гастралгии и гстропатии, кожные аллергические реакции, головокружение, в отдельных случаях желтуха. Возможны геморрагические проявления, тромбоцитопения, агранулоцитоз. В процессе лечения необходимо систематически проводить гематологические исследования и контроль за функцией печени. Основным недостатком тиклопидина является его недостаточный профиль безопасности и тяжелой переносимостью у пациентов. Довольно часто развиваются тяжелые побочные реакции, особенно со стороны системы крови [62 - 65]. Таким образом, применение тиклопидина в настоящее время значительно ограничено.

Клопидогрел, как и тиклопидин является представителем группы тиенопиридинов. По праву клопидогрел можно назвать самым ярким представителем второй генерации антитромботических препаратов, осуществивший «революцию» в сфере антитромботической терапии. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела «SR 26334» селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов. Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий [39]. Ключевым исследованием в изучении клопидогрела можно считать многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, 1996 г) [66], в котором в сравнительном аспекте изучались клопидогрел и АСК у пациентов с атеросклеротическими проявлениями. Целью данного исследования было определение дозы клопидогрела для вторичной профилактики ишемических событий у пациентов, страдающих сосудистыми проявлениями атеросклероза. Было показано преимущество монотерапии клопидогрелом перед терапией АСК для достижения положительного клинического исхода. Преимущества клопидогрела перед АСК были особенно очевидны среди пациентов, у которых риск развития тромботических осложнений традиционно считается наиболее высоким. Так, снижение относительного риска всех сердечно-сосудистых событий составило 23,8% у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, 31,2% у больных, перенесших операцию чрескожного коронарного вмешательства, 21% у больных с сахарным диабетом [66]. Группы клопидогрела и АСК не различались по частоте геморрагических осложнений, нейтропении и тромбоцитопении,

однако случаев сыпи и диареи было в два раза больше при приеме клопидогрела. На основании результатов данного исследования стало возможным определить наиболее оптимальную дозу в 75 мг. 1 раз в день, как наиболее эффективную и безопасную [67].

В 2001 году были опубликованы результаты исследования CURE (the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial), в котором были рандомизированы более, чем 12,000 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Было установлено, что комбинированное назначение клопидогрела с АСК в течение 3–12 месяцев позволяет снизить кумулятивный риск развития сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК. Различия в группах по частоте исходов начали проявляться уже через 2 часа от начала лечения, что связано с использованием однократной нагрузочной дозы клопидогрела в 300 мг, т.к. известно, что при использовании стандартной дозы 75 мг/сутки оптимальный антитромбоцитарный эффект клопидогрела достигается только через несколько дней [68]. Обладая выраженным антиагрегантным действием клопидогрел увеличивает риск развития кровотечений. Частота развития кровотечений в CURE была выше у пациентов, получавших АСК в дозах, превышающих 100 мг в сутки. Поэтому при необходимости длительной комбинированной терапии АСК и клопидогрелом в суточной дозе 75 мг оптимальная доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг.

Результаты исследования PCI-CURE, (n=2658) еще раз подтвердили безусловные преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии клопидогрелом и АСК у пациентов, подвергшихся сосудистой ангиопластике [41, 69 - 71]. Ангиопластика выполнялась в среднем через 10 дней от включения в исследование. Все больные получали клопидогрел в течение 4–х недель после ангиопластики, а затем возвращались к терапии в соответствии с рандомизацией. Суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и потребности в срочной ангиопластике за 30 дней наблюдения составила 4,5% в группе комбинированной терапии в сравнении с 6,4% в группе АСК, что соответствовало снижению относительного риска на 30%, $p=0,03$. Снижение относительного риска смерти и инфаркта миокарда за 12 месяцев наблюдения в группе комбинированной терапии составило 25%, $p=0,047$.

В 2002 г. были опубликованы результаты исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [72], одной из целей которого было изучение эффективности длительного (в течение 1 года) лечения клопидогрелом 75 мг/сутки в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей АСК, у больных, подвергнутых коронарной баллонной ангиопластике. Всего в исследование было включено 2116 пациентов с коронарным атеросклерозом, подходящим для выполнения КБА. Различные проявления ОКС были у 69% больных, в 33% случаев ангиопластика выполнялась в плановом порядке. В группе комбинированного лечения предусматривалось назначение клопидогрела за 3–24 часа до КБА в

нагрузочной дозе 300 мг. Больные в обеих группах получали клопидогрел и АСК в течение 28 дней после КБА, а затем возвращались к терапии в соответствии с рандомизацией.

У пациентов, продолжавших принимать АСК и клопидогрел, суммарный риск развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти был ниже на 26,9% через 12 месяцев наблюдения, $p=0,02$. При этом достоверного увеличения числа больших геморрагий не было (8,8% в группе комбинированного лечения в сравнении с 6,7 % в группе АСК, $p=0,07$). Было подсчитано, что на 1000 пролеченных больных за 12 месяцев наблюдения назначение клопидогрела предотвращает развитие 30 сердечно-сосудистых событий. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при комбинации АСК с клопидогрелом наблюдалось независимо от наличия или отсутствия ОКС и назначения блокаторов P₂Y₁₂/Ша рецепторов тромбоцитов.

Еще одним важным выводом исследования является необходимость добавления клопидогрела к АСК до выполнения КБА. Предварительное назначение клопидогрела снижало риск развития ИМ, смерти и потребности в срочной реваскуляризации на 18,5% за 28 дней наблюдения. Эффект клопидогрела зависел от времени назначения нагрузочной дозы. Прием клопидогрела менее, чем за 6 часов до КБА не оказывал влияния на частоту развития неблагоприятных исходов в течение первых 28 дней, в то время как более раннее назначение препарата снижало их риск на 38,6% ($p=0,05$).

Резюмируя исследования, посвященные клиническому использованию клопидогрела, можно утверждать, что терапия клопидогрелом в комбинации с АСК снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, подвергаемых КБА, а также улучшает исходы больных с ОКС без подъемов ST независимо от выполнения вмешательств на коронарных артериях. При этом клопидогрел следует назначать на протяжении 9–12 месяцев, а возможно и дольше.

На основании полученных данных Американской ассоциацией сердца в 2002 г. [73] был сделан вывод о целесообразности использования комбинации АСК + клопидогрел всем больным с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема ST: как тем, у которых планируется ангиопластика, так и без проведения вмешательств на коронарных артериях. Рекомендуемая длительность назначения клопидогрела составляет от 1 до 9 месяцев.

Таким образом клопидогрел является высокоэффективным антитромботическим препаратом с высоким профилем безопасности. Возможно в обозримом будущем показания к использованию клопидогрела будет расширено.

Необратимый ингибитор рецепторов P₂Y₁₂–prasugrel. В рандомизированном исследовании TRITON-TIMI-38, в которое было включено 13,608 пациентов prasugrel сравнивался с клопидогрелом у больных с ОКС с высоким риском при проведении ЧКВ. Результаты исследования показали, что prasugrel является эффективным антиагрегантом, однако с низким профилем безопасности. Сердечная смерть, нефатальный

инфаркт миокарда, инсульт (6-15 месяцев) у больных из группы, получающих прасугрел, были меньше на 18%, частота развития тромбоза стента меньше на 52% (1,8% по сравнению с клопидогрелом 2,4%, $p < 0,001$). Но в тоже время риск развития крупных, клинически-значимых кровотечений (в том числе фатальных), был выше у пациентов, получавших прасугрел (с возрастанием с 1,8% до 2,4%, $p < 0,03$) на протяжении 15 месяцев [74].

Новый внутривенный ингибитор P2Y12 рецепторов-кангрелор, обладающий быстрым началом действия, показан для снижения перипроцедурных тромботических событий у пациентов, не получивших нагрузочную дозу других пероральных ингибиторов P2Y12 и кому не планируется введение ингибиторов гликопротеиновых IIb / IIIa рецепторов тромбоцитов. На сегодняшний момент опубликованы 2 исследования по препарату кангрелор: CHAMPION PCI (2009 г.) [75,76] и CHAMPION PLATFORM (2009 г.) [77]

В исследовании CHAMPION PCI кангрелор сравнивался с клопидогрелом. Исследователи под руководством Robert A. Harrington (Дюрхем, США) рандомизировали 8877 пациентов со стабильной стенокардией (15%), нестабильной стенокардией (25%), острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (49%) и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (11%), которым была проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика на две группы [78].

В первой группе использовали кангрелор (30 мкг\кг за 30 минут до вмешательства болюсно, во время вмешательства инфузия 4мкг\кг\мин, сразу после вмешательства назначался клопидогрель 600 мг). Во второй группе использовали клопидогрель (нагрузочная доза 600 мг).

Во время вмешательства 55% пациентов получали нефракционированный гепарин, 30% бивалирудин, 8% низкомолекулярные гепарины, 26% ингибиторы гликопротеидов IIa\IIIb. Стенты с лекарственным покрытием были имплантированы 59% пациентов, стенты без покрытия – 38% пациентов.

Результаты наблюдения за 48 часов и 30 дней показали, что применение кангрелора не снижает количество смертельных исходов, инфарктов миокарда и повторных реваскуляризации (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты исследования CHAMPION PCI

Событие	Кангрелор	Клопидогрель	P
Смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация за 48 часов	7,5%	7,1%	0,59
Смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация за 30 дней	8,7%	8,5%	0,73

С точки зрения риска возникновения кровотечений, группы были сопоставимы [79, 80].

В исследовании CHAMPION PLATFORM 5362 пациента с нестабильной стенокардией (35%) и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (59%), подвергшиеся ЧТКА, были рандомизированы на две группы.

В первой пациенты получали кангрелор (30 мкг\кг за 30 минут до вмешательства болюсно, во время вмешательства инфузия 4мкг\кг\мин); во второй – плацебо. Сразу после вмешательства все пациенты в обеих группах получали 600 мг клопидогреля.

Результаты наблюдения за 48 часов и 30 дней показали, что применение кангрелора незначительно снижает количество смертельных исходов, инфарктов миокарда и повторных реваскуляризации (таблица 5).

Таблица 5 - Результаты исследования CHAMPION PLATFORM

Событие	Кангрелор	Клопидогрель	P
Смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация за 48 часов	7%	8%	0,17
Смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация за 48 часов у пациентов с нормальным уровнем сердечных тропонинов	4,6%	7,2%	0.03
Смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация за 30 дней	8,6%	9,6%	0,73

Также в группе кангрелора за 48 часов было замечено меньше случаев тромбоза стента (0,2% против 0,7%; P=0,02). Также ниже была общая смертность (0,2% против 0,7%; P=0,02).

Полученные данные были признаны неудовлетворительными, и оба исследования прекращены.

Однако, исследователи надеются, что препарат найдет применение в клинической практике: у кангрелора самое короткое действие из всех антиагрегентов, что позволяет использовать его в случаях, когда предполагается быстрое прерывание действия антиагреганта при высоком риске кровотечений [79, 80].

Показаниями для назначения кангрелора может быть использован как у пациентов со стабильной стенокардией, так и при остром коронарном синдроме.

Тикагрелор в отличие от тиенопиридинов является активным лекарством, представителем химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, который является селективным и обратимым антагонистом P2Y₁₂ рецептора к аденозиндифосфату (АДФ) и может предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию

тромбоцитов. Тикагрелор активен при приеме внутрь и обратимо взаимодействует с P2Y₁₂ АДФ-рецептором тромбоцитов. Тикагрелор не взаимодействует с местом связывания самого АДФ, но его взаимодействие с P2Y₁₂ АДФ-рецептором тромбоцитов предотвращает трансдукцию сигналов [53].

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения ацетилсалициловой кислоты тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов: через 0.5 ч после приема тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2-4 ч после приема препарата и поддерживается в течение 2-8 ч. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 ч после приема препарата.

При планировании аортокоронарного шунтирования (АКШ), риск кровотечений возрастает, если тикагрелор прекращают применять менее, чем за 96 ч до процедуры.

Переход с клопидогреля на тикагрелор приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26.4%, а изменение терапии с тикагрелора на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24.5%. Можно менять терапию с клопидогреля на тикагрелор без прерывания антитромботического эффекта [53].

В крупном рандомизированном исследовании PLATO (PLATelet Inhibition and Patient Outcomes) [81] участвовало 18,624 пациента, у которых за последние 24 часа развились симптомы нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST или инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и которые лечились консервативно, или посредством чрескожного коронарного вмешательства, или АКШ. В этом исследовании на фоне ежедневной терапии ацетилсалициловой кислотой тикагрелор 90 мг 2 раза/сут сравнивался с клопидогрелом 75 мг/сут в отношении эффективности в предупреждении развития комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта за счет влияния на частоту сердечно-сосудистых смертей и инфарктов миокарда. Нагрузочная доза составляла 300 мг клопидогреля (доза 600 мг также допускалась при проведении ЧКВ) или 180 мг тикагрелора.

Эффект тикагрелора проявлялся рано (на 30 день снижение абсолютного риска /САР/ на 0.6% и снижение относительного риска /СОР/ на 12%), с поддержанием постоянного эффекта терапии в течение 12 месяцев, что приводило к САР на 1.9% и СОР на 16% в течение года. Тикагрелор снижает относительный риск комбинированной конечной точки (совокупность сердечно-сосудистых смертей, инфаркта и инсульта) у пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на 16% (отношение рисков /ОР/ 0.84; 95% доверительный интервал /ДИ/ 0.77-0.92; p=0.0003), сердечно-

сосудистой смерти на 21% (ОР 0.79; 95% ДИ 0.69-0.91; $p=0.0013$), инфаркта миокарда на 16% (ОР 0.84; 95% ДИ 0.75-0.95; $p=0.0045$) [81].

Эффективность препарата тикагрелора показана у различных подгрупп пациентов, независимо от массы тела, пола, наличия в анамнезе сахарного диабета, транзиторной ишемической атаки или негеморрагического инсульта, реваскуляризации, сопутствующей терапии (включая гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, окончательного диагноза (инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и нестабильная стенокардия) и лечения, запланированного при рандомизации (инвазивное или консервативное).

Дополнительный анализ позволил предположить наличие возможной связи с дозой ацетилсалициловой кислоты; это выражалась в том, что пониженная эффективность наблюдалась при приеме препарата тикагрелор в комбинации с ацетилсалициловой кислоты в повышенных дозах. Рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты для постоянного приема в сочетании с препаратом тикагрелора - 75-150 мг.

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт или большое кровотечение по определению исследования PLATO) подтверждает, что в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома положительный эффект тикагрелора не нейтрализуется случаями больших кровотечений (СОР 8%, САР 1.4%, ОР 0.92; $p=0.0257$) [81].

В Республике Казахстан представлены и зарегистрированы основные антиагрегантные препараты, а именно ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор. Эти препараты активно и широко используются в ургентной кардиологической практике: в составе двойной антитромботической терапии, при проведении инвазивных вмешательств (ЧКВ, ангиопластика, шунтирование) в нагрузочных дозировках. Обязательно необходимо помнить, что данные лекарственные препараты являются дорогостоящими как в стоимости за единицу, так и курсовая стоимость лечения, а это создает дополнительную нагрузку на бюджет здравоохранения, что особенно важно в период экономических потрясений и спада экономического производства в нашей стране. При этом в нашем регионе не проводились ни исследования с учетом фармакоэпидемиологических аспектов потребления антиагрегантов, ни маркетинговые исследования с учетом структуры рынка антитромботических препаратов.

Таким образом социальная значимость болезней системы кровообращения и широкое применение антиагрегантов в клинической практике делает своевременным изучение структуры рынка антитромботических препаратов с учетом фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Работа выполнена на кафедре фармацевтических дисциплин с курсом химии Карагандинского Государственного Медицинского университета.

Дизайн фармакоэпидемиологической и маркетинговой части исследования – описательный, аналитический. В качестве дизайна клинической части научной работы мы выбрали открытое проспективное клиническое исследование.

В исследование были включены 145 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с верифицированным диагнозом острый коронарный синдром с подъемом / без подъема сегмента ST, подвергшихся urgentному инвазивному вмешательству (ЧКВ). Все пациенты получали стационарное лечение в областном кардиохирургическом центре г. Караганда (41 пациент) и в Городской больнице № 1 г. Караганда (62 пациента), а также 42 пациента в Helios Klinikum, Bad-Saarov, Deutschland.

Все лекарственные препараты, которые мы использовали в научном исследовании, зарегистрированные в Республике Казахстан и представлены в Государственном реестре лекарственных средств РК (http://dari.kz/category/gos_reestr_excel), а также включены в Клинические протоколы диагностики и лечения РК (https://diseases.medelement.com/diseases_list/index/).

Лекарственные средства, использованные нами в исследовании, являются оригинальными. Все инструкции по медицинскому применению были отобраны на сайте Национального центра экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (<http://dari.kz/>) (приложения А, Б, В)

Клопидогрель. Таблетки, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит активное вещество - клопидогрела гидросульфат (эквивалентно клопидогрелу основанию 75,000 мг) 97,875 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, макрогол 6000, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизированное, состав оболочки: Опадрай 32 К 14834, тип II (лактоза, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа (III) оксид красный), воск карнаубский.

Таблетки круглой формы, со слегка выпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета, с маркировкой «75» на одной стороне и «1171» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа. Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Тикагрелор. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг. Одна таблетка содержит активное вещество - тикагрелор 90 мг, вспомогательные вещества: маннитол, кальция гидрофосфат, натрия крахмалгликолят, гидроксипропил-целлюлоза, магния стеарат, состав оболочки: гипромеллоза

2910, титана диоксид (E171), тальк, макрогол 400, железа оксид жёлтый (E172).

Описание Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой « $\frac{90}{T}$ » на одной стороне и гладкие на другой.

Фармакотерапевтическая группа. Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 100 мг и 300 мг. Одна таблетка содержит активное вещество - кислота ацетилсалициловая 100 мг или 300 мг, вспомогательные вещества: целлюлозы порошок, крахмал кукурузный, эудрагит L30D, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат, тальк, триэтилцитрат.

Описание Круглые, двояковыпуклые, слегка шероховатые, скошенные к краю таблетки белого цвета, на изломе - однородная масса белого цвета, окружённая оболочкой того же цвета

Фармакотерапевтическая группа. Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов.

В качестве источника информации о региональном фармацевтическом рынке использовали Национальный Формуляр РК и сводные прайс-листы оптовых предложений региональных дистрибьюторов: ТОО Аманат, ТОО КФ Медсервис-плюс, ТОО Стофарм. Анализировались прайс-листы с ноября 2013 года по апрель 2016 года.

2.2 Методы исследования

Маркетинговый метод

Анализ структуры карагандинского регионального фармацевтического рынка проводился по следующим категориям:

1. По государству производителю.
2. По доле отечественных и зарубежных лекарственных средств.
3. По фармакотерапевтическим группам.
4. По категории снабжения (госпитальный и амбулаторный сегменты).

Распределение лекарственных средств по фармакотерапевтическим группам (антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, нитраты, гиполипидемические препараты, противоаритмические и антигипертензивные препараты) проводилось в соответствии с перечнем ЛС по Государственному реестру лекарственных средств РК (http://dari.kz/category/gos_reestr_excel).

Кроме всего прочего изучение карагандинского рынка включило оценку глубины ассортимента различными фармакотерапевтическими группами [82].

$$K_{\Gamma} = \Gamma_{\phi} / \Gamma_{\delta} \quad (1)$$

где

K_{Γ} – коэффициент глубины ассортимента;

Гф - количество наименований лекарственных средств одной фармакотерапевтической группы, то есть фактическое наполнение (насыщенность) ЛС на региональном рынке;

Гб - количество наименований лекарственных средств, зарегистрированных и разрешенных к применению в стране в соответствии с Национальным Формуляром Республики Казахстан.

Полнота насыщения ассортимента лекарственных средств из различных фармакотерапевтических групп рассчитывалась нами для международных непатентованных наименований. Этот показатель характеризует соответствие фактического наличия видов ЛС существующему спросу в однородной фармакотерапевтической группе.

$$Pa = Pf / Pb \times 100 \quad (2)$$

где

Pa- коэффициент полноты ассортимента лекарственных средств;

Pf – количество ЛС из той или иной фармакотерапевтической группы;

Pb – общее количество ЛС той или иной фармакотерапевтической группе.

Методы фармакоэпидемиологического исследования

Дизайн проведенного фармакоэпидемиологического исследования состоял из двух основных частей. Первая часть представляет описательное проспективное исследование, проводимая для изучения структуры назначений лекарственных средств у больных с острым коронарным синдромом.

За основу были взяты 145 источника медицинской информации (Медицинская карта стационарного больного).

В рамках выполненного исследования были применены методики частотного анализа назначений, изучена структура назначений лекарственных препаратов, DDD-методика, VEN-анализ [83 - 85]. Для достоверности полученных результатов исключалась внутренняя ошибка путем случайной выборки участников.

Вторая часть аналитическое исследование с использованием анкеты, разработанной для опроса врачей, и была направлена на выявление предпочтений, приверженности к назначению лекарственных препаратов и проводилась в виде одномоментного аналитического исследования.

Клиническое исследование.

С целью изучения клинической эффективности и безопасности антитромботической терапии при ОКС, определенной по обобщенным результатам фармакоэпидемиологического исследования, а также руководствуясь Национальными протоколами диагностики и лечения и Международными рекомендациями по ведению пациентов с ОКС, было проведено клиническое исследование в дизайне открытого проспективного исследования.

Все пациенты до включения в клиническое исследование собственноручно подписывали Форму информированного согласия. Исследования проводились согласно требованиям и правилам проведения

клинических исследований и (или) испытаний фармакологических и лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Все пациенты после процедуры первичного чрескожного стентирования были распределены в зависимости от того или иного режима двойной антитромбоцитарной терапии на 2 группы:

Клинико-лабораторные методы:

Обследование больных проводилось на базе Областного кардиохирургического центра и Городской больницы №1 г. Караганды.

Всем обследованным пациентам до стентирования и при последующем эпизоде ОКС после стентирования в течение года проводились следующие исследования:

Тщательный сбор жалоб, анамнеза и физикальное обследование;

В исследовании у всех оценивалось состояние периферической крови с помощью гематологического анализатора «Sismex KX – 21 N» (Япония) с автоматическим определением гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, цветного показателя, лейкоцитарной формулы. При помощи биохимического анализатора «Mifis» (Швеция) проводилась оценка липидного обмена с определением уровня холестерина, триглицеридов и липопротеидов, оценка биохимических показателей: АЛТ, АСТ, СРБ. Также проведена оценка коагуляционных факторов (ПТИ, фибриногена) с использованием коагуляционного анализатора Т- 400;

- ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя с использованием ЭКГ аппарата «SCHILLER» (Швейцария);

- ЭхоКС с использованием УЗИ аппарата «Nemiox XG» (Toshiba, Япония) 2011г;

- Коронарография.

Планируемый этап исследования на пациентах одобрен решением Этического комитета на заседании 11.11.2013 г., протокол № 13, с присвоением номера 37.

В клиническом исследовании соблюдены все права пациентов. Больных включали в исследование только после их письменного информированного согласия. Исследователь (группа исследователей) информировали больных о целях и характере исследования, процедурах, с ним связанных, возможном риске, ожидаемом положительном эффекте, альтернативных способах лечения, а также о компенсации возможного ущерба. Исследуемого информировали о добровольности его участия и возможности прекращения исследования в любое время без объяснения причин и последствий для качества его медицинского обслуживания. Гарантируется также конфиденциальность всех данных, связанных с конкретным участником исследования.

Соблюдение предписаний протокола клинических исследований гарантирует воспроизводимость результатов, возможность биометрического контроля, обоснование критериев включения и исключения субъектов

исследования, соблюдение этических норм, своевременное выявление нежелательных явлений и соблюдение мер предосторожности, корректную статистическую обработку данных и объективную оценку полученных результатов (Good Clinical Practice).

Научно-исследовательский коллектив соблюдал принципы научной этики, в частности, поддержания высоких стандартов интеллектуальной честности и недопущения фабрикации научных данных, фальсификации, плагиата, ложного соавторства, использования отдельными участниками коллективных исследований, данных и выводов, полученных в исследованиях, без согласования с другими участниками.

Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии.

В целях определения наиболее выгодного с экономической точки зрения метода лечения мы провели фармакоэкономическое исследование. Анализ «затраты–эффективность» (cost–effectiveness) применяется для сравнения разницы стоимости двух и более вмешательств, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах. Расчет для каждой альтернативной схемы лечения проводят отдельно и представляют в виде затрат на единицу эффективности с последующим сравнением полученных результатов [86].

Клинико-экономическая эффективность использованных схем антитромботической терапии изучена по результатам сравнительного фармакоэкономического анализа и анализа «стоимость - эффективность».

При проведении анализа «стоимость -эффективность» для каждой фармакотерапевтической схемы лечения ОКС определялось соотношение «стоимость/эффективность» по формуле:

$$CER = DC / Ef \quad (3)$$

где

CER – соотношение затраты/эффективность (показывает затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного);

DC – прямые затраты;

Ef – эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных).

При проведении фармакоэкономического анализа наименьшее соотношение стоимость/эффективность с фармакоэкономической точки зрения оценивалось нами как наиболее предпочтительное, так как выявляло медикаментозную терапию и вмешательства, которые характеризовались меньшими затратами на единицу эффективности. Сравнение полученных фармакоэкономических показателей при назначении антиагрегантов позволило нам выявить наиболее предпочтительные из них.

Методы статистической обработки

Статистический анализ результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием прикладных программ. Использовались как абсолютные, так и относительные величины.

Статистическая достоверность различий в группах сравнения определена статистическими методами с помощью непараметрических критериев. Для расчетов будет использоваться лицензионное программное обеспечение «Statistica Base 10.0» фирмы «Stat Soft» и табличный процессор Excel из пакета Microsoft Office 2007. Рассчитывали среднюю арифметическую выборочных значений (M) и ее стандартную ошибку (m). Средние значения в нашей работе представлены как $M \pm m$. Для расчета статистической значимости различий признаков использовали критерий Стьюдента (t).

Различия считали статистическими значимыми при $p < 0,05$.

3. Маркетинговый анализ структуры рынка антитромботических препаратов

Ключевым фактором благополучия и процветания общества является здоровье его граждан, которое выступает в качестве невозобновляемого ресурса. В связи с постоянным наращиванием производства и ухудшением состояния окружающей среды все больший масштаб приобретает проблема эволюции заболеваний и их эффективного лечения. Динамичное развитие фармацевтического рынка определяется его жизненным приоритетом, так как человечество с начала своего существования нуждается в постоянном потреблении лекарственных средств и изделий медицинского назначения для поддержания здоровья на необходимом для полноценной жизни уровне. Фармацевтический рынок представляет собой важный сектор экономики любой страны и является критерием её экономического и социального развития, уровня благосостояния населения [87, 88].

В течение последних двадцати лет независимого существования Республики Казахстан показатели валового внутреннего продукта демонстрирует преимущественно устойчивый рост, хотя темпы роста существенно изменяются от года к году (так, ежегодно рассчитываемый индекс физического объема ВВП, выраженный в процентах к предыдущему году, варьирует в пределах 1,2-13,5%, а темпы роста зависят, преимущественно, от конъюнктуры на внешних сырьевых рынках). В 2013 году по данным Комитета по статистике ВВП вырос на 5,8% по сравнению с прошлым годом, в 2014 году рост составил 4,1%, а в 2015 – 1,2% (<http://www.stat.gov.kz/>)

Рынок лекарственных препаратов представляет собой один из наиболее значительных и активно развивающихся сегментов отечественного рынка. Только в 2011 г. прирост общего объема продаж лекарственных средств по сравнению с 2010 г. составил 9-10% %. Потребление ЛС, характеризующее степень развития фармацевтического рынка, является объективной необходимостью, обусловленной состоянием здоровья людей, демографическими, экономическими и другими факторами [12,89].

Современный фармацевтический рынок Казахстана характеризуется неуклонным ростом товарной номенклатуры. В течение последнего десятилетия произошло значительное расширение, пополнение и углубление ассортимента всех основных групп медицинских и фармацевтических товаров. Увеличение товарной номенклатуры в большей степени связано с регистрацией на фармацевтическом рынке Казахстана большого количества воспроизведенных препаратов – дженериков зарубежных и отечественных производителей. Это существенно увеличило возможность выбора необходимых лекарственных препаратов с учетом современных подходов к фармакотерапии различных патологических состояний, индивидуальных особенностей течения болезней, потребительских предпочтений конечных потребителей [89-91].

Для фармацевтических работников, организующих лекарственное обеспечение населения и медицинских организаций, актуальной проблемой является формирование рациональной ассортиментной политики, способствующей как удовлетворению потребностей потребителей, так и укреплению рыночных позиций фармацевтической организации [92].

Товарный ассортимент, а точнее его полнота, имеет важное социально-экономическое значение, так как его качество определяет полноту удовлетворения потребительского спроса. Узкий ассортимент может быть одним из факторов, сдерживающих процесс удовлетворения индивидуальных потребностей каждого потребителя. Определение оптимального ассортимента является ключевым моментом экономической деятельности каждой аптечной организации и позволяет обеспечить ее максимальную экономическую эффективность [88, 91, 92].

В Республике Казахстан на сегодняшний день зарегистрировано 7,657 наименований лекарственных препаратов (Государственный реестр лекарственных средств РК, http://dari.kz/category/gos_reestr_excel). Из них препараты синтетического и биологического происхождения составляют 96% и препараты растительного происхождения 4%, что отображено на рисунке 5.

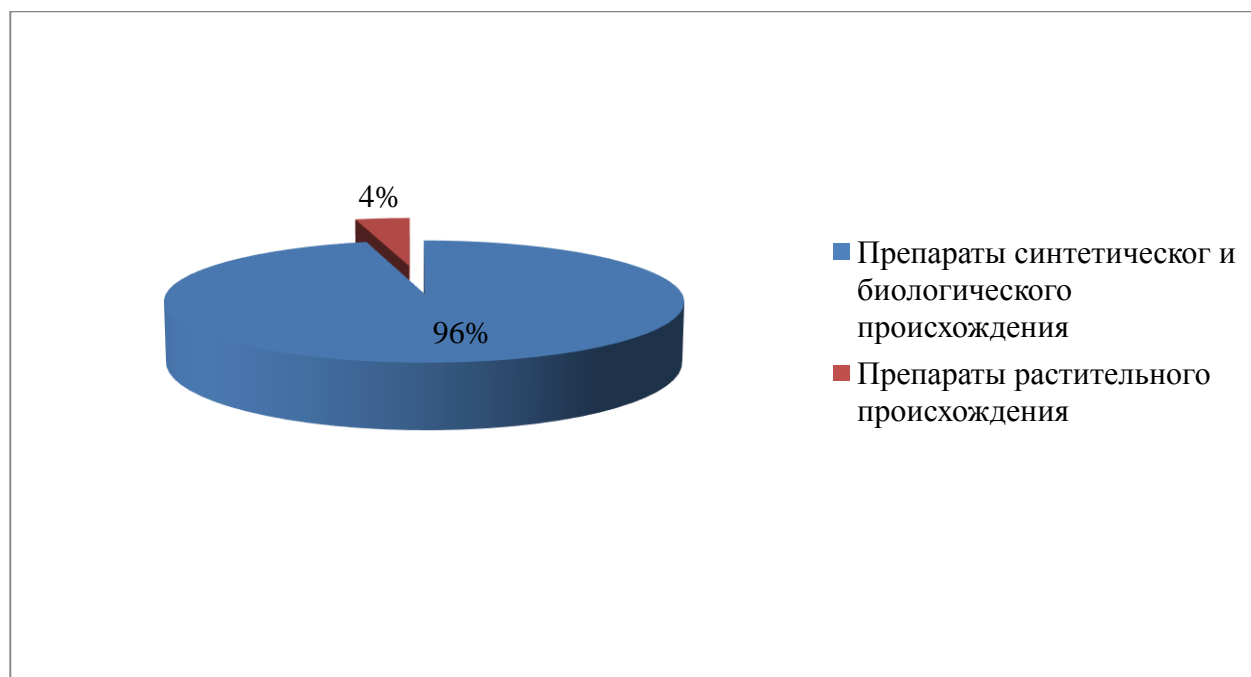


Рисунок 5. Общая структура лекарственного рынка РК (2016)

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности в большинстве развитых стран, составляя до 40 % всех случаев всех смертей [9, 10, 93]. Поэтому на терапию сердечно-сосудистых заболеваний расходуется значительная часть бюджета здравоохранения; в некоторых странах до 12-13 % затрат на медицинское обслуживание приходится на лечение этой группы заболеваний [7, 9, 10].

В связи с вышеизложенным, сердечно-сосудистые средства во всем мире являются крупнейшим по объему продаж и одним из наиболее динамично развивающихся фармакологических классов лекарственных препаратов. На долю этих медикаментов приходится около 18 % общей суммы продаж на мировом рынке ЛС.

Лекарственные препараты для лечения болезней системы кровообращения занимают в целом порядка 14% фармацевтического рынка РК, на региональном рынке показатели сопоставимые с общереспубликанскими и составили 12,7%, что в общем соответствует мировым трендам. В целом о состоянии регионального рынка мы судили по Структуре предложений лекарственных средств на карагандинском фармацевтическом рынке. Согласно приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 735 «Об утверждении Правил государственной регистрации, перерегистрации и внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники» было предусмотрено обязательное указание кода анатомо-терапевтической химической классификации при регистрации лекарственных препаратов.

Анатомо-терапевтическо-химическая классификация — международная система классификации лекарственных средств. Используются сокращения: латиницей АТС (от Anatomical Therapeutic Chemical) или кириллицей: АТХ (анатомо-терапевтическо-химическая). Полное английское название — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; по-русски часто пишут сокращенно, Анатомо-терапевтическая классификация. Классификация ведётся Сотрудничающим центром ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств в Осло, Норвегия (<http://www.whocc.no/>). Принята Министерством Здравоохранения и социального развития РК («Государственный реестр лекарственных средств», http://dari.kz/category/gos_reestr_excel).

В подавляющем большинстве случаев каждому лекарственному средству присваивается только один АТС-код. Лекарственным средствам, имеющим несколько основных показаний для медицинского применения, может быть присвоено более одного АТС-кода. В таблице 6 приведены основные группы лекарственных препаратов, которые используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 6 - Основные группы лекарственных препаратов, которые используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

АТХ код	Наименование группы
Код АТХ-В Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	
АТХ код В 01	Антикоагулянты, антитромботические препараты (антиагреганты, группа гепарина и НМГ, антагонисты витамина К, фибринолитики)

АТХ код С01 Препараты для лечения заболеваний сердца	
АТХ код В 02	Антигипертензивные препараты
АТХ код В 03	Диуретики
АТХ код В 04	Периферические вазодилататоры
АТХ код В 05	Ангиопротекторы
АТХ код В 07	Бета-адреноблокаторы
АТХ код В 08	Блокаторы кальциевых каналов
АТХ код С09	Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему
АТХ код С10	Гиполипидемические препараты

Код АТХ-В «Препараты, влияющие на кроветворение и кровь» и код АТХ-С «Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» – это разделы системы буквенно-цифровых кодов Анатомо-терапевтическо-химической классификации, разработанных Всемирной организацией здравоохранения для классификации лекарств и других медицинских продуктов отражает избранные для исследования лекарственные препараты сердечно-сосудистого профиля. В частности, лекарственные препараты из этих групп широко используются в современной клинической практике при лечении БСК.

Анализ фармацевтического рынка карагандинского региона показал, что структура по группам лекарственных препаратов изменилась незначительно. На рисунке 6 представлены основные фармакотерапевтические группы препаратов, которые назначаются при болезнях системы кровообращения.

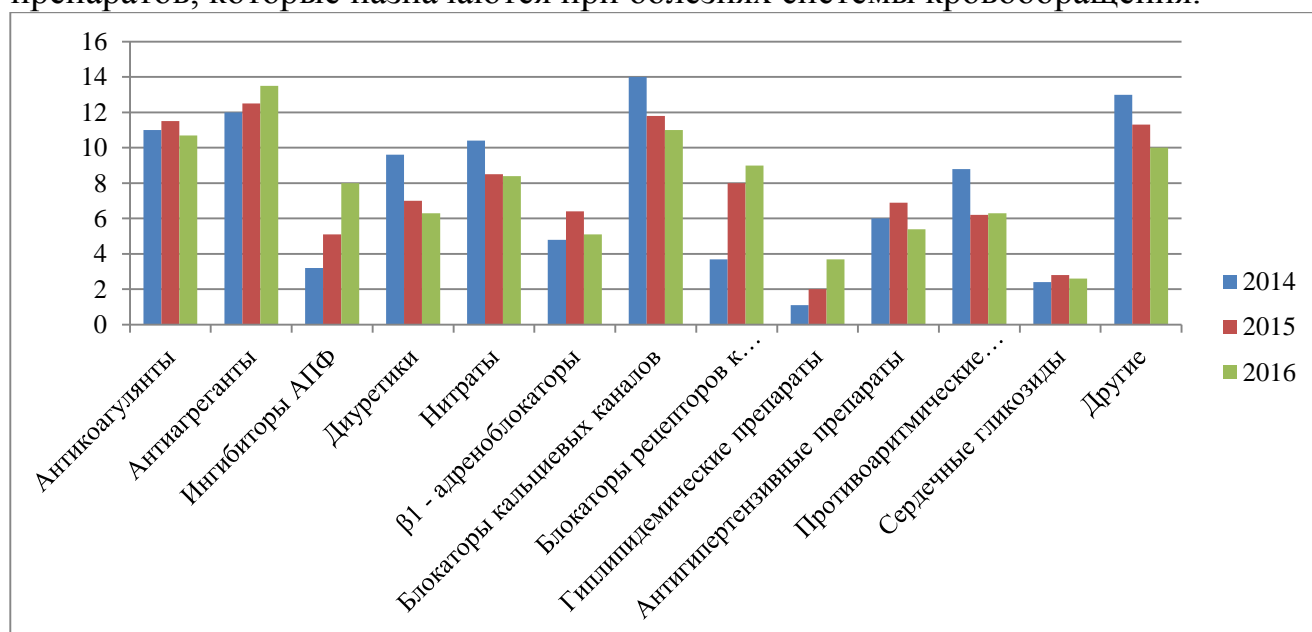


Рисунок 6. Динамика основных лекарственных препаратов для лечения БСК к общему количеству сердечно-сосудистых лекарственных средств 2014-2016 гг (%).

Анализ динамики сердечно-сосудистых препаратов различных фармакотерапевтических групп по отношению к общему количеству ЛС для лечения БСК показал, что за отчетный период увеличилась доля следующих групп лекарственных препаратов: антиагреганты с 12 до 13, 5% соответственно; ингибиторы АПФ с 3,2 до 8%; блокаторы рецепторов к ангиотензину с 3,7 до 9%; гиполипидемические препараты (статины) с 1,1 до 3,7%. Относительно в одном диапазоне находятся: антикоагулянты с долей с 11 до 10,7%; сердечные гликозиды с 2,4 до 2,6%. Тенденция к снижению доли ЛС от общего количества наблюдается в следующих группах: нитраты с 10,4 до 8,4%; диуретики с 9,6 до 6,3%; β_1 – адреноблокаторы с 4,8 до 5,1%; блокаторы кальциевых каналов с 14 до 11%; антигипертензивные препараты с 6 до 5,4%; противоаритмические препараты с 8,8 до 6,3%. Кроме всего прочего необходимо отметить достаточно серьезный прирост среди следующих зарегистрированных групп: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину и антиагреганты. Указанные выше явления регионального рынка можно объяснить как увеличением емкости фармацевтического рынка инновационных препаратов с высоким уровнем доказательности, так и длительной, глубокой истории применения традиционных лекарственных препаратов. Эта тенденция соответствует мировым трендам развития фармацевтического рынка.

Характеристика современного фармацевтического рынка антитромботических препаратов карагандинского региона представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Основные монокомпонентные и комбинированные антитромботические препараты, представленные на карагандинском фармацевтическом рынке, 2016

№	Международное непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма производитель	Цена минимальная, за единицу, тнг	Цена максимальная, за единицу тнг	Цена предельная за единицу тнг	Диапазон цен, тнг
Группа гепарина								
1	Гепарин натрия V01AB01	Гепарин	Раствор для инъекций, 5000 Ед/мл, 5 ед.в уп.	Синтез ОАО	567,2	590	348,9	22,8
2	Гепарин натрия V01AB01	Гепарин Биолек	Раствор для инъекций, 5000 Ед/мл, 5 ед.в уп.	Фармстандарт-Биолек ПАО	519	534	348,9	15
4	Гепарин натрия V01AB01	Гепарин	Раствор для инъекций, 5000 Ед/мл, 5 ед.в уп.	Белмедпрепараты РУП	-	-	348,9	-
5	Гепарин натрия V01AB01	Гепарин	Раствор для инъекций, 1000 Ед/мл, 1 ед.в уп.	Нирма Лимитед	-	-	348,9	-
6	Гепарин натрия V01AB01	Гепарин	Раствор для инъекций, 5000 Ед/мл, 1 ед.в уп.	Нирма Лимитед	-	-	348,9	-
7	Гепарин натрия V01AB01	ГЕПАРИН - ИНДАР	Раствор для инъекций, 5000 Ед/мл, 1 ед.в уп.	Индар ЧАО	-	-	348,9	-

Низкомолекулярные гепарины								
1	Эноксапарин натрия B01AB05	Клексан	Раствор для инъекций, 2000 анти-Ха МЕ,	Санофи Винтроп Индустрия	1074,5	1201	760,32	126,5
	Эноксапарин натрия B01AB05	Клексан	Раствор для инъекций, 4000 анти-Ха МЕ, №10	Санофи Винтроп Индустрия	2220	3344,7	1331,21	1124,7
	Эноксапарин натрия B01AB05	Клексан	Раствор для инъекций, 6000 анти-Ха МЕ, №2	Санофи Винтроп Индустрия	3843,4	4579,1	1938,96	735,7
	Эноксапарин натрия B01AB05	Клексан	Раствор для инъекций, 8000 анти-Ха МЕ, №10	Санофи Винтроп Индустрия	4232,4	5167,1	2165,98	934,7
2	Эноксапарин натрия B01AB05	Катенокс	Раствор для инъекций, 2000 анти-Ха МЕ	Gland Pharma Limited	-	-	760,32	-
	Эноксапарин натрия B01AB05	Катенокс	Раствор для инъекций, 4000 анти-Ха МЕ	Gland Pharma Limited	-	-	1331,21	-
3	Надропарин кальция B01AB06	Фраксипарин	Раствор для инъекций, 2850 анти-Ха МЕ	Аспен Нотр Дам де Бондевиль, Глаксо Оперэйшенс	1597,2	1701	840,71	103,8

				Лимитед				
	Надропарин кальция B01AB06	Фраксипарин	Раствор для инъекций, 3800 анти-Ха МЕ	Аспен Нотр Дам де Бондевиль, Глаксо Оперэйше нс Лимитед	1845,2	2000	1036,37	154,8
	Надропарин кальция B01AB06	Фраксипарин	Раствор для инъекций, 5700 анти-Ха МЕ	Аспен Нотр Дам де Бондевиль, Глаксо Оперэйше нс Лимитед	2174	2417	1653,58	243
	Надропарин кальция B01AB06	Фраксипарин	Раствор для инъекций, 7600 анти-Ха МЕ	Аспен Нотр Дам де Бондевиль, Глаксо Оперэйше нс Лимитед	2687,2	2896	2109,27	208,8
Антикоагулянт прямого действия - селективный ингибитор фактора Ха								
1	Фондапаринукс натрия	Арикстра	Раствор для инъекций,	Аспен	1519,7	1523	2101,73	3,3

	B01AX05		2,5мг/0,5мл. №10	Нотр Дам де Бондевиль				
Ингибиторы агрегации тромбоцитов								
1	Ацетилсалициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота Кардио	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг, №30	Байер Pharma	27,06	28,8	6,45	1,74
2	Клопидогрел	Клопидогрел	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 и 300 мг.	Санофи Винтроп Индустрия	567,7	632,9	248,53	65,2
3	Клопидогре+ ацетилсалициловая кислота	Ко-клопидогрел	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг+100 мг	Санофи Винтроп Индустрия	435,7	481,9	330,88	46,2
4	Тикагрелор	Тикагрелор	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг, № 56	Астра Зенека АБ	356,32	412,6	288,16	56,28

В структуре регионального рынка антитромботических препаратов представлены как инъекционные формы (в основном из группы нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов), так и таблетированные (ингибиторы агрегации тромбоцитов).

Группа гепарина в своем составе имеет собственно нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. Низкомолекулярные и нефракционированные гепарины реализуются как в розничном сегменте, так и в госпитальном. Необходимо отметить, что амбулаторное использование инъекционных гепаринов ограничено в связи с трудностями введения в домашних условиях (в основном подкожно), так и необходимостью ежедневного контроля, активированного частичного тромбинового времени Поэтому применение этой фармакотерапевтической группы ограничено в основном госпитальным сегментом.

В Республике Казахстан зарегистрированы и могут использоваться в клинической практике следующие нефракционированные гепарины: гепарин натрия в виде инъекционного раствора (Гепарин Синтез, РФ Гепарин Биолек Республика Беларусь; Гепарин Белмедпрепарат; Гепаринда). НМГ: Эноксапарин натрия (Клексан; Катенокс); Надропарин кальция (Фраксипарин); Фондапаринукс натрия (Арикстра).

В таблице указаны минимальные и максимальные цены на препараты при их реализации в розничном сегменте. При этом необходимо отметить, что диапазон цен (колебание цен – верхние нижние границы цен – за определенный промежуток времени) на ЛС может быть достаточно вариabельным. Такой широкий диапазон можно объяснить показателями макроэкономики, особенностями региона, различиями между поставщиками, логистикой. Также колебания цен зависит и от собственно стоимости лекарственного препарата, чем выше стоимость, тем больше может быть диапазон. Особенно это характерно для импортных ЛС. Так диапазон цен для нефракционированных гепаринов, ввозимых из стран ближнего зарубежья, составляет для Гепарин Синтез, РФ -22,8 тенге; для Гепарин Биолек – 15 тенге. Для Клексана (оригинальный эноксапарин) в дозе 0,2 – 126,5 тенге; в дозе 0,4 – 1124,7 тенге; в дозе 0,6 – 735,7 тенге и для дозы 0,8 – 934,7 тенге. Катенокс (воспроизводимый биосимиляр эноксапарина) в розничном сегменте не представлен.

Помимо этого, в таблице приведены предельные закупочные цены, что особенно актуально для лекарственных препаратов, которые широко используются в госпитальной практике. Предельная закупочная цена формируется путем соотношения цен на идентичные лекарственные препараты в других государствах. Когда определенное лекарственное средство регистрируется в Казахстане и заявляется его цена, прорабатывается вопрос, чтобы она была идентична или ниже, чем в референтных странах.

Таким образом, есть возможность выявлять поставщиков, которые недобросовестно намерены завышать цены на казахстанском рынке. Предельные цены на лекарства на 2016 год регламентированы в Приказе

МЗСР РК № 689 от 27.08.2015 г. «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, подлежащих закупке у единого дистрибьютора на 2016 год».

В таблице 8 представлена группа Ингибиторов агрегации тромбоцитов, генерики оригинального клопидогрела.

Как видно из таблицы 8 в Казахстане зарегистрировано порядка 29 молекул клопидогрела. Оригинальный клопидогрел - Клопидогрел, 75 мг и 300 мг, производства Франция; оригинальный комбинированный клопидогрел 75 мг + ацетилсалициловая кислота 100 мг – Ко – клопидогрел; собственный автогенерик Клописан 75 мг.

Кроме этого имеется 26 воспроизведенных копий, выпущенных в странах ближнего и дальнего зарубежья. Аналоги клопидогрела отечественного производства – Кворекс 75 мг, производства АО Химфарм; Кловикс 75 мг и Кловикс 300 мг, производства АО Нобел Алматинская Фармацевтическая фабрика.

Антитромботический препарат Тикагрелор имеет патентную защиту и поэтому на рынке РК и карагандинского региона представлен оригинальной молекулой – Тикагрелор, 90 г., производства АстраЗенека, Великобритания.

Большая часть лекарственных препаратов импортируются из более чем 100 стран, в том числе из Германии, Австрии, Португалии, Бельгии, Швейцарии, Польши, Венгрии, Словении, Италии, Эстонии, Литвы, Индии, Ирана и др. Из стран ближнего зарубежья лекарства представлены производителями России, Беларуси, Украины.

Анализ номенклатуры лекарственных препаратов с анти тромботическим действием показал, что из общего числа зарегистрированных лекарственных препаратов около 75,15% импортируются из стран ближнего и дальнего зарубежья 9,45 и 65,7% соответственно, тогда как отечественные производители занимают значительно меньшую долю в общей структуре – 24,85% (рисунок 7).

Такое положение соответствует мировым трендам: значительная доля лекарственных средств, поступающих на фармацевтический рынок, выпускается странами с высокоразвитой экономикой и большой долей индустриализации (75%), доля же развивающихся стран в производстве лекарственных препаратов составляет порядка 20% [].

Таблица 8 - Аналоги клопидогрела на карагандинском фармацевтическом рынке

№	Международное непатентованное название	Торговое название	Форма выпуска	Фирма производитель	Цена минимальная, за единицу, тнг	Цена максимальная, за единицу, тнг	Цена предельная*, за единицу, тнг	Диапазон цен, тнг
1	Клопидогрел	Клопидогрел	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг, №14	Санофи Винтроп Индустрия	567,7	632,9	248,53	65,2
2	Клопидогрел+ АСК	Ко-клопидогрел	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг+100 мг, №28	Санофи Винтроп Индустрия	435,7	481,9	330,88	46,2
3	Клопидогрел	Клописан	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг, №14	Санофи Винтроп Индустрия	419,9	445	248,53	25,1
4	Клопидогрел	Тромбекс	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг, №14	Санофи Винтроп Индустрия -Зентива	223	261	248,53	38,0
5	Клопидогрел	Клопидогрел-	Таблетки, покрытые	Ratiopharm	300,07	356,4	248,53	55,7

		ратиофарм- Тева	оболочкой, 75 мг, №28					
6	Клопидогрел	Клопидогрел-актавис	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг, №30	Актавис Лтд	403,4	421,07	248,53	17,67
7	Клопидогрел	Кворекс	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг, №20	Химфарм, АО	290,5	297	248,53	6,5
8	Клопидогрел	Кловикс	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг, №14	Нобел Алматинская фармацевтическая фабрика АО	291,3	318,9	248,53	27,6
9	Клопидогрел	Зилт	Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг, №14	КРКА	228,6	244,2	248,53	15,6

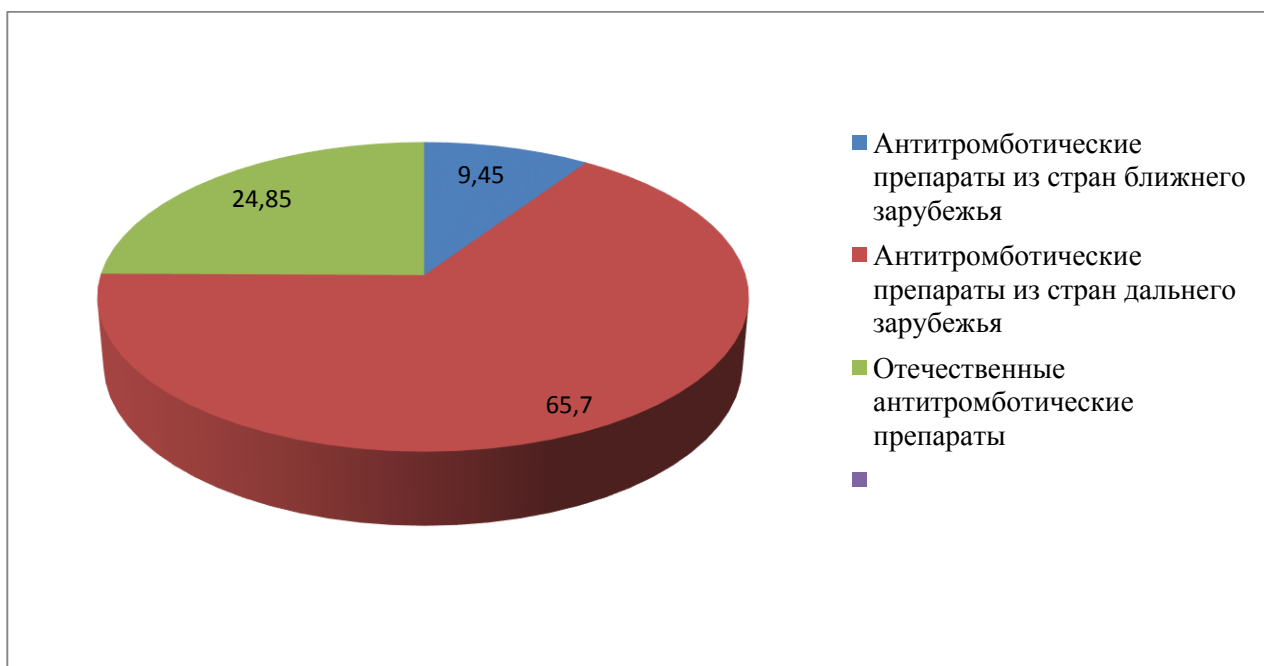


Рисунок 7 - Анализ номенклатуры антитромботических препаратов на рынке Караганды в зависимости от локализации производства, 2015 (по данным ТОО «Аманат»)

Тем не менее, несмотря на относительно недавнее начало деятельности отечественной фармацевтической промышленности, ЛС отечественного производства занимают порядка 24,85% от общего рынка антиагрегантов

В эффективности и удобстве приема лекарств большую роль играют лекарственные формы. В настоящее время в кардиологической практике применяются различные лекарственные формы: растворы, порошки, таблетки, драже и др. На рисунке 8 распределены лекарственные формы, применяемые при сердечно-сосудистых заболеваниях.

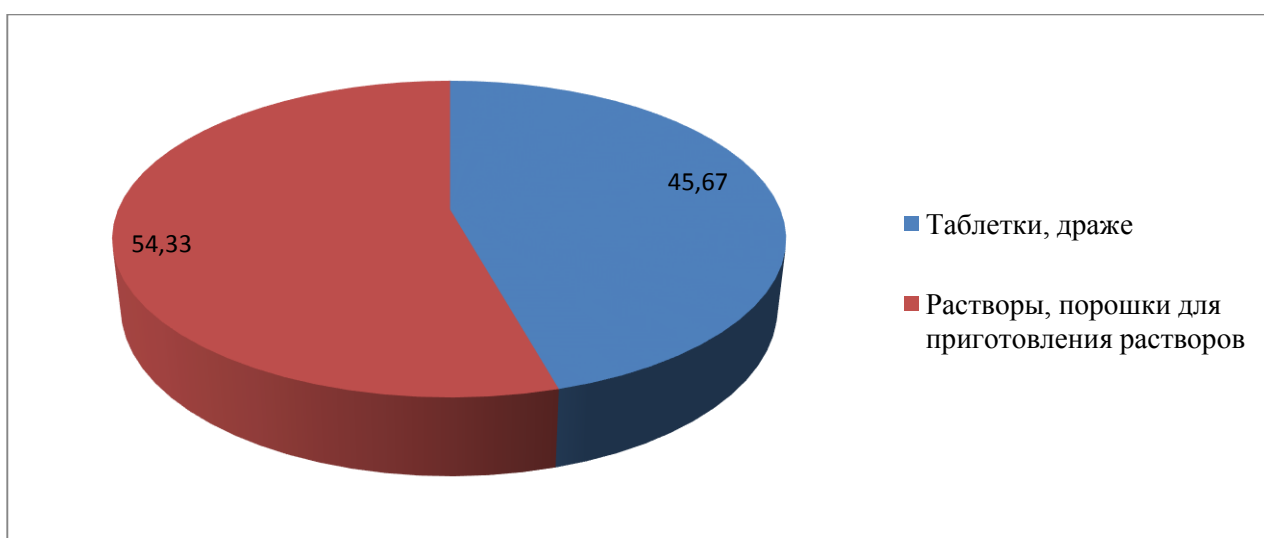


Рисунок 8 - Анализ номенклатуры антитромботических препаратов на рынке Караганды в зависимости от лекарственной формы, 2015

Таблетированные формы занимают 45,67%, тогда как лекарственные формы в виде раствора, порошка для приготовления растворов занимают 54,33%.

Антитромботические препараты, которые широко используются в Карагандинском регионе в клинической практике у пациентов с острым коронарным синдромом, представлены следующими препаратами: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и тикагрелор (рисунок 9).

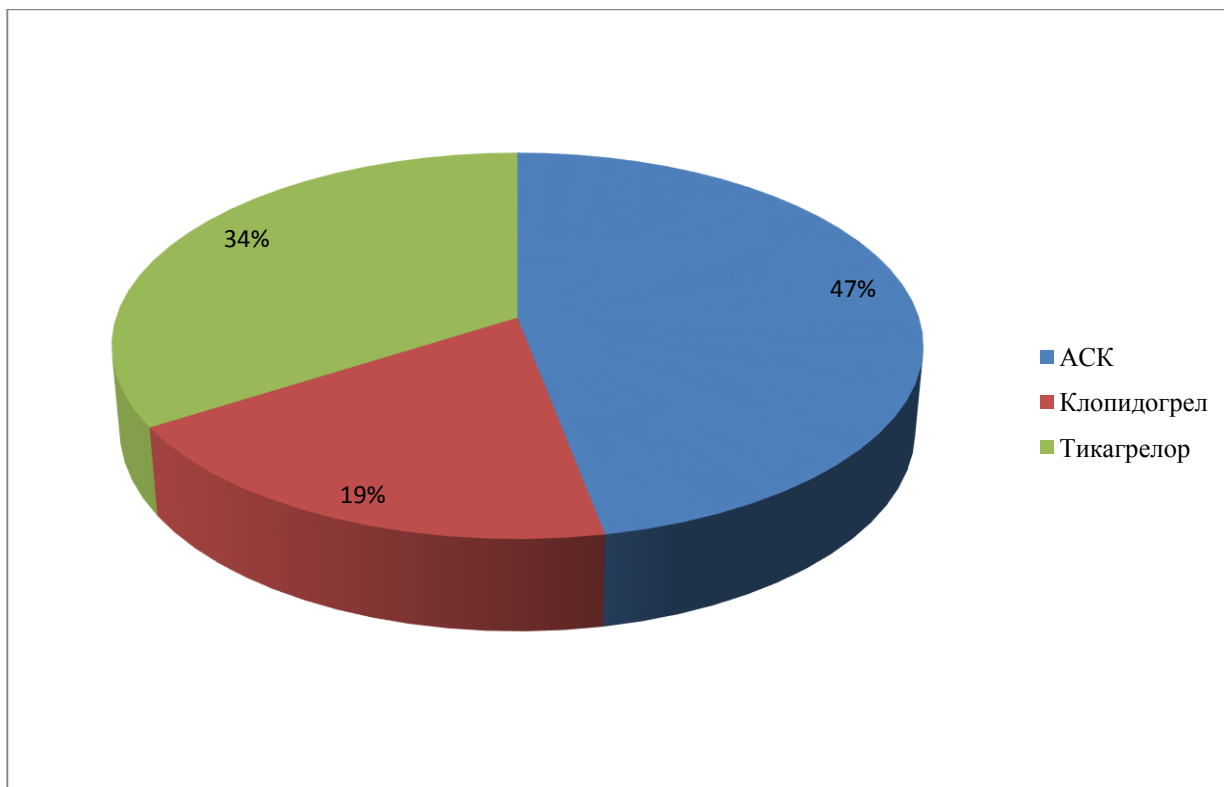


Рисунок 9 - Структура рынка анти тромботических препаратов по Карагандинскому региону, 2015 (по данным ТОО «Аманат»)

На рисунке 9 показано, что основные препараты с антиагрегантным действием в нашем регионе представлены ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и тикагрелором, имеющие долю в 47%, 19% и 34% соответственно.

Также нами проведен анализ структуры амбулаторного и госпитального сегментов рынка на региональном рынке антиагрегантов (рисунки 10,11).

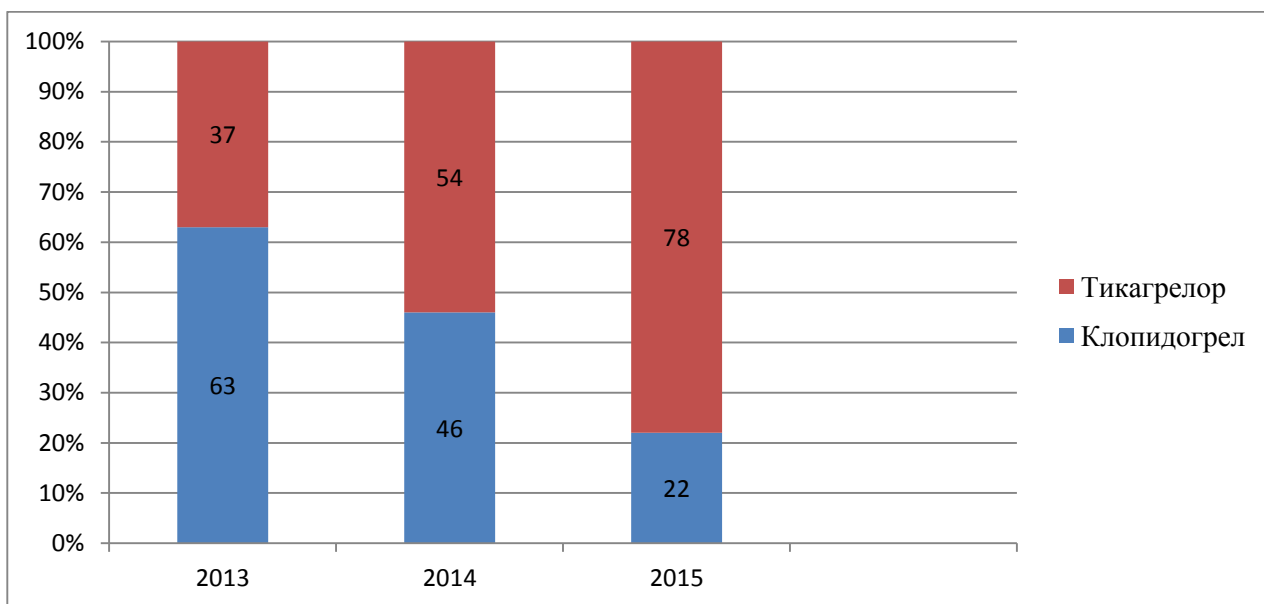


Рисунок 10 - Сегментация амбулаторного рынка Караганды по данным ТОО Аманат, 2013 -2015.

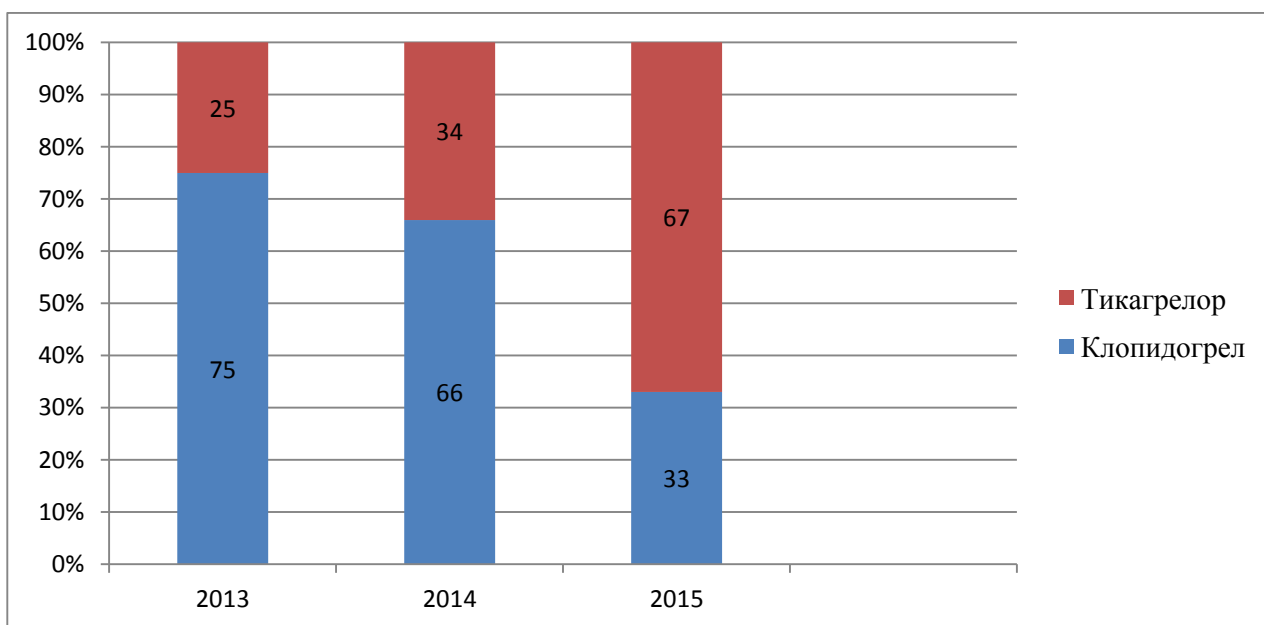


Рисунок 11. Сегментация госпитального рынка Караганды по данным ТОО Аманат, 2013 -2015.

Анализ показывает, что доля нового антитромботического препарата тикагрелор в структуре как амбулаторного, так и госпитального сегмента из года в год значительно возрастает. Это объясняется, тем, что тикагрелор является активным лекарством, а не пролекарством в отличие от клопидогрела, обладает более выраженным антиагрегантным действием и сопоставим по безопасности с клопидогрелом [94, 95].

По результатам международного рандомизированного исследования PLATO тикагрелор включен в международные рекомендации по ведению пациентов с острым коронарным синдромом

В ходе маркетингового анализа нами были определены и изучены такие важные структурные характеристики ассортимента лекарственных средств, как коэффициент глубины ассортимента Кг, который характеризует количество лекарственных изделий в одной ассортиментной (фармакотерапевтической) группе. И второй важный показатель – полнота использования ассортимента Па, соответствующая определенной фармакотерапевтической группе. Этот показатель характеризует соответствие фактического наличия видов ЛС существующему спросу в однородной фармакотерапевтической группе (таблица 9).

Таблица 9 - Глубина ассортимента различных групп сердечно-сосудистых лекарственных средств

Группа ЛС	Кг по МНН	Кг по ТН
Антикоагулянты	0,90	0,60
Антиагреганты	1,0	0,90
Ингибиторы АПФ	0,80	0,60
Диуретики	0,60	0,40
Нитраты	1,0	0,50
Бета-адреноблокаторы	0,90	0,70
Блокаторы кальциевых каналов	0,50	0,60
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	0,70	0,60
Гиполипидемические препараты (статины)	0,70	0,60
Противоаритмические препараты	0,50	0,40
Антигипертензивные препараты	0,80	0,60
Итого	0,76	0,59

Кроме должного назначения лекарственных средств, своевременность оказания корректного фармацевтического пособия определяется и позиционированием их на карагандинском фармацевтическом рынке.

Так, согласно используемой нами формуле для определения коэффициента глубины ассортимента Кг, мы получили результаты, отображенные в таблице 9.

Анализ глубины ассортимента показал, что достаточно высокие результаты, равные или близкие к 1, отражающие полноту насыщения рынка, отмечены в группе антиагрегантов (Кг МНН-1,0; Кг ТН 0,9); антикоагулянтов (Кг МНН-0,9; Кг ТН 0,6); бета-адреноблокаторов (Кг МНН-0,9; Кг ТН 0,7).

Тогда как препараты из остальных фармакотерапевтических групп показали среднюю глубину ассортимента (отношение фактически имеющих в продаже ЛС к общему количеству зарегистрированных препаратов).

В общем по карагандинской области глубина ассортимента лекарственных средств основных фармакотерапевтических групп по международному непатентованному названию и по торговому названию составляет до 0,76 и 0,59 соответственно, что соответствует уровню средней полноты насыщения фармацевтического рынка карагандинского региона.

В таблице 10 продемонстрированы результаты полноты использования лекарственных средств.

Таблица 10. Полнота использования лекарственных средств

Группа ЛС	Па МНН	Па ТН
Антикоагулянты	0,90	0,87
Антиагреганты	0,89	0,81
Ингибиторы АПФ	0,92	0,78
Диуретики	0,40	0,46
Нитраты	0,85	0,70
Бета-адреноблокаторы	0,83	0,51
Блокаторы кальциевых каналов	0,81	0,80
Блокаторы рецепторов к ангиотензину	0,80	0,78
Гиполипидемические препараты (статины)	0,97	0,90
Противоаритмические препараты	0,67	0,56
Антигипертензивные препараты	0,90	0,82
Итого	0,81	0,72

Наиболее объективно полноту назначений лекарственных препаратов определенной фармакотерапевтической группы определяет соотношение и диапазон препаратов, которые использует врач, по отношению к актуальному ассортименту зарегистрированных препаратов. В таблице 10 видно, что полнота использования лекарственных препаратов в карагандинском регионе достигает в группе МНН 0,81 (81%), в группе препаратов с торговым названием 0,72 (72%). Как продемонстрировали полученные результаты наиболее выраженная полнота использования лекарственных препаратов наблюдается в группе антикоагулянты (0,90 и 0,87); антиагреганты (0,89 и 0,81); гиполипидемические препараты (статины) (0,97 и 0,90). Это можно объяснить как востребованностью лекарств, так и относительно небольшой ассортиментной линейкой лекарственных препаратов на карагандинском рынке медикаментов, применяемых при БСК. Кроме того, у клопидогрела

имеются два генерика (кворекс, производства АО Химфарм и кловикс, производства АО Нобел) отечественного производства, которые представлены на региональном фармацевтическом рынке. Достаточно высокую полноту использования гиполипидемических препаратов (0,97 и 0,90) можно объяснить узкой спецификой действия этих ЛС, направленной только на коррекцию уровня холестерина. Подобные маркетинговые показатели вполне позволяют врачу учитывать все персональные особенности пациентов и их заболеваний при назначении адекватной и своевременно медикаментозной терапии.

Проведенный маркетинговый анализ показал, что в РК зарегистрировано 7657 лекарственных средств, из них препараты синтетического и биологического происхождения составили 96%, препараты растительного происхождения 4%.

За период с 2014 -2016 гг. в структуре сердечно-сосудистых препаратов из различных фармакотерапевтических групп по отношению к общему количеству ЛС, применяемых в лечение БСК, увеличилась доля антиагрегантов с 12 до 13,5%; ингибиторов АПФ с 3,2 до 8%; блокаторов кальциевых каналов с 3,7 до 9%; гиполипидемических препаратов (статины) с 1,1 до 3,7%. Отмечается серьезный прирост в группах антиагрегантов и ингибиторов АПФ.

В структуре регионального рынка антитромботические препараты представлены как в инъекционной форме (54,33%) так и в твердой лекарственной форме (45,67%).

Ассортиментная линейка клопидогрела представлена 29 молекулами, из которых 26 лекарственных препаратов - это воспроизведенные копии. Оригинальный клопидогрел – клопидогрел 75 мг, 300 мг и комбинированный ко-клопидогрел (75 мг клопидогрела+100 мг АСК). Один препарат позиционируется собственным автогенериком – клописан 75 мг.

В структуре антитромботических препаратов в зависимости от локализации производства выделено 24,85% лекарственных препаратов отечественного производства; 9,45% из стран ближнего зарубежья; 65,7% из стран дальнего зарубежья.

В структуре госпитального и льготного амбулаторного сегментов фармацевтического рынка карагандинского региона отмечен неуклонный рост назначений оригинального тикагрелора с закономерным снижением доли клопидогрела. За период 2013-2015 гг. рост тикагрелора составил 25, 34 и 67% от общего количества госпитальных продаж. За тот же отчетный период рост тикагрелора в амбулаторном сегменте составил 37,54 и 78%.

Кроме всего, проведенное маркетинговое исследование позволило установить глубину ассортимента лекарственных препаратов из фармакотерапевтических групп, используемых для лечения БСК, на карагандинском региональном рынке и полноту назначений этих препаратов. Коэффициент глубины ассортимента составил 0,76 и 0,59 в группах сердечно-сосудистых препаратов по МНН и торговому названию, что соответствует среднему уровню насыщения (полноты ассортимента) карагандинского

фармацевтического рынка. Полнота назначений или использования лекарственных средств (Па) составила 0,81 и 0,72 в группах по МНН и торговому наименованию соответственно. Такой уровень использования лекарственных средств на региональном рынке позволяет врачам проводить полноценную медикаментозную терапию.

Таким образом, проведенный маркетинговый анализ позволил нам определить базовые характеристики регионального фармацевтического рынка, а также выделить одну из актуальнейших фармакотерапевтических групп препаратов – антиагреганты для последующего фармакоэпидемиологического исследования.

4. Фармакоэпидемиологический анализ применения антиагрегантов.

Фармакоэпидемиология – наука, изучающая частоту использования и эффекты лекарств на большом числе людей. Для осуществления таких исследований фармакоэпидемиология использует ресурсы фармакологии и эпидемиологии и может трактоваться как наука, объединяющая эти дисциплины. Целью фармакоэпидемиологии является не только изучение потребления различных лекарственных препаратов, но также изучение вовлеченности больных в разные лечебные программы, характера используемых лекарственных препаратов, их доз и режимов назначения, целевых результатов фармакотерапии, частоты встречаемости побочных эффектов фармакотерапии. Фармакоэпидемиология является теоретической и методологической основой для организации службы мониторинга безопасности лекарственных средств, фармаконадзора в развитых странах [96].

С помощью фармакоэпидемиологических исследований можно оценить, какая из групп ЛС пользуется в данный конкретный момент времени большим спросом у данной группы населения и какие факторы оказывают на это влияние [97].

Целью фармакоэпидемиологии является не только изучение потребления различных лекарственных препаратов, но также изучение вовлеченности больных в различные лечебные программы, характера используемых лекарственных препаратов, их доз и режимов назначения, целевых результатов фармакотерапии [98, 99].

Как уже было отмечено выше, изучение особенностей потребления лекарственных средств является важным звеном при повышении качества оказываемой фармацевтической и медицинской помощи. Нами проведено полноценное фармакоэпидемиологическое исследование для того, чтобы в последующем оценить клинико-экономическую эффективность предлагаемых схем антитромботической терапии. Нами были изучены структура и интенсивность назначений на госпитальном этапе лечения острого коронарного синдрома, анализ частоты назначений основных лекарственных препаратов.

Все данные из первичной медицинской документации были внесены в Регистрационную форму пациента (приложение В). Оценивались анамнестические данные пациента (пол, возраст, ранее полученная терапия антиагрегантами) и соответствие назначаемой медикаментозной терапии актуальным международным и национальным протоколам диагностики и лечения. Критерии включения: указание о назначении больному антитромботической терапии по поводу ОКС.

Мы проводили оценку назначений лекарственных препаратов врачами с использованием анализа частоты выписки и назначений тех или иных ЛП.

Кроме того, мы использовали в нашей работе VEN-анализ, основанный на ранжировании фармакотерапевтических групп согласно индексу важности: V –vital, жизненно важные (необходимые) лекарственные препараты, E-essential, важные лекарственные препараты, N-non-essential – второстепенные

препараты. К группе V относятся ЛС, которые имеют абсолютное показание при данной патологии, к группе E относят ЛС, назначение которых важно, к группе N относят ЛС, назначение которых можно расценивать как второстепенное. Ранжирование проводили согласно требованиям национальных клинических протоколов диагностики и лечения [83].

Источником информации послужили 145 медицинских карт пациентов с диагнозом острый коронарный синдром, находившихся на стационарном лечении в Областном кардиохирургическом центре, г.Караганда (41/28,3%), Городской больнице № 1, г.Караганда (62/42,8%), Клиника Гелиос, Бад-Зааров (42/28,9%).

Мы изучали особенности назначений лекарственных препаратов у больных с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST. Соотношение пациентов представлено на рисунке 12.

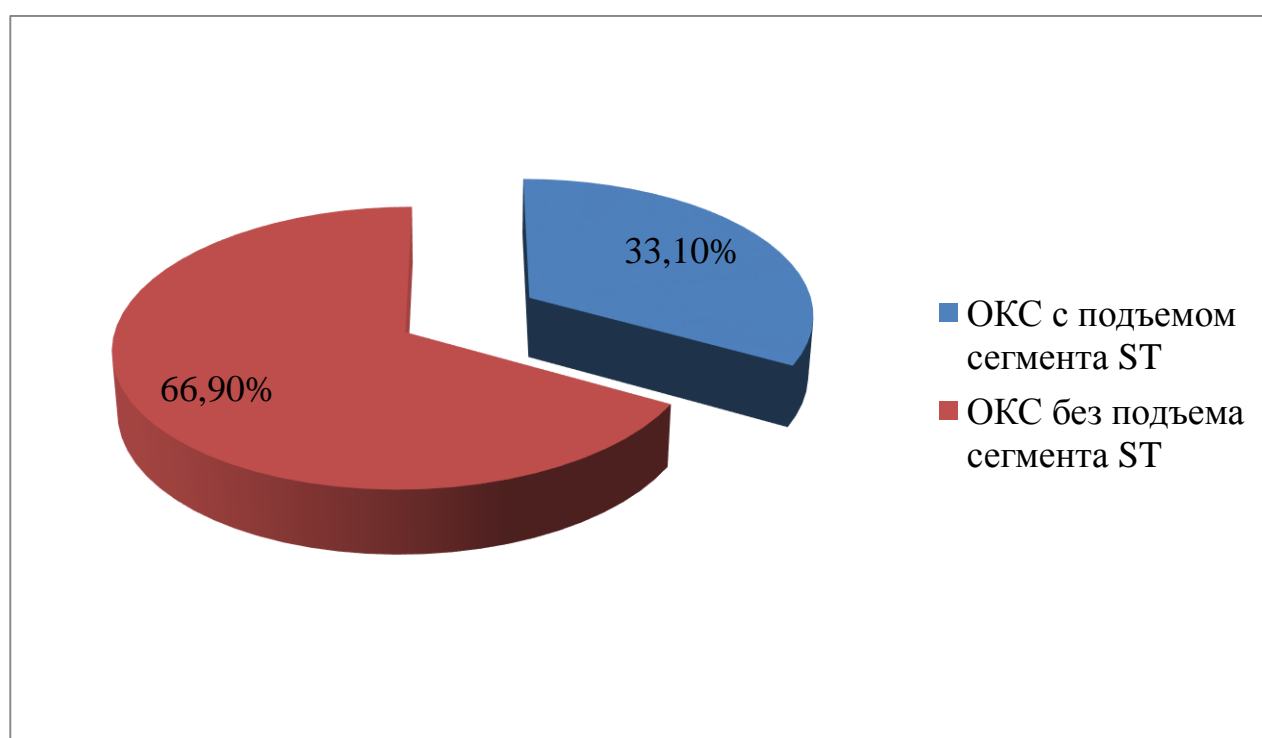


Рисунок 12 - Структура пациентов с ОКС

Пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST составили группу из 48 человек (33,1%), тогда как пациенты с ОКС без подъема сегмента ST составили группу из 97 человек (66,9%).

В таблице 11 представлена оценка потребления основных групп ЛС.

Таблица 11 - Анализ частоты назначений ЛС при ОКС

№	Фармакотерапевтическая группа	ОКС с подъемом сегмента ST, n=48	ОКС без подъема сегмента ST, n=97
1	Антикоагулянты (НФГ, НМГ)	45 (93,75%)	89 (91,75)

2	Антиагреганты	47 (97,9%)	94 (96,9%)
3	Ингибиторы АПФ	43 (89,6%)	84 (86,6%)
4	Диуретики	33 (68,75%)	54 (55,67%)
5	Нитраты	41 (85,4%)	79 (81,44%)
6	Бета-адреноблокаторы	43 (89,6%)	77 (79,38%)
7	Блокаторы кальциевых каналов	29 (60,41%)	59 (60,82%)
8	Блокаторы рецепторов к ангиотензину	4 (8,3%)	11 (11,34%)
9	Гиполипидемические препараты (статины)	19 (39,6%)	36 (37,11%)
10	Противоаритмические препараты	8 (16,7%)	11 (11,34%)
11	Антигипертензивные препараты	41 (85,4%)	69 (71,13%)

Анализ частоты назначений и выписки лекарственных препаратов у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST показал, что наибольший уровень назначений продемонстрирован в группе антикоагулянтов (93,75 и 91,75%), антиагрегантов (97,9 и 96,9%, ингибиторов АПФ (89,6 и 86,6%), β -адреноблокаторов (89,6 и 79,38%) и нитратов (85,4 и 81,44%). Такая тенденция четко отражает четкое следование требованиям Национальных протоколов диагностики и лечения и Международных рекомендаций. В то же время необходимо отметить низкий уровень выписки и назначений гиполипидемической терапии, а именно статинов в обеих группах (39,6 и 37,11%), хотя согласно Национальным и Международным рекомендациям статины должны использоваться в качестве рутинной клинической практики и назначаться всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

Также нами был проведен частотный анализ и анализ оценки структуры расходов на ЛС по их важности (VEN) внутри фармакотерапевтической группы препаратов с антитромботическим действием (таблица 12).

Таблица 12 - Анализ частоты и VEN-анализ назначений антитромботических препаратов при ОКС

№	Фармакотерапевтическая группа	Доза	VEN анализ	ОКС с подъемом сегмента ST, n=48	ОКС без подъема сегмента ST, n=97
1	Нефракционированный гепарин, ЕД.	4905 \pm 21 2,4	V	4 (8,4%)	7 (7,21%)
2	Низкомолекулярный гепарин (эноксапарин)	5798 \pm 18 9,1	V	31 (64,58%)	67 (69,07%)

	натрия), антиХа МЕ				
3	Низкомолекулярный гепарин (надропарин кальция), антиХа МЕ	5645±16 7,0	V	2 (4,2%)	9 (9,27%)
4	Синтетический пентасахарид (фондапаринукс натрия), мг	2,5±0,01 *	V	11 (22,9%)	17 (17,52%)
5	Ацетилсалициловая кислота, мг	117,9±7, 6	V	48 (100%)	94 (96,9%)
6	Клопидогрел, мг	72,4±14, 2	V	13 (27,08%)	32 (32,98%)
7	Тикагрелор, мг	168,3±4 7,8	V	35 (72,92%)	65 (67,01%)

* при $p < 0,05$

Согласно данным таблицы 12 большую долю в обеих группах при выписке занимает низкомолекулярный гепарин эноксапарин (64,58 и 69,07%), который назначался в дозе 6000 антиХа МЕ (60 мг).

Следующий по частоте назначений лекарственный препарат – фондапаринукс в дозе 2,5 мг с 22,9 и 17,52%. Надропарин (5700 антиХа МЕ) и нефракционированный гепарин (5000 ЕД) занимают примерно одинаковые доли в структуре назначений 4,2; 9,27% и 8,4; 7,21% соответственно.

В кардиологической практике доказано преимущество эноксапарина и фондапаринукса перед нефракционированным гепарином, эффективность же надропарина сопоставима с НФГ. Ацетилсалициловая кислота была назначена практически всем пациентам в дозе 100 мг в обеих группах (100 и 96,9%). Инновационные антиагреганты тикагрелор (180 мг) и клопидогрел (75 мг) назначались в составе двойной антитромбоцитарной терапии с долей 72,92 и 27,08% при ОКС с подъемом сегмента ST и 67,01; 32,98% при ОКС без подъема сегмента ST, что соответствует ранее описанным современным маркетинговым тенденциям. Показанные результаты проведенного частотного анализа внутри группы лекарственных препаратов с антитромботическим действием свидетельствуют о высоком уровне выполнения требований клинических рекомендаций к выписке ЛС как локального, так и международного уровней.

Как видно из таблицы 12, в структуре антитромботических препаратов к категории V (важнейшие, незаменимые) относятся 7 (100%) препаратов.

Также проведена оценка частоты назначений антиагрегантов в зависимости от хронологии пребывания на госпитальном этапе (1-ые сутки, от 1 суток – до выписки, рекомендации при выписке). Данные приведены на рис. 13, 14.

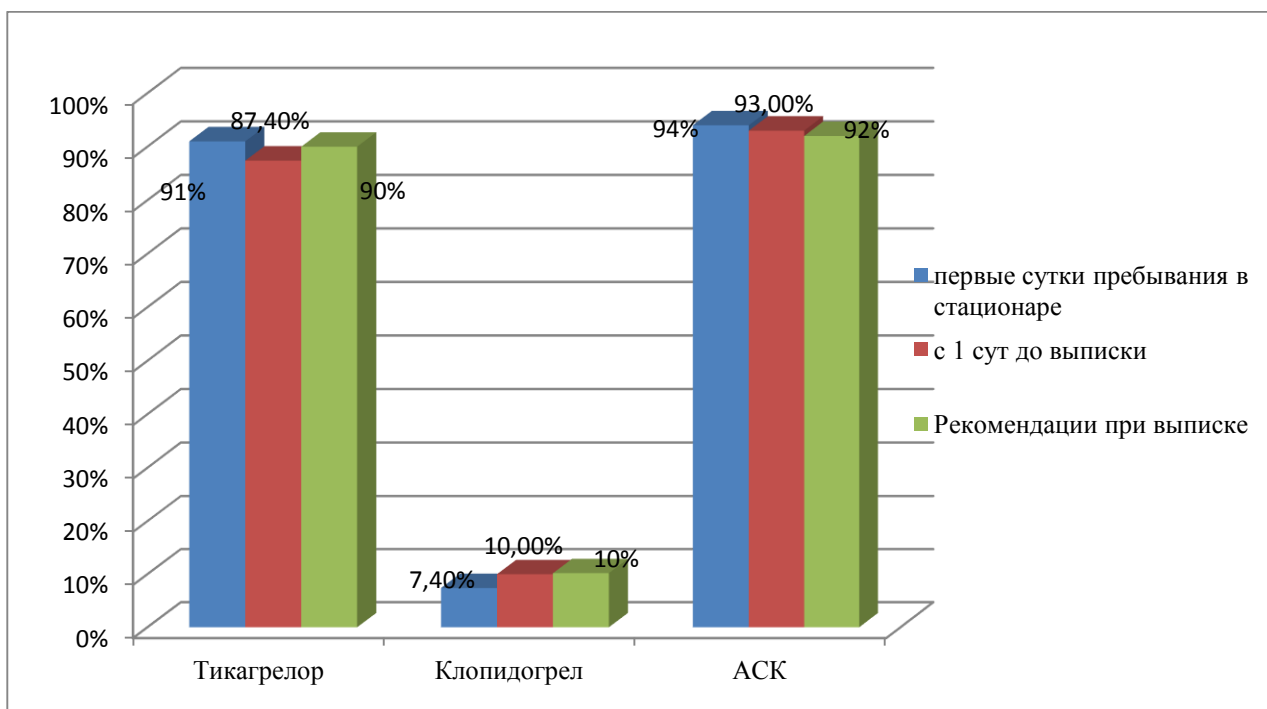


Рисунок 13 - Частота назначений антиагрегантов на этапах стационарного лечения при ОКС с подъемом сегмента ST, n=48

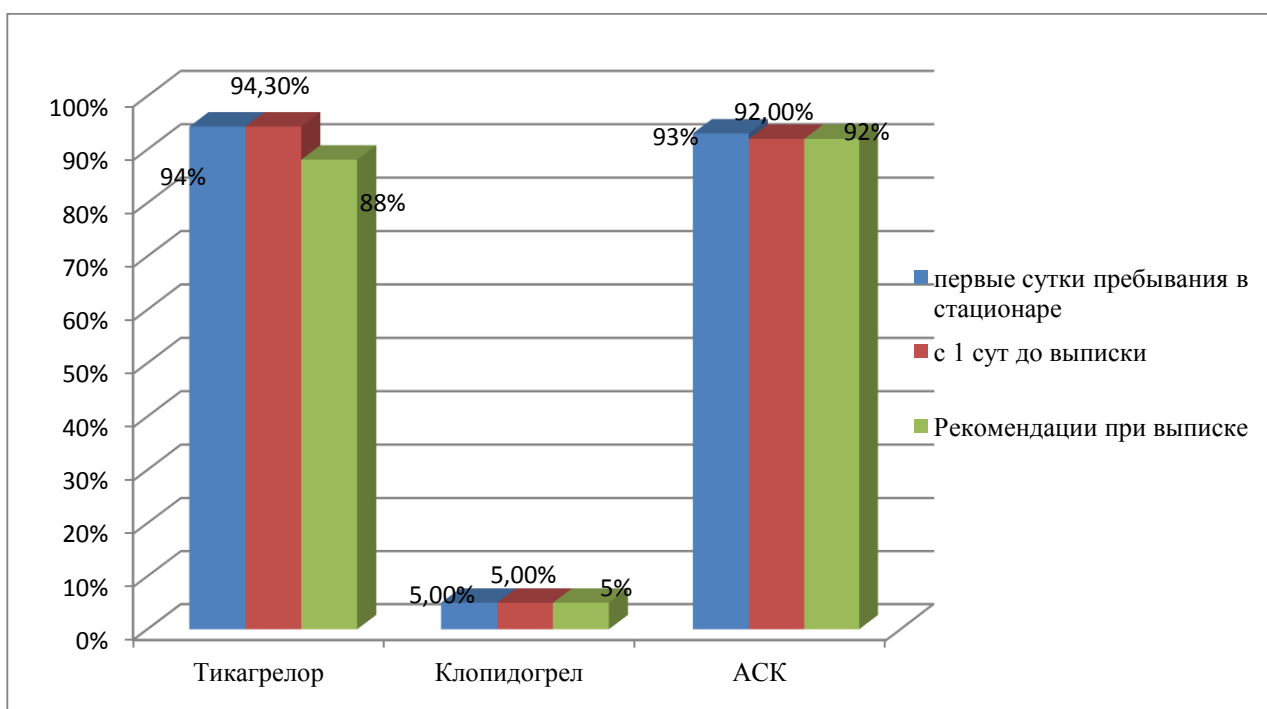


Рисунок 14 - Частота назначений антиагрегантов на этапах стационарного лечения при ОКС без подъема сегмента ST, n=97

Проведенный анализ назначений антиагрегантов при ОКС с подъемом сегмента ST показал, что при поступлении в стационар 98,4% пациентов получали ЛС, в 2,08 % случаев выявлены противопоказания. В ходе лечения на 1% уменьшилось количество пациентов, получающих антиагрегантную

терапию. Следует отметить, что все пациенты получали АСК в составе двойной антитромбоцитарной терапии с тикагрелором или клопидогрелом. При выписке у всех пациентов, как правило, была сохранена преемственность назначенной терапии и антиагреганты были рекомендованы для дальнейшего приема при отсутствии противопоказаний.

Проведенный анализ назначений антиагрегантов при ОКС без подъема сегмента ST показал, что при поступлении в стационар 99,0% пациентов получали ЛС, в 1% случаев выявлены противопоказания. Таким образом, существенной доле пациентов при поступлении в кардиологический стационар была прописана двойная антитромбоцитарная терапия.

При проведении анализа частоты назначений лекарственных препаратов мы выявили, что в целом выписка и назначения лекарственных препаратов соответствуют Национальным клиническим протоколам диагностики и лечения по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST. Показана четкая позитивная тенденция при назначении антикоагулянтов и антиагрегантов. Проведенный VEN анализ ЛС с антитромботическим механизмом действия показал, что в группу V (важные) входят все используемые препараты и тем самым соответствует положительной оценке спектра назначаемой медикаментозной терапии.

Также нами была изучена структура фармакотерапии острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST с использованием методики DDD и определением интенсивности назначений (DDD/100 к/дней) [101].

В рамках проведения данной части исследования была использована методология «определения суточной дозы» (Defined Daily Dose - DDD) и VEN-анализ.

Методология DDD –определяется средняя поддерживающая доза для взрослого человека массой 70 кг [100]. Величина для каждого конкретного лекарственного препарата была взята из информации центра потребления ВОЗ [101].

Для оценки интенсивности назначения той или иной фармакотерапевтической группы оценивалась величина DDDs/100 койко-дней (количество стационарных пациентов, получающих каждый день за время пребывания в клинике 1 суточную дозу ЛП).

Оценка дозировок использования лекарственных средств в масштабах популяции проводится с использованием DDD-методологии.

Поскольку для получения достоверной информации о потреблении лекарственных средств следует применять строгие методологические стандарты, возникла необходимость не только в наличии общепринятой международной классификационной системы, но и в универсальной единице измерения потребления лекарств. С этой целью была разработана специальная единица, получившая название «установленная суточная доза (Defined Daily Dose - DDD).

По определению ВОЗ, DDD является «расчетной средней поддерживающей суточной дозой лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых». DDD не аналогична рекомендуемой медицинским работником для лечения конкретного пациента суточной дозе, которая может существенно зависеть от степени тяжести и характера течения заболевания, массы тела пациента, его этнического происхождения, рекомендаций национальных руководств по медикаментозной терапии и других факторов. DDD (Defined Daily Dose) — это принятая средняя суточная поддерживающая доза лекарственного средства, используемого по основному показанию у взрослых (при массе тела 70 кг).

DDD имеют только те лекарственные средства, которые имеют АТС-код и которые представлены на фармацевтическом рынке хотя бы в одной стране. DDD — это техническая единица измерения, которая не является рекомендуемой дозой, не зависит от цены лекарственного средства и лекарственной формы. DDD является компромиссом, основанным на обзоре доступной информации и представляет собой среднюю дозу. DDD не устанавливается для средств местного действия, вакцин, сывороток, противоопухолевых средств, средств для наркоза и местных анестетиков, рентгеноконтрастных средств и экстрактов аллергенов. Не определены значения DDD и для детей в связи с большой возрастной вариацией используемых доз. Значения DDD пересматриваются один раз в три года.

Благодаря АТС/DDD-методологии стало возможным описание и сравнение стереотипов использования лекарств в различных странах и регионах, облегчилась работа по созданию электронных баз данных по лекарственной статистике.

На основе DDD высчитывается ряд показателей, имеющих показательное значение — это число DDD на 100 койко-дней (%) и число DDD на 1000 населения. Эти показатели позволяют сравнивать потребление лекарственных средств в различных странах, регионах, учреждениях здравоохранения, в разные периоды времени [102].

При поступлении в стационар одному стандартному пациенту с острым коронарным синдромом было назначено $7,67 \pm 0,9$ лекарственных препаратов с доказанной эффективностью. Оценка объемов потребления медикаментов и VEN анализ проведены по отдельным фармакотерапевтическим группам ЛС.

В таблице 13 отображены DDD/100 койко-дней и VEN анализ потребления лекарственных препаратов основных фармакотерапевтических групп у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, n=34.

Таблица 13 - DDD/100 к/д и VEN анализ потребления лекарственных препаратов при ОКС с подъемом сегмента ST, n=48

№	Фармакотерапевтическая группа	DDD/100 койко-дней	VEN анализ
1	Антикоагулянты (НФГ, НМГ)	69,6	V
2	Антиагреганты	119,8	V

3	Ингибиторы АПФ	58,8	V
4	Диуретики	51,7	E
5	Нитраты	54,1	E
6	Бета-адреноблокаторы	44,6	V
7	Блокаторы кальциевых каналов	9,6	E
8	Блокаторы рецепторов к ангиотензину	41,7	V
9	Гиполипидемические препараты (статины)	15,1	V
10	Противоаритмические препараты	8,1	V
11	Антигипертензивные препараты	40,4	V

В таблице 14 представлены DDD/100 койко-дней и VEN анализ потребления лекарственных препаратов основных фармакотерапевтических групп у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, n=69.

Таблица 14. DDD и VEN анализ потребления лекарственных препаратов при ОКС без подъема сегмента ST, n=97

№	Фармакотерапевтическая группа	DDD/100 койко-дней	VEN анализ
1	Антикоагулянты (НФГ, НМГ)	79,1	V
2	Антиагреганты	124,7	V
3	Ингибиторы АПФ	68,1	V
4	Диуретики	57,8	E
5	Нитраты	71,2	E
6	Бета-адреноблокаторы	57,1	V
7	Блокаторы кальциевых каналов	17,1	E
8	Блокаторы рецепторов к ангиотензину	19,8	V
9	Гиполипидемические препараты (статины)	16,7	V
10	Противоаритмические препараты	9,2	V
11	Антигипертензивные препараты	42,1	V

Как видно из таблицы 13 и 14, установлена наибольшая интенсивность выписки лекарственных препаратов в общей структуре, принадлежащая группе антиагрегантов и составляющая DDD/100 койко-дней 119,8 и 124,7 в группах соответственно. Исходя из этого результата, мы можем судить о четком соблюдении лечащими врачами требований национальных и

международных клинических руководств. Должная интенсивность назначений ЛС наблюдалась в группе антикоагулянтов -69,6 и 79,1; в группе нитратов – 54,1 и 71,2; в группе ингибиторов АПФ – 58,8 и 68,1. Следует отметить недостаточный объем потребления гиполипидемических препаратов (16,7 DDD/100 койко-дней), несмотря на то, что согласно требованиям международных и национальных руководств по ведению пациентов с ОКС, гиполипидемические препараты (статины) должны назначаться всем пациентам. Количественные показатели потребления диуретиков, антигипертензивных препаратов, β -адреноблокаторов примерно сопоставимы и составили 51,7 и 57,8; 40,4 и 42,1; 44,6 и 57,1 DDD/100 койко-дней соответственно. В общей структуре потребления доля медикаментов, направленных на терапию основного заболевания составила 90,92%. VEN анализ в структуре потребления в обеих группах показал, что к категории V относятся 8 групп препаратов (72,7%), к категории E 3 группы (27,3%).

В результате проведенного частотного анализа потребления лекарственных препаратов, которые выписываются врачами при ОКС с подъемом и ОКС без подъема сегмента ST, нами показано, что в структуре антитромботических препаратов к категории V (важнейшие, незаменимые) относятся 100% препаратов. В общей структуре фармакотерапевтических врачебных назначений к категории V относятся 72,7% (8 фармакотерапевтических групп), к категории E 3 группы 27,3% (3 группы). Используемая методика ДДД позволила более глубоко оценить объемы и интенсивность потребления лекарственных препаратов и продемонстрировала достаточную интенсивность выписки в группе антиагрегантов (119,8 в группе пациентов ОКС с подъемом сегмента ST и 124,7 в группе пациентов ОКС без подъема сегмента ST).

Второй частью нашего исследования мы проводили опрос врачей, которые ведут пациентов с болезнями системы кровообращения. Анкетирование проводилось в 2013 году среди 34 врачей кардиологов и терапевтов, работающих в медицинских организациях Карагандинского региона. Группа кардиологов составила 27 опрошенных врачей (79,4%) и группа терапевтов 7 респондентов (20,6%).

Для опроса нами использовалась анкета (приложение Г), в которой отображены принципы фармакотерапии ОКС. Основные вопросы: стаж и место работы; целесообразность выписывания препарата, обоснованность и соответствие международным рекомендациям и национальным протоколам диагностики и лечения, а также перечень препаратов, которые чаще всего выписываются врачами. Проведенный анализ соблюдения комплаентности выбранной фармакотерапии врачами показал, что антиагреганты в своих назначениях используют 33 врача (97,1%); β -адреноблокаторы назначают 30 врачей (88,23%); прямые антикоагулянты выписывают 34 врача (100%); антиангинальные препараты (нитраты) назначают 26 врачей (74,6%); антагонисты кальция назначают 16 врачей (46,1%); ингибиторы АПФ выписывают 29 врачей (85,3%); блокаторы рецепторов к ангиотензину 11

врачей (32,3%);и диуретики 14 врачей (41,2%). По результатам анкетирования наиболее назначаемыми препаратами являются прямые антикоагулянты (100%), антиагреганты (97,1%), β -адреноблокаторы (88,23%). При чем важным является тот факт, что все врачи, принявшие участие в анкетировании, следуют протоколам диагностики и лечения, принятым у нас в стране. Резюмируя проведенный анализ анкетирования, можно сделать вывод, что для фармакотерапии болезней системы кровообращения и острого коронарного синдрома в частности, врачи используют весь спектр современных лекарств, в том числе инновационных, при этом наибольшая приверженность врачей к антитромботическим препаратам (прямые антикоагулянты и антиагреганты).

Таким образом, выявленный тренд при проведении нами частотного анализа, VEN-анализа, DDD-анализа, говорит о высоком соблюдении врачами требований национальных клинических протоколов диагностики и лечения и международных клинических рекомендаций. Наиболее востребованными в ежедневной клинической практике лекарственными препаратами являются антиагреганты, а именно клопидогрел и тикагрелор в составе комплексной двойной антитромбоцитарной терапии.

Результаты анкетирования врачей нашли свое отражение в данных фармакоэпидемиологического исследования. Так, большинство респондентов используют современные антитромботические препараты и в большинстве своем соблюдают требования клинических рекомендаций.

5. Клиническая эффективность различных режимов антиагрегантной терапии

В настоящее время большое значение уделяется проблеме тромбоза обычных металлических стентов без лекарственного покрытия, которые зачастую используются для экстренной реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом.

В клинической практике используется классификация тромбозов стента, принятая Academic Research Consortium, согласно которой выделяют острый тромбоз, возникший до 24 ч, подострый тромбоз — от 24 ч до 30 дней, поздний — от 30 дней до 12 мес и очень поздний тромбоз, наблюдающийся через 1 год после имплантации стента [103]. Данное осложнение возникает наиболее часто в течение первого месяца после стентирования и, как правило, заканчивается развитием инфаркта миокарда с зубцом Q или смертью пациента [104].

По данным зарубежной литературы для предотвращения развития сосудистых катастроф (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) обязательно назначение двухкомпонентной антитромботической терапии и больших доз статинов, что позволяет снизить частоту развития тромбоза стента [105-107].

Кроме того, в регистрационных исследованиях с участием пациентов с ОКС, подвергшихся стентированию определили, что в случаях тромбозов летальность в течение 30 дней наблюдения составила 26 и 24% соответственно [108, 109].

В повсеместной клинической практике врачи используют антитромботические препараты (АТП) различных групп, отличающихся по механизму действия и эффективности. Результаты метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), основанного более чем на 50-летнем опыте использования ацетилсалициловой кислоты, показали, что длительное применение препарата снижает риск значимых сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда - ИМ, инсульта и смерти от сосудистых событий) на 25%. Эти данные позволили рекомендовать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) 75-100 мг в сутки для профилактики острых сосудистых событий всем пациентам высокого риска сосудистых осложнений с уровнем доказательности А [110].

В 2006 году было начато клиническое исследование нового антиагрегантного препарата тикагрелора, в которое были включены более 18 тысяч больных ОКС из 43 стран мира. В исследование включали пациентов с ОКС, которым было запланировано первичное ЧКВ в течение 24 часов от начала симптомов. Результаты свидетельствовали о высокой эффективности независимо оттого, выполняли ЧКВ или нет. Быстрое, в течение 40 минут, развитие антитромбоцитарного эффекта тикагрелора после назначения нагрузочной дозы 180 мг, позволило снизить частоту развития первичной конечной точки рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда по сравнению с группой больных, которым был назначен клопидогрел, с 15,2% до

12,2%. При этом группы не отличались по частоте развития геморрагических осложнений [111].

Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелом. Наличие более привлекательных фармакологических свойств, а также существующие проблемы, связанные с приемом клопидогрела, послужили основными причинами организации крупномасштабного исследования PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКС. По данным исследования, обнародованного 30 августа 2009 на Конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), новый антитромботический препарат тикагрелор эффективнее клопидогрела при лечении пациентов с острым коронарным синдромом и при этом не повышает риск кровотечений [111, 112, 113].

Вышеизложенные сведения определили цель исследования клинической эффективности различных режимов антиагрегантной терапии.

В клиническую часть исследования были включены 145 пациентов, госпитализированных в Городскую больницу № 1 г. Караганды – 62 пациента/42,8% (директор Чернов Д.Д.), Областной кардиохирургический центр-41 пациент 28,3% (директор Магзумов Г.К.), Клинику Гелиос Бад Зааров, Германия - 42 пациента/28,9% (главный врач Департамент Кардиология Ян Монти). Пациенты были рандомизированы на 2 группы с верифицированным диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST (51 пациент/35,2%) и ОКС без подъема сегмента ST (94 пациента/64,8%).

Все данные больных были отобраны из первичной документации пациента (история болезни) и занесены в Индивидуальную регистрационную форму (приложение В). Диагноз ОКС был верифицирован на основании клиничко – лабораторных данных после детального изучения жалоб пациентов, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, объективных данных, подтверждался результатами лабораторных (ОАК, липидограмма, коагулограмма, биохимический анализ крови, маркерный спектр тропонинов) и инструментальных методов исследования (ЭХОКС, ЭКГ, ангиокардиография). Обследованию и лечению подлежат все пациенты с установленным диагнозом.

В исследование включаются как представители коренного населения Республики Казахстан, так и представители европеоидного этноса в возрасте 18 – 75 лет с верифицированным диагнозом острый коронарный синдром. Клинический диагноз выставлялся согласно классификации МКБ 10.

Острый коронарный синдром, n=145

ОКС с подъемом сегмента ST, n=51

ОКС без подъема сегмента ST, n=94

Рисунок 15 - Структура пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом

Критерии включения пациентов в исследование:

- Пациенты мужского и женского пола после ЧКВ с клиникой ОКС;
- возраст пациентов – 18-75 лет;
- показания для назначения ДАТ – терапии после ЧКВ в течение 6-12 месяцев.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК IIВ, ФК III-IV по МКБ – X;
- Пациенты с длительным стажем курения;
- Больные с ИБС после ЧКВ с сопутствующей патологией: хроническая ревматическая болезнь сердца, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 2 – 3 стадии, декомпенсированный цирроз печени, онкологические и гематологические заболевания.
 - осложненное течение основного заболевания
 - наличие противопоказаний для проведения ЧКВ и/или назначения ДАТ - терапии.

За период с 2014 по 2015 года в отделениях острой коронарной патологии, департаменте кардиологии первичное ЧКВ было выполнено у всех пациентов с ОКС, из них у 4 больных диагностирован кардиогенный шок. Каждому пациенту с верифицированным диагнозом ИБС, ОКС проведены

опрос, осмотр и лабораторные методы исследования до и после инвазивного вмешательства.

Ключевыми позициями в диагностике были данные субъективного и объективного обследования пациентов, изменения на ЭКГ и положительный тропониновый тест, ангиокоронарографические изменения. Количественное определение уровня тропонина Т выполнялось на анализаторе «Cardiac Reader» фирмы Roche. Все пациенты после процедуры стентирования рандомизированы методом случайных цифр на 2 подгруппы и назначением им Клопидогрела в дозе 75 мг + Ацетисалициловую кислоту 100 мг (53 пациента) и с назначением Тикагрелор 190 мг + Ацетисалициловую кислоту 100 мг (92 пациента). Средний койко-день рассчитывался в отношении всех пациентов и составил 19,4 дней (n=145).

У всех пациентов нами была собрана первичная информация и отображена в разработанной нами Форме первичной регистрации, включающей информацию о возрасте, антропометрических данных, сопутствующих заболеваниях, типе операции и типе стента, о развитии рестеноза после стентирования, послеоперационной терапии, наследственности, факторах риска развития ИБС (курение, прием жирной пищи, наследственный характер ИБС и артериальной гипертензии) (приложение В).

Для предоперационной антиагрегантной подготовки перед первичным ЧКВ назначали тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг и клопидогрел нагрузочной дозе 300 мг. Экстренную ангиокоронарографию и первичное ЧКВ выполняли через 15-90 минут с момента установления диагноза острый коронарный синдром. Хирургический доступ осуществляли путем катетеризации правой лучевой артерии по Сельдингеру.

Большинство пациентов было трудоспособного возраста (80%), причем больные женского пола составили лишь 11,5% (таблица 15).

Таблица 15 - Исходные характеристики пациентов

Показатель	Количество больных
Медиана возраста, годы	63
Возраст \geq 75 лет число/ общее число (%)	16/78 (20,5)
Женский пол (число / %)	9/11,5
Курение (%)	61
Артериальная гипертензия (%)	100
Гиперхолестеринемия (%)	100
Мерцательная аритмия (число / %)	14/17,9
Сахарный диабет 2 типа (%)	41
ОИМ в анамнезе	4%

Для контрастирования венечных артерий использовали рентгеноконтрастное средство йопамидол 300 (Санохемия, Австрия). Средний объем используемого рентгеноконтрастного вещества во время операции составил 200 мл. Среднее время рентгеновского лучевого воздействия на пациента составило 8 минут.

Инфаркт-связанную коронарную артерию определяли по ангиографическим признакам (полная окклюзия) и сопоставления полученных данных с клинической картиной заболевания и данными ЭКГ.

Для стентирования венечных артерий использовали голометаллические стенты и эндопротезы с лекарственным антипролиферативным покрытием из платиново-хромового сплава (пр-во Boston Scientific, USA).

При выполнении стентирования диаметр эндопротеза подбирали по исходной ангио или после баллонной преддилатации тромбированного участка венечной артерии в соотношении 1,25-1,5:1 к должному диаметру пораженного сегмента. Имплантацию стента в стенозированный сегмент коронарной артерии осуществляли путем раздувания баллона системы доставки давлением не менее 18 атмосфер (максимально 25 атмосфер). Гемостаз места сосудистого доступа лучевой артерий осуществляли интраоперационно компрессионной гемостатической повязкой.

После выполнения операции в течение первых суток пациенты находились в блоке интенсивной терапии, где им проводили мониторинг гемодинамических показателей, исследование лабораторных показателей и комплексную медикаментозную терапию.

ЭКГ- мониторинг выполнялся с использованием мониторов (Ninon Cohden, Япония) в 12 стандартных и 5 дополнительных отведениях (V7-V9, V3R, V4R). Эхокардиографическое обследование производили на аппаратах ЭКГ (Accuson и VIVID 7BT- 02 General Electric, USA). Оценивали параметры: конечный систолический и диастолический размер полости левого желудочка сердца, ударный объем, фракцию выброса левого желудочка по методикам Teichholz и Simpson, наличие региональных зон нарушения сократимости левого желудочка, состояние клапанного аппарата и наличие гемодинамически значимых клапанных регургитаций.

Биохимические исследования крови осуществляли с применением системы Spectrum. Изучали параметры липидного (холестерин и его фракции, триглицериды, коэффициент атерогенности), углеводного (глюкоза), азотистого (креатинин и мочевины) обменов, уровень печеночных трансаминаз.

Антикоагулянтную терапию проводили низкомолекулярным гепарином (эноксапарин) только на этапе интенсивного лечения в палате реанимации и интенсивной терапии.

Результаты и эффективность лечения оценивали интраоперационно и на госпитальном этапе в течение 14 суток после выполнения первичного ЧКВ по ангиографическому результату, регрессии клинических проявлений заболевания, данным ЭКГ и развитию осложнений.

Критерии оценки результатов лечения:

1. Клиническая эффективность - регрессия клинических проявлений развивающегося ИМ и стабилизация показателей гемодинамики в первые сутки после операции; полное исчезновение объективных признаков ишемии миокарда в бассейне инфаркт-связанной артерии в ближайшем послеоперационном периоде.
2. Ангиографический результат: а) Удовлетворительный - наличие резидуального стеноза менее 20%, кровоток ТІМІ - ІІІ в стентированном сосуде, отсутствие диссекции; б) Неудовлетворительный - остаточный стеноз более 20%, кровоток ТІМІ - ІІ, развитие диссекции артерии. Анализ кровотока по стенозированным коронарным артериям проводили в соответствии с классификацией, предложенной в результате рандомизированного исследования «Тромболизис при инфаркте миокарда» (ТІМІ).
3. Интра- и послеоперационные осложнения первичного ЧКВ: смерть, ишемический или геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, кровотечения, локальные осложнения места доступа в сосудистое русло (кровотечение, тромботическая окклюзия пунктированного сосуда, диссекция интимы, псевдоаневризма артерии, артериовенозная фистула, забрюшинная и наружная гематома); нефропатия, обусловленная введением рентгеноконтрастного вещества.

У всех больных при коронарографии выявлена одна инфаркт-связанная коронарная артерия. Больше всего больных было с ИМ нижней стенки левого желудочка сердца, вызванного тромбозом правой коронарной артерии (57,7%). Пациенты с однососудистым поражением коронарных артерий составили 24%, что соответствует литературным данным.

Кровотока по инфаркт-связанным коронарным артериям по ТІМІ ІІІ удалось добиться у всех пациентов. Ни у одного больного феномен «no-reflow» не развился. Ингибитор ІІb/ІІІa рецепторов тромбоцитов применили в одном случае у пациента с окклюдующим тромбозом ствола левой коронарной артерии. Результаты первичного ЧКВ у этого пациента представлены на рисунке 16.

Ни одного случая развития контраст-индуцированной нефропатии и геморрагических осложнений после первичного ЧКВ мы не наблюдали. Клиническая эффективность лечения составила 100%. У 8 пациентов (10,2%) на госпитальном этапе после первичного ЧКВ тикагрелор заменили на клопидогрел в связи с развитием побочного эффекта в виде одышки.

В послеоперационном периоде тикагрелор и клопидогрел назначали в дозе 90 мг и 75 мг в сутки соответственно на срок до 6 месяцев - после имплантации голометаллических стентов и до 18 месяцев - после имплантации стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием.

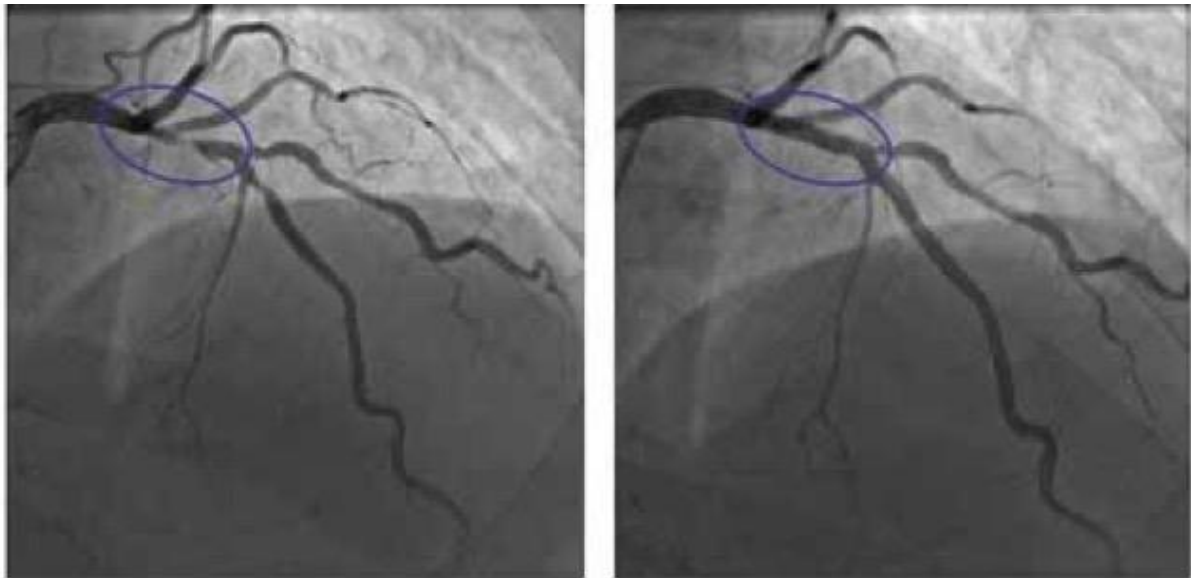


Рисунок 16. Коронарограмма пациента N, 46 лет, госпитализированного с диагнозом STEMI: а) Критический стеноз нисходящей артерии ПМЖА; б) Коронарограмма после реканализации и стентирования ствола нисходящей артерии ПМЖА.

Клинический пример1.

Пациент Н, 51год, поступил в отделение острой коронарной патологии с жалобами на сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую руку и под лопатку. Дома самостоятельно принимал нитроглицерин субингвально 2 раза без значительного эффекта. Бригадой скорой и неотложной медицинской помощи сделан нефрктонируванный гепарин в дозе 5 тысяч ЕД, промедол 2% дозе 1,0 мл. В госпитале диагностирован острый коронарный синдром с подъем сегмента ST по результатам ЭКГ. При биохимическом исследовании выявлен тропонин Т, на ангиокоронрографии выявен участок окклюзии правой венечной артерии. Экстренно запланировано проведение ЧКВ с предоперационной медикаментозной подготовкой. Назначен низкомолекулярный гепарин эноксапарин в дозе 10.000 антиХа, тикагрелор нагрузочной дозой 180 мг.

Проведено ЧКВ с установкой стента с лекарственным антипролиферативным покрытием (пр-во Abbott Lab. USA). После данной инвазивной процедуры на контрольной ангиокоронарографии полностью восстановлен кровоток (по TIMI III).

За время пребывания в стационаре был зафиксирован 1 ангинозный приступ на 4 сутки от госпитализации. Медикаментозная терапия: тикагрелор 90 мг.2 раза в день, АСК 100 мг однократно, метопролол 100 мг., изосорбида динитрат 40 мг. однократно, эналаприл 10 мг однократно.

При выписке рекомендована двойная нтитромбоцитарная терапия в режиме: принимать до 1 года тикагрелор в суточной дозе 180 мг. в комбинации с СК 100 мг. Показана клинико-фармакологическая

эффективность тикагрелора в комбинации с АСК при проведении первичного ЧКВ, подтвержденная инструментальным методом (ангиокардиография).

Резюмируя клиническую часть работы, необходимо указать на то, что первичное ЧКВ является наиболее эффективным методом в лечении больных с ОКС на фоне антиагрегантной терапии. Назначение в период предоперационной подготовки антитромбоцитарного препарата тикагрелор улучшает результаты ЧКВ и способствует достижению полного восстановления кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии, а также позволяет снизить риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, частоту интраоперационного использования ингибиторов P₂/Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [114].

Таким образом, результаты, подтверждающие эффективность и безопасность применения тикагрелора, позволяют считать появление этого препарата важной вехой в лечении ОКС. Тем не менее, несомненно, должен применяться персональный подход к выбору того или иного антиагреганта, при котором принимается во внимание индивидуальный для каждого пациента риск развития ишемии по сравнению с риском возникновения кровотечения. Полученные результаты, свидетельствуют об эффективности режима комбинированной двойной антитромбоцитарной терапии в составе тикагрелора и АСК в сравнении с режимом клопидогрел и АСК.

6. Фармакоэкономическое обоснование применения антиагрегантов.

Экономическая оценка эффективности определенной медицинской программы или метода лечения, в общем виде, состоит в сопоставлении затрат на их проведение. Поскольку эффективность лечения можно оценивать по различным критериям (например, по увеличению продолжительности жизни, улучшению ее качества, экономии денежных средств, а также по прямой экономической прибыли) [115], существует несколько методов анализа ее экономической оценки. Наиболее часто используют следующие четыре метода экономической оценки эффективности лечения - анализ минимизации стоимости («cost minimization analysis»), анализ эффективности затрат («cost effectiveness analysis»), стоимостно-утилитарный анализ («cost utility analysis») и стоимостный анализ прибыли («cost benefit analysis») [116].

В условиях рыночной экономики расходы на лекарственные препараты занимают основную долю бюджета медицинских организаций. Оценка всех затрат в основном касается их закупочной цены для госпиталей. В связи с чем фармакоэкономический анализ направлен на решение вопросов, связанных с наиболее оптимальным расходом имеющихся материальных ресурсов. Поэтому следующим этапом нашей работы явилось проведение фармакоэкономического анализа. За основу мы принимали результаты предыдущих этапов исследования.

Целью данного этапа исследования было изучение рациональности материальных затрат на медикаментозную терапию острого коронарного синдрома в условиях стационара для выявления тактики оказания медицинской помощи пациентам, которая характеризуется оптимальным клиническим и экономическим эффектом. Фармакоэкономический расчет терапии мы проводили только в группах пациентов, которые получали стационарное лечение в городе Караганда, РК. Все 103 пациента были рандомизированы в зависимости от режима терапии (таблица 16).

Таблица – 16. Группы пациентов в зависимости от вида терапии

Группы Вид терапии	ОКС с подъемом сегмента ST, n=34	ОКС без подъема сегмента ST, n=69
Клопидогрел +АСК	16	31
Тикагрелор +АСК	18	38

Как видно из таблицы, в группе пациентов ОКС с подъемом сегмента ST, получающих клопидогрел+АСК -16 пациентов; в группе ОКС с подъемом сегмента ST, получающих тикагрелор+АСК – 18 пациентов; в группе ОКС без подъема сегмента ST, получающих клопидогрел+АСК -31 пациент; в группе ОКС без подъема сегмента ST, получающих тикагрелор+АСК -38 пациентов. Первоначально мы изучили фактическую стоимость лечения для одного пациента и структуру расходов на ЛС с проведением ABC/VEN анализ основных препаратов в группах пациентов с ОКС. Применение этих методик,

позволит нам оценить, насколько рационально расходуются финансовые средства на ЛС. Среднее нахождение на стационарном лечении пациентов занимало 19,4 дня.

В таблице 17 представлена стоимость лекарственных препаратов за время стационарного лечения на одного пациента с острым коронарным синдромом.

Как видно из таблицы 17 самой затратною группой ЛС являются антикоагулянты, которые занимают порядка 59,27% (95288,8) от общих расходов лекарственных препаратов. Антиагреганты также занимают значительную часть материальных ресурсов в расходах на лекарственное обеспечение пациентов с ОКС в стационарных условиях с 18,5% (32753,46). Остальные представленные группы ЛС являются менее ресурсоемкими и занимают в общих расходах следующие цифры: гиполипидемические препараты 9,84% (15818,76); ингибиторы АПФ 3,94% (6343,8); β -адреноблокаторы 3,49% (5622,12); антагонисты кальция 3,05% (4904,48); антиангинальные препараты (нитраты) 1,91% (3072,96).

Таблица 17 - Фактическая стоимость лекарственных препаратов за период стационарного лечения (19,4 койко/дня)

Наименование препарата (МНН)	ФТГ	Форма выпуска	Средняя суточная доза, мг	Стоимость суточной дозы на 1 пац, тнг.	Нагрузочная доза, мг	Стоимость нагрузочной дозы, тнг.	Стоимость 1 упаковки, тнг.	Общие затраты, тнг
АСК	Антиагреганты	Таб. 100 мг. № 30	100	28,8	-	-	865	558,72
Клопидогрел		Таб. 75 мг. № 14	75	632,9	300	2531,6	8861	14809,86
Тикагрелор		Таб. 90 мг. № 56	180	852,2	180	852,2	23105	17384,88
Итого: 32753,46								
НФГ	Антикоагулянты	Раствор для инъекций 5000 Ме/5 мл. № 1	15000	1860	-	-	620	18600
Эноксапарин		Раствор для инъекций, 8000 анти-Ха МЕ, №10	8000	5167,1	-	-	51671	41336,8
Надропарин		Раствор для инъекций, 7600 анти-Ха МЕ, №10	7600	2896	-	-	28960	23168
Фондапарину кс		Раствор для инъекций, 2,5мг/0,5мл, №10	2,5	1523	-	-	15230	12184
Итого: 95288,8								
Эналаприл	Ингибиторы АПФ	Таб. 10 мг. № 20	20	85	-	-	850	1649
Фозиноприл		Таб. 10 мг. № 28	20	131,4	-	-	1840	2549,16
Лизиноприл		Таб. 10 мг. № 30	20	110,6	-	-	1660	2145,64
Итого: 6343,8								
Метопролол	β- адреноблокаторы	Таб. 100 мг. № 60	200	61,6	-	-	1850	1195,04

Бисопролол		Таб. 10 мг. № 30	20	116,6	-	-	1765	2262,04
Атенолол		Таб. 50 мг. № 30	100	38,4	-	-	575	744,96
Небивалол		Таб. 5 мг. № 28	5	73,2	-	-	2050	1420,08
							Итого:5622,12	
Нифедипин	Антагонисты кальция	Таб. 10 мг. № 50	20	11,8	-	-	295	11,8
Амлодипин		Таб. 10 мг. № 30	10	252,2	-	-	7565	4892,68
							Итого: 4904,48	
Изосорбида мононитрат	Нитраты	Таб. 40 мг. № 30	80	56	-	-	840	1086,4
Изосорбида динитрат		Таб. 40 мг. № 50	80	102,4	-	-	2560	1986,56
							Итого: 3072,96	
Аторвастатин	Гиполипидемические препараты	Таб. 40 мг. № 30	40	276	-	-	8280	5354,4
Розувастатин		Таб. 20 мг. № 28	40	539,4	-	-	7550	10464,36
							Итого:15818,76	

В таблице 18 представлена структура расходов на основные лекарственные препараты в стандартном отделении острой коронарной патологии, которые применяют при остром коронарном синдроме у пациентов медицинских организаций (ГБ № 1 и ОКХЦ).

Таблица 18 - Структура расходов на основные ЛС, назначаемых при ОКС (n=103)

Наименование препарата (МНН)	Общие затраты, тнг	Доля расходов в %	VEN - анализ
Клопидогрел	1508435	16,1	V
Тикагрелор	2037793	21,75	V
Эноксапарин	2754534	29,4	V
Фондапаринукс	758902	8,1	V
Надропарин	384135	4,1	E
Группа А	7443799	79,45	
НФГ	196752	3,9	V
Изосорбида динитрат	122736	1,92	V
АСК	103060	1,61	V
Метопролол	165834	1,77	V
Бисопролол	167708	1,79	E
Атенолол	160212	1,71	V
Изосорбида моонитрат	147095	1,57	V
Группа В	1063397	14,27	
Эналаприл	102123	1,09	V
Фозиноприл	78700	0,84	E
Лизиноприл	83385	0,89	E
Небивалол	73079	0,78	E
Нифедипин	80547	0,86	N
Амлодипин	40287	0,43	E
Аторвастатин	65584	0,70	V
Розувастатин	64647	0,69	E
Группа С	588352	6,28	
Итого	9095548	100	

По результатам проведенного ABC анализа, представленного в таблице 17, видно, что в группу А (основные расходы) входят 5 наиболее затратных лекарственных препаратов, а именно антиагреганты (клопидогрел и тикагрелор) и прямые антикоагулянты (эноксапарин, надропарин, фондапаринукс), имеющие 79,45% в общей структуре расходов.

В группу В вошли 7 препаратов с общей долей понесенных расходов 14,27%. Группа представлена нитратами (изосорбида моонитрат, изосорбида динитрат), нефракционированным гепарином, АСК, β- адреноблокаторами (метопролол, атенолол, бисопролол).

Группу С составили следующие ЛС: ингибиторы АПФ (эналаприл, фозиноприл, лизиноприл), антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), β -адреноблокатор небивалол, гиполипидемические препараты (аторвастатин, розувастатин). Их доля в общей структуре расходов составила 6,28%.

Проведенный VEN-анализ продемонстрировал, что практически все препараты категории А, относятся к классу V (vital), за исключением низкомолекулярного гепарина надропарин, который не включен в рекомендации по лечению острого коронарного синдрома.

По результатам проведенного анализа стоимости и ABC-анализа фактическая стоимость фармакотерапии на одного пациента с ОКС, принимающего клопидогрел+АСК, составила 17546,72 тенге на весь курс лечения (с учетом стоимости нагрузочной дозы клопидогрела и АСК), тогда как для пациентов, принимающих тикагрелор+АСК, составила 18237,08 тенге.

В сравнительном аспекте представлена стоимость альтернативных режимов двойной антитромбоцитарной терапии, показано, что оба режима находятся примерно в одном ценовом диапазоне. Однако режим тикагрелор+АСК является более затратным, а именно 18237,08 тенге против 17546,72 тенге стоимости режима клопидогрел+АСК. Поэтому для определения альтернативного режима терапии, более выгодного с экономической точки зрения, мы провели фармакоэкономический анализ лечения в группах лечения,

Для определения экономической полезности и целесообразности применения препаратов в группах «Клопидогрел +АСК»-34 пациента (33,1%) и «Тикагрелор+АСК»-69 (66,9%) для лечения острого коронарного синдрома нами был рассчитан коэффициент «затраты - эффективность» - CER (cost-effectiveness ratio), демонстрирующий, какие затраты необходимы для достижения единицы эффективности при лечении сравниваемыми методами.

$$CER = DC / Ef$$

где

CER - соотношение «затраты-эффективность»;

DC - прямые затраты на лекарственные средства,

Ef - эффективность лечения.

В качестве наиболее адекватного показателя клинико-фармакологической эффективности (единица эффективности) антиагрегантной терапии нами был взят относительный показатель (в процентном выражении) выздоровления больных, а именно отсутствие осложнений.

Основные осложнения, динамика возникновения которых, оценивалась нами как наличие/отсутствие эффективности лечения, следующие: ангинозные приступы; сердечно-сосудистая смерть (госпитальная летальность); ишемический инсульт; повторный инфаркт миокарда; клинически-значимые кровотечения, в том числе фатальные; рестеноз стентированного сосуда.

Ранее проведенный фармакоэкономический расчет показал, что наиболее затратным является лечение пациентов с использованием режима двойной антитромбоцитарной терапии с включением тикагрелора 180 мг и АСК, при чем общие затраты на терапии в этой группе не существенно превосходил в

группе клопидогрел 75 мг и АСК. И следующим этапом клинико-экономического анализа явился анализ по соотношению «затраты-эффективность». В таблице 18 отображен коэффициент «затраты-эффективность»

Однако, индекс «затраты- эффективность» оказался наименьшим в группах с применением тикагрелора, при этом имеет тенденцию к уменьшению при долгосрочном приеме препарата у пациентов. как с ОКС с подъемом сегмента ST, так и при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели эффективности проводимой терапии в обеих группах

Эффективность терапии	ОКС с подъемом сегмента ST, n=34		ОКС без подъема сегмента ST, n=69	
	Клопидогрел +АСК, n=16	Тикагрелор +АСК, n=18	Клопидогрел +АСК, n=31	Тикагрелор +АСК, n=38
Отсутствие осложнений, % (среднее значение)	79,2	89,7	87,8	91,4
Наличие осложнений, % (среднее значение)	20,8	10,3	12,2	8,6

Как видно из таблицы 19 в группе пациентов ОКС с подъемом сегмента ST, получающих клопидогрел +АСК, наличие осложнений составило 20,8%, при эффективности терапии 79,2%, тогда как в группе ОКС с подъемом сегмента ST, получающих тикагрелор +АСК эти показатели составили 10,3% и 89,7% соответственно. В группе пациентов ОКС без подъема сегмента ST, получающих клопидогрел +АСК наличие осложнений составило 12,2% при эффективности лечения 87,8%, в то время как в группе ОКС без подъема сегмента ST, получающих тикагрелор +АСК, сравниваемые показатели составили 8,6% и 91,4% соответственно. Показанные результаты демонстрируют преимущества режима двойной антитромбоцитарной терапии с включением тикагрелора в сравнение с клопидогрелом, что не противоречит данным международного мультицентрового рандомизированного клинического исследования PLATO по изучению клинической эффективности применения тикагрелора и клопидогрела.

Расчет коэффициента «затраты-эффективность» через полученные параметры эффективности терапии произведен для пациентов обеих групп, принимавших сравниваемые антиагреганты.

На рисунке 17 представлен коэффициент «затраты-эффективность».

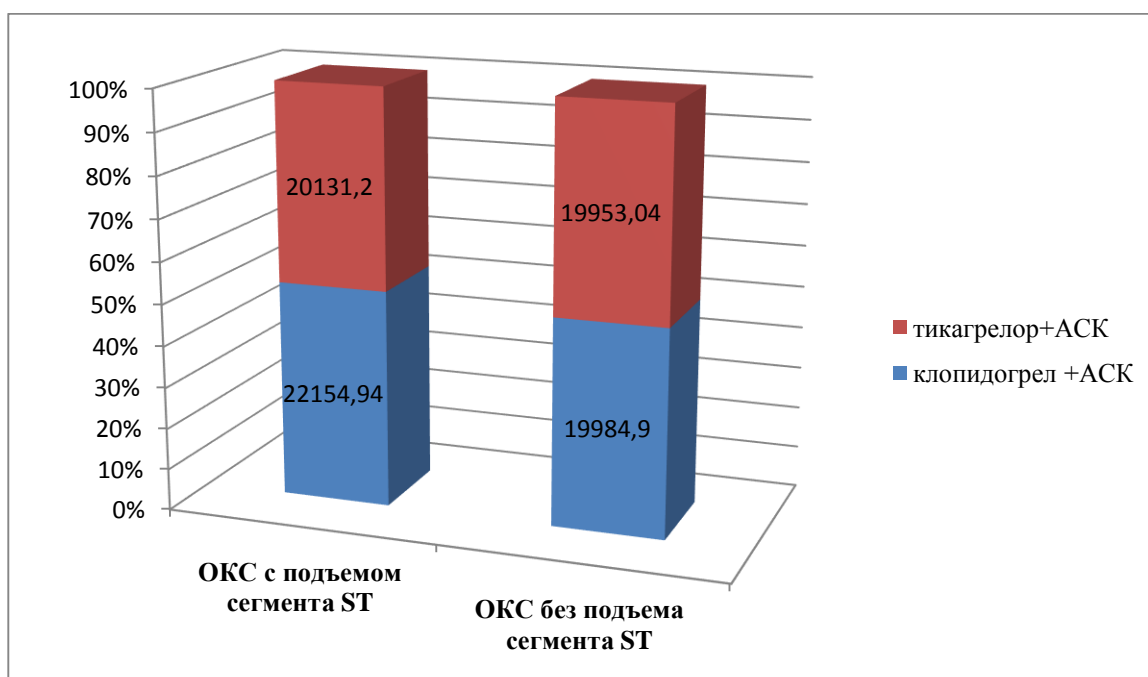


Рисунок 17. - Коэффициент «затраты –эффективность» в сравниваемых группах двойной антитромбоцитарной терапии в тенге.

Как видно из рисунка 16 коэффициент «затраты-эффективность» в группе лечения пациентов ОКС с подъемом сегмента ST, получающих тикагрелор+АСК, составил 20131,2 тенге, тогда как в сравниваемой группе клопидогрел+АСК 22154,94 тенге, что значительно превосходит предыдущий показатель. В группе ОКС без подъема сегмента ST у пациентов, получающих тикагрелор +АСК коэффициент составил 19953,04 тенге, тогда как в группе клопидогрел +АСК этот параметр составил 19984,9 тенге.

По результатам проведенного фармакоэкономического анализа индекс «затраты-эффективность», вычисленный через параметры эффективности лечения острого коронарного синдрома, оказался меньшим в группах терапии с применением тикагрелора как при ОКС с подъемом сегмента ST, так и при ОКС без подъема сегмента ST, что свидетельствует об экономическом преимуществе данного режима терапии над альтернативным.

Оценивая экономическую эффективность альтернативных режимов комбинированной терапии больных с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST по результатам клинико-экономического исследования, мы стремились максимально уменьшить прогрессирование заболевания при наименьших материальных затратах. Идеальным считалось достижение лучших клинических результатов при экономии расходов. При сравнительном анализе «затраты-эффективность» исследуемых фармакотерапевтических режимов установлено, что при комбинированной двойной антитромбоцитарной терапии с применением тикагрелора 180 мг+АСК 100 мг достигается лучший результат с точки зрения экономической эффективности.

Таким образом, представленные результаты анализа «затраты-эффективность», демонстрируют, что комбинированная терапия тикагрелор+АСК является более затратно-эффективной технологией по сравнению с терапией клопидогрел+АСК.

По результатам фармакоэкономического анализа с применением коэффициента «затраты -эффективность» показано, что использование в широкой клинической практике комбинированной терапии с применением тикагрелора+АСК не только эффективнее клинически при лечении пациентов с острым коронарным синдромом, но и является более эффективным в экономическом плане при сравнение с альтернативным режимом двойной антитромбоцитарной терапии. Коэффициент «затраты -эффективность» в группах с применением тикагрелора оказался наиболее затратно-эффективным и составил 20131,2 тенге (ОКС с подъемом сегмента ST) и 19953,04 тенге (ОКС без подъема сегмента ST) против показателей данного коэффициента в группах, где назначался клопидогрел, составивший 22154,94 тенге (ОКС с подъемом сегмента ST) и 19984,9 тенге (ОКС без подъема сегмента ST) соответственно.

Таким образом, тикагрелор может расцениваться как клинически и экономически целесообразная альтернатива клопидогрелу для больных, перенесших острый коронарный синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам, в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 миллиона человек в результате инсульта [10, 117, 118].

В 2009 году в России от БСК умерло 1136,7 тыс. человек, на их долю приходилось 56,5% всех смертей. Для сравнения число умерших от БСК в 2008 году в США составило 811,9 тыс., или 32,3% в структуре общей смертности

БСК составляют 18,8% в общей структуре заболеваний, занимая первое место. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся причинами смерти, основными остаются ИБС, в том числе инфаркт миокарда, цереброваскулярные болезни и гипертоническая болезнь [119]

Анализ смертности от ишемической болезни сердца по РК за последние 10 лет показывает значительное ее снижение, но тем не менее рост заболеваемости продолжается [120]

Сохраняющаяся высокая госпитальная сердечно – сосудистая смертность от острых форм ИБС, увеличение экономических затрат на лечение и реабилитацию этого заболевания, удлинение сроков стационарного лечения, а также возможные рецидивы заболевания, повторные госпитализации, увеличение инвалидизации из за осложненных форм ИБС, все это создает предпосылки для качественного и своевременного мониторинга лекарственного обеспечения с учетом фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома и изучения Карагандинского регионального рынка антиагрегантов [121, 122].

Как было показано в нашей работе в Республике Казахстан представлены и зарегистрированы основные антиагрегантные препараты, а именно ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор. Эти препараты активно и широко используются в ургентной кардиологической практике: в составе двойной антитромботической терапии, при проведении инвазивных вмешательств (ЧКВ, ангиопластика, шунтирование) в нагрузочных дозировках. Данные лекарственные препараты являются дорогостоящими как в стоимости за единицу, так и курсовая стоимость лечения, а это создает дополнительную нагрузку на бюджет здравоохранения, что особенно важно в период экономических потрясений и спада экономического производства в нашей стране. С учетом этих факторов нами были проведены, маркетинговые, фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования с учетом структуры рынка антитромботических препаратов [].

Проведенный маркетинговый анализ показал, что в РК зарегистрировано 7657 лекарственных средств, из них препараты синтетического и

биологического происхождения составили 96%, препараты растительного происхождения 4%.

За период с 2014 -2016 гг. в структуре сердечно-сосудистых препаратов из различных фармакотерапевтических групп по отношению к общему количеству ЛС, применяемых в лечение БСК, увеличилась доля антиагрегантов с 12 до 13,5%; ингибиторов АПФ с 3,2 до 8%; блокаторов кальциевых каналов с 3,7 до 9%; гиполипидемических препаратов (статины) с 1,1 до 3,7%. Отмечается серьезный прирост в группах антиагрегантов и ингибиторов АПФ.

В структуре регионального рынка антитромботические препараты представлены как в инъекционной форме (54,33%), так и в твердой лекарственной форме (45,67%).

Ассортиментная линейка клопидогрела представлена 29 молекулами, из которых 26 лекарственных препаратов - это воспроизведенные копии. Оригинальный клопидогрел – клопидогрел 75 мг, 300 мг и комбинированный ко-клопидогрел (75 мг клопидогрела+100 мг АСК). Один препарат позиционируется собственным автогенериком – клописан 75 мг.

В структуре антитромботических препаратов в зависимости от локализации производства выделено 24,85% лекарственных препаратов отечественного производства; 9,45% из стран ближнего зарубежья; 65,7% из стран дальнего зарубежья.

В структуре госпитального и льготного амбулаторного сегментов фармацевтического рынка карагандинского региона отмечен неуклонный рост назначений оригинального тикагрелора с закономерным снижением доли клопидогрела.

За период 2013-2015 гг. рост тикагрелора составил 25, 34 и 67% от общего количества госпитальных продаж. За тот же отчетный период рост тикагрелора в амбулаторном сегменте составил 37,54 и 78%.

Кроме всего, проведенное маркетинговое исследование позволило установить глубину ассортимента лекарственных препаратов из фармакотерапевтических групп, используемых для лечения БСК, на карагандинском региональном рынке и полноту назначений этих препаратов. Коэффициент глубины ассортимента составил 0,76 и 0,59 в группах сердечно-сосудистых препаратов по МНН и торговому названию, что соответствует среднему уровню насыщения (полноты ассортимента) карагандинского фармацевтического рынка. Полнота назначений или использования лекарственных средств (Па) составила 0,81 и 0,72 в группах по МНН и торговому наименованию соответственно. Такой уровень использования лекарственных средств на региональном рынке позволяет врачам проводить полноценную медикаментозную терапию.

Таким образом, проведенный маркетинговый анализ позволил нам определить базовые характеристики регионального фармацевтического рынка, а также выделить одну из актуальнейших фармакотерапевтических групп

препаратов – антиагреганты для последующего фармакоэпидемиологического исследования.

Проведенное маркетинговое исследование позволило установить глубину ассортимента лекарственных препаратов из фармакотерапевтических групп, используемых для лечения БСК, на карагандинском региональном рынке и полноту назначений этих препаратов. Коэффициент глубины ассортимента (Кг) составил 0,76 и 0,59 в группах сердечно-сосудистых препаратов по МНН и торговому названию, что соответствует среднему уровню насыщения (полноты ассортимента) карагандинского фармацевтического рынка. Полнота назначений или использования лекарственных средств (Па) составила 0,81 и 0,72 в группах по МНН и торговому наименованию соответственно.

С помощью фармакоэпидемиологических исследований можно оценить, какая из групп ЛС пользуется в данный конкретный момент времени большим спросом у данной группы населения и какие факторы оказывают на это влияние [97].

Целью фармакоэпидемиологии является не только изучение потребления различных лекарственных препаратов, но также изучение вовлеченности больных в различные лечебные программы, характера используемых лекарственных препаратов, их доз и режимов назначения, целевых результатов фармакотерапии [98, 99].

Анализ частоты назначений и выписки лекарственных препаратов у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST показал, что наибольший уровень назначений продемонстрирован в группе антикоагулянтов (93,75 и 91,75%), антиагрегантов (97,9 и 96,9%). Такая тенденция отражает четкое следование требованиям Национальных протоколов диагностики и лечения и Международных рекомендаций. В результате фармакоэпидемиологического анализа потребления лекарственных препаратов, которые выписываются врачами при ОКС с подъемом и ОКС без подъема сегмента ST, нами показано, что в структуре антитромботических препаратов к категории V (важнейшие, незаменимые) относятся 7 (100%) препаратов.

В общей структуре фармакотерапевтических врачебных назначений к категории V относятся 72,7% (8 фармакотерапевтических групп), к категории E 3 группы 27,3%.

С помощью DDD методологии установлена наибольшая интенсивность выписки лекарственных препаратов в общей структуре, принадлежащая группе антиагрегантов и составляющая DDD/100 койко-дней в группе ОКС с подъемом сегмента ST 119,8 и 124,7 в группе ОКС без подъема сегмента ST. Выявлена высокая комплаентность врачей к антитромботической терапии: наиболее назначаемыми препаратами являются прямые антикоагулянты (100%) и антиагреганты (97,1%).

В настоящее время большое значение уделяется проблеме тромбоза обычных металлических стентов без лекарственного покрытия, которые

зачастую используются для экстренной реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом.

В клинической практике используется классификация тромбозов стента, принятая Academic Research Consortium, согласно которой выделяют острый тромбоз, возникший до 24 ч, подострый тромбоз — от 24 ч до 30 дней, поздний — от 30 дней до 12 мес и очень поздний тромбоз, наблюдающийся через 1 год после имплантации стента [103]. Данное осложнение возникает наиболее часто в течение первого месяца после стентирования и, как правило, заканчивается развитием инфаркта миокарда с зубцом Q или смертью пациента [104].

По данным зарубежной литературы для предотвращения развития сосудистых катастроф (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) обязательно назначение двухкомпонентной антитромботической терапии и больших доз статинов, что позволяет снизить частоту развития тромбоза стента [105-107].

Кроме того, в регистрационных исследованиях с участием пациентов с ОКС, подвергшихся стентированию определили, что в случаях тромбозов летальность в течение 30 дней наблюдения составила 26 и 24% соответственно [108, 109].

В настоящее время большое значение уделяется проблеме тромбоза обычных металлических стентов без лекарственного покрытия, которые зачастую используются для экстренной реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом.

В клинической практике используется классификация тромбозов стента, принятая Academic Research Consortium, согласно которой выделяют острый тромбоз, возникший до 24 ч, подострый тромбоз — от 24 ч до 30 дней, поздний — от 30 дней до 12 мес и очень поздний тромбоз, наблюдающийся через 1 год после имплантации стента [103]. Данное осложнение возникает наиболее часто в течение первого месяца после стентирования и, как правило, заканчивается развитием инфаркта миокарда с зубцом Q или смертью пациента [104].

По данным зарубежной литературы для предотвращения развития сосудистых катастроф (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) обязательно назначение двухкомпонентной антитромботической терапии и больших доз статинов, что позволяет снизить частоту развития тромбоза стента [105-107].

Кроме того, в регистрационных исследованиях с участием пациентов с ОКС, подвергшихся стентированию определили, что в случаях тромбозов летальность в течение 30 дней наблюдения составила 26 и 24% соответственно [108, 109].

Резюмируя клиническую часть работы, необходимо указать на то, что первичное ЧКВ является наиболее эффективным методом в лечении больных с ОКС на фоне антиагрегантной терапии. Назначение в период предоперационной подготовки антитромбоцитарного препарата тикагрелор

улучшает результаты ЧКВ и способствует достижению полного восстановления кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии, а также позволяет снизить риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, частоту интраоперационного использования ингибиторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов [114].

Таким образом, результаты, подтверждающие эффективность и безопасность применения тикагрелора, позволяют считать появление этого препарата важной вехой в лечении ОКС. Тем не менее, несомненно, должен применяться персональный подход к выбору того или иного антиагреганта, при котором принимается во внимание индивидуальный для каждого пациента риск развития ишемии по сравнению с риском возникновения кровотечения.

Результаты клинической части исследования, свидетельствующие об эффективности режима комбинированной двойной антитромбоцитарной терапии в составе тикагрелора и АСК в сравнении с режимом клопидогрел и АСК. По результатам проведенного клинико-экономического анализа тикагрелор в комбинации с АСК статистически значимо эффективнее по сравнению с клопидогрелом в комбинации с АСК у пациентов, перенесших ОКС, без увеличения частоты серьезных побочных эффектов.

В условиях рыночной экономики расходы на лекарственные препараты занимают основную долю бюджета медицинских организаций. Оценка всех затрат в основном касается их закупочной цены для госпиталей. В связи с чем фармакоэкономический анализ направлен на решение вопросов, связанных с наиболее оптимальным расходованием имеющихся материальных ресурсов. Поэтому следующим этапом нашей работы явилось проведение фармакоэкономического анализа. За основу мы принимали результаты предыдущих этапов исследования.

ABC анализа показал, что в группу А (основные расходы) входят 5 наиболее затратных лекарственных препаратов, а именно антиагреганты (клопидогрел и тикагрелор) и прямые антикоагулянты (эноксапарин, надропарин, фондапаринукс), имеющие 79,45% в общей структуре расходов.

В группу В вошли 7 препаратов с общей долей понесенных расходов 14,27%. Группа представлена нитратами (изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат), нефракционированным гепарином, АСК, β -адреноблокаторами (метопролол, атенолол, бисопролол).

Группу С составили следующие ЛС: ингибиторы АПФ (энналаприл, фозиноприл, лизиноприл), антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), β -адреноблокатор небивалол, гиполипидемические препараты (аторвастатин, розувастатин). Их доля в общей структуре расходов составила 6,28%.

Проведенный VEN-анализ продемонстрировал, что практически все препараты категории А, относятся к классу V (vital), за исключением низкомолекулярного гепарина надропарин, который не включен в рекомендации по лечению острого коронарного синдрома.

Затратоемкой группой ЛС являются антикоагулянты, которые занимают порядка 59,27% (95288,8) от общих расходов лекарственных препаратов.

Антиагреганты также занимают значительную часть материальных ресурсов в расходах на лекарственное обеспечение пациентов с ОКС в стационарных условиях с 18,5% (32753,46). Остальные представленные группы ЛС являются менее ресурсоемкими и занимают в общих расходах следующие цифры: гиполипидемические препараты 9,84% (15818,76); ингибиторы АПФ 3,94% (6343,8); β -адреноблокаторы 3,49% (5622,12); антагонисты кальция 3,05% (4904,48); антиангинальные препараты (нитраты) 1,91% (3072,96).

По результатам фармакоэкономического анализа с применением коэффициента «затраты -эффективность» показано, что использование в широкой клинической практике комбинированной терапии с применением тикагрелора+АСК не только эффективнее клинически при лечении пациентов с острым коронарным синдромом, но и является более эффективным в экономическом плане при сравнении с альтернативным режимом двойной антитромбоцитарной терапии. Коэффициент «затраты -эффективность» в группах с применением тикагрелора оказался наиболее затратно-эффективным и составил 20131,2 тенге (ОКС с подъемом сегмента ST) и 19953,04 тенге (ОКС без подъема сегмента ST) против показателей данного коэффициента в группах, где назначался клопидогрел, составивший 22154,94 тенге (ОКС с подъемом сегмента ST) и 19984,9 тенге (ОКС без подъема сегмента ST) соответственно.

Таким образом, тикагрелор может расцениваться как клинически и экономически целесообразная альтернатива клопидогрелу для больных, перенесших острый коронарный синдром.

ВЫВОДЫ

1. Маркетинговыми исследованиями установлен коэффициент глубины ассортимента 0,76 и 0,59 в группах сердечно-сосудистых препаратов по МНН и торговому названию соответственно, что определяет средний уровень насыщения карагандинского фармацевтического рынка. Полнота назначений или использования лекарственных средств составила 0,81 и 0,72 в группах по МНН и торговому наименованию соответственно. Установленные параметры позволяют врачам проводить полноценную медикаментозную терапию.
2. Установлены базовые характеристики регионального фармацевтического рынка и обоснован выбор фармакотерапевтической группы препаратов – антиагрегантов для последующего фармакоэпидемиологического исследования. В структуре антиагрегантов представлены лекарственные препараты преимущественно зарубежного производства с долей рынка 75,15%, отечественные препараты 24,85%.
3. Анализ частоты назначений и выписки лекарственных препаратов у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST показал, что наибольший уровень назначений продемонстрирован в группе антикоагулянтов (93,75 и 91,75%), антиагрегантов (97,9 и 96,9%). Такая тенденция отражает четкое следование требованиям Национальных протоколов диагностики и лечения и Международных рекомендаций. В общей структуре фармакотерапевтических назначений к категории V относятся 72,7% (8 фармакотерапевтических групп), к категории E 27,3% (3 группы). В структуре антитромботических препаратов к категории V (важнейшие, незаменимые) относятся 7 (100%) препаратов.
4. С помощью DDD методологии установлена наибольшая интенсивность выписки лекарственных препаратов в общей структуре, принадлежащая группе антиагрегантов и составляющая DDD/100 койко-дней в группе ОКС с подъемом сегмента ST 119,8 и 124,7 в группе ОКС без подъема сегмента ST. Выявлена высокая комплаентность врачей к антитромботической терапии: наиболее назначаемыми препаратами являются прямые антикоагулянты (100%) и антиагреганты (97,1%).
5. Установлена высокая клинико-фармакологическая эффективность тикагрелора, обеспечивающего положительные результаты чрескожного коронарного вмешательства с полным восстановлением кровотока по окклюзированной коронарной артерии. Клиническая эффективность лечения составила 100%.
6. Тикагрелор в составе комбинированной двойной антитромботической терапии более эффективный в клинико-экономическом плане. Коэффициент «затраты – эффективность» составил. 20131,2 тенге (ОКС с подъемом сегмента ST) и 19953,04 тенге (ОКС без подъема сегмента ST)

против показателей данного коэффициента в группах, где назначался клопидогрел, составивший 22154,94 тенге (ОКС с подъемом сегмента ST) и 19984,9 тенге (ОКС без подъема сегмента ST) соответственно.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шайдуллина Л.Я., Зиганшина Л.Е. Рациональное использование лекарств: вклад в развитие систем здравоохранения// Казанский медицинский журнал. – 2012. - № 5 (93).- 75-78
2. Ростова Н.Б., Кудряшова А. И. Рекомендации ВОЗ по рациональному использованию лекарственных препаратов. //Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 2015. - N 3.-С.29-32.
3. Ростова Н.Б. Международные рекомендации и национальные перспективы рационального использования лекарств для решения вопросов лекарственного обеспечения населения// Российский медицинский журнал, 2015. -N 2.-С.40-45.
4. Оганов Р.Г., Выгодин В.А., Погосова Р.Г. РЕЛИФ — РЕгулярное Лечение И профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. Кардиология 2007. № 11. С. 30-39. Библ. 20 назв.
5. Никишин А. Г., Курбанов Р. Д., Пирназаров М. М. Время госпитализации и исходы острого инфаркта миокарда у пожилых больных в центрально-азиатском регионе. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 11(2). - С. 53—56.
6. Морозов С. Н., Федоров А. И., Лоскутова К. С, Верткин А. Л. Причины летальных исходов у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при проведении догоспитального тромболизиса и способы их прогнозирования. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2013. -№12 (2).-С. 52-57.
7. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011. - № 7(2). - С. 158-166.
8. Байгенжин А.К., Досаханов А.Х., Кадырова Е.А. и др. Вклад Национального Научного медицинского центра в развитие кардиохирургии и кардиологии в Казахстане// Клиническая медицина Казахстана.-2011.-№ 3-4 (22-23). – С. 7-8
9. Абсеитова С.Р. Острый коронарный синдром: Современные аспекты диагностики и лечения.-Астана.-2014.- 204 с.
10. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ № 317. Январь 2015
11. Гиляревский СР., Орлов В.А., Сычева Е.Ю. "Экономичные" стратегии лечения в кардиологии // Российский кардиологический журнал. - 2002. - №6. <http://medi.ru/doc/6620601.htm> (дата обращения: 28.07.2013 г.)
12. Каирбекова С.З. Развитие стратегии интервенционного лечения острого коронарного синдрома в Казахстане// Клиническая медицина Казахстана.-2011.- № 3-4 (22-23).- с. 7-8.

13. Бочкарев И.Н., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Острый коронарный синдром него лечение . 2-е изд . испр . идоп .— М .: Практическая медицина, 2009. — 172с
14. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Бекетов А.С., Белоусов Ю.Б. Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечнососудистых заболеваний. // Качественная клиническая практика. — 2011 г. — №1. — С. 97-115.
15. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Сравнительный клинико-экономический анализ применения тромболитиков Фортелизин® и Актилизе® у пациентов с острым инфарктом миокарда // Качественная клиническая практика. — 2011. — №3. — С. 42-53.
16. Гинзбург М.Л., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - № 8(2). - С 141-148.
17. Glas C.K., Witztum J.I. Atherosclerosis, the road ahead // Cell.-2001/-Vol.- P. 503-516
18. Меррит К., Фуди Дж. Нелипидные факторы риска атеросклероза. Кардиология (Гриффин Б., Тополь Э. Пер. с англ.).- М.: Практика.- 2008.- с. 779-805
19. Агеев Ф. Т., Фофанова Т. В., Смирнова М. Д., и др. Методы технического воздействия как фактор повышения приверженности терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годовичного наблюдения. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2012.-11(4).-С. 36-41.
20. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии.- М.: Спорт и культура.- 1999.- 464 с.
21. Бирюкова Л. А. Приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца с болевой и безболевой формо // Сиб. мед. журн. — 2008. — №4. —С. 75-77.
22. Рыжова Т.А., Бичан Н.А. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста. // Кардиология. — 2012. -12.-С 24-27.
23. Беленькова Ю. А., Тавлуева Е. В., Каретникова В. Н. Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания. // Российский кардиологический журнал. - 2012. - №5. — С. 17 — 25.
24. Каретникова В.Н., Беленькова Ю.А., Зыков М.В., и др. Уровень гликемии как маркер прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. // Кардиология. - 2012. - №1. С. 26-31.

25. Гиляревский СР., Лопотовский П.Ю., Ларин А.Г. Проблемные вопросы антиагрегантной терапии. Персонализированное применение антиагрегантной терапии: мечты и реальность. // Сердце. - 2011. - № 4. <http://medic.ossn.ru/publications/magazine/2123/> (дата обращения: 5.05.2013 г.).
26. Доказательная медицина. Ежегодный справочник / Под ред. Башинского С.Е.—Часть 1.—М.: Медиа Сфера, 2003.— 162 с.
27. Байдаулетова З.С., Абсеитова З.Р., Ойларова Т.М., Морозова Т.М. и др. Результаты участия в Европейском регистре острого коронарного синдрома// Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.М. Мечникова. - 2006.- №3. – с. 10-15
28. Протоколы диагностики и лечения заболеваний. – Алматы. – 2006. – 200 с.
29. Бокерия Л.А., Бузишвили Ю.Б., Алекян Б.Г. и др. Острый коронарный синдром: вопросы стратегии и тактики в клинической практике. – М.: НЦССХ имени А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – с. 48-68
30. Самородская И.В. Индекс массы тела и парадокс ожирения // РМЖ. 2014. №2. С. 170 - Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Indeks_massy_tela_i_paradoks_oghireniya/#ixzz4V5IYJ1nS
31. Атеротромбоз и острый коронарный синдром [Text] / И. Н. Бокарев, Е. Н. Немчинов, О. А. Ермолаева // Клиническая медицина. 2005. №2. С.49
32. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. // N Engl J Med. — 2004. — 351.-P. 2058-68.
33. Аляви А.Л., Аляви Б.А. Реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - Том 5. - № 3. - С. 46-50.
34. Белавина Н.И. Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда. // Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. - Москва. - 2009г.
35. Гарганеева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И., Паршин Д.А. Острый инфаркт миокарда: тендерные особенности возникновения и течения в популяции средне урбанизированного города Западной Сибири. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 11(3). - С 12-15.
36. Золотарь А.К. Регистр острых коронарных синдромов у жителей г. Ноябрьска (Ямало-Ненецкий автономный округ). Материалы I Евразийского конгресса кардиологов и III Национального конгресса кардиологов Казахстана. Астана. — 2010. — 119 с.
37. Газарян Г.А., Захаров И.В., Голиков А.П. Чрескожные коронарные вмешательства у больных острым инфарктом миокарда после успешного тромболизиса. // Кардиология. - 2010. - № 5. - С. 4-8.
38. Газарян Г.А., Захаров И.В., Голиков А.П. Ранние и отсроченные

- чрескожные коронарные вмешательства в остром периоде инфаркта миокарда. // Кардиология. - 2011. - №11. - С. 10-15.
39. Аверков О. В. Место клопидогрела в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST к 2013 году. // Российский кардиологический журнал. - 2013. - № 1 (99). - С. 104-112.
40. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ. // Кардиология. - 2012. - №9. - С. 22 - 28.
41. Вышлов Е.В., Сергиенко Т.Н., Марков В.А. Влияние разных режимов назначения клопидогрела в комбинации с аспирином на функцию тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда // Клиническая фармакология и терапия. - 2007. - Т. 16, № 2. - С. 47-49.
42. Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств // Качественная клиническая практика. — 2010. — №1. — С. 61-67.
43. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Сравнительная фармакоэкономическая оценка эноксапарина и нефракционированного гепарина при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — №2. — С.59-62.
44. Чудаков СЮ. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук. Москва, 2009.
45. Moss A.J., Oakes D., Rubison M. et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group // Am.J.Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – P. 429-433
46. Hamm C.M., Bassand J.P., Agewall S. et. aESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST – segment elevation // Eur. Heart. J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999-3054
47. Baigent S., Blackwell L., Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-1860
48. Theroux P., Ouimet H., Gans J. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute instable angina // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 1105-1111
49. Theroux P., Waters D., Qui S. et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2045-2048

50. Cairns JA, Lewis HD Jr, Meade TW, et al: Antithrombotic agents in coronary artery disease. ... Stroke 1985;16:406-415.
51. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. // N Engl J Med. - 1998. - Vol. 338. P. 1498-1505.
52. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris// Lancet. - 1992. - Vol. 340. - P. 1412-1425
<http://www.trialresultscenter.org/>
53. Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Сравнительный экономический анализ клопидогрела и тикагрелора при остром коронарном синдроме // Качественная клиническая практика. — 2012 г. — №2. — С. 2-12.
54. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in Tromboembolic stroke// Lancet. -1989.-Vol.1. - P. 86-49.
55. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group.// N. Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321. - P. 501-507.
56. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. // Circulation/ - 1990. - Vol. 82/ - P. 17-26.
57. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study.// J. Inter. Med. - 1990. - Vol. 228. - P. 301-308
58. Bertrand M. E., Legrand V., Boland J. et al. Randomized Multicenter Comparison of Conventional Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (Fantastic) Study // Circulation. - 1998. - Vol. 98 (16). - P. 1597-1603.
59. Urban P., Macaya C., Rupprecht H.J. et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS).// Circulation. - 1998. - Vol. 98(20) P. 2126-2132.
60. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P. et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS).// Circulation. - 2000. - Vol. 102(6). - P. 624-629.
61. Schulz-Schüpke S., Byrne R.A., Ten Berg J.M. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. //Eur. Heart J. - 2015. - Vol. 36(20). - P. 1252-1263.
62. Bennett C.L., Connors J.M., Carwile J.M. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with Clopidogrel // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol.342. - P. 1773-1777

63. Benett C.L., Davidson C.J., Raisch D.W. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention // *Arch. Intern. Med.* - 1999. - Vol.159. - P.2524-2528.
64. Benett C.L., Kiss J.E., Weinberg P.D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after stenting and ticlopidine // *Lancet.* - 1998. - Vol.352. - P. 1036-1037.
65. Benett C.L., Weinberg P.D., Rozenberg B.D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases // *Ann. Intern. Med.* - 1998. - Vol.128. - P.541-544
66. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet.* - 1996. - Vol. 348. - P. 1329-1339
67. Boneu B., Destelle G. Platelet anti-aggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. // *Thromb Haemost.* - 1996. - Vol. 76(6). - P. 939-943.
68. Mehta S.R., Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. // *Eur. Heart. J.* - 2000. - Vol. 21(24) P. 2033-2041.
69. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. // *Lancet.* - 2001. - Vol. 358. - P. 527-533
70. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1607-1621.
71. Fox K.A., Mehta S.R., Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. // *Circulation.* - 2004. - [Vol.] 110. - P. 1202-1208.
72. Best P.J., Steinhubl S.R., Berger P.B. et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. // *Am. Heart. J.* - 2008. - Vol/ 155(4) P. 687-693.
73. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). // *Circulation.* - 2002. - Vol. 106(14) P. 1893-1900.
74. Udell J.A., Braunwald E., Antman E.M. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis

- (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38).//JACC Cardiovasc Interv. – 2014. – Vol. 7(6). – P. 604-612.
- 75.Harrington R.A., Stone G.W., Mc Nulty S. et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI.//N Engl J Med. - 2009. Epub ahead of print.
- 76.Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M. et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI.//N Engl J Med. - 2009. - Epub ahead of print.
- 77.Изучение кангрелора у больных, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Результаты плацебо-контролируемого исследования CHAMPION PLATFORM // New Engl. J. Med. – 2009. – 361. – P. 2330—2341.
- 78.Волков В.И. Антитромбоцитарная терапия ишемической болезни сердца: проблемы и перспективы. //Новости медицины и фармации. – 201
- 79.Harrington R.A., Stone G.W., Mc Nulty S. et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. //N Engl J Med. - 2009.- Epub ahead of print.
- 80.Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M. et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. //N Engl J Med. 2009. Epub ahead of print
- 81.Kunadian V., James S.K., Wojdyla D.M. et al. Angiographic outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). //JACC Cardiovasc Interv. – 2013. – Vol. 6(7). – P. 671-683.
- 82.Дремова Н.Б. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Метод.рекомендации. – Курск, 2004. - 30 с.
- 83.Нургожин Т.С., Ведерникова О.О., Кунаева А.В., Зиганшина Л.Е. К вопросу об использовании ABC и VEN анализа в научных исследованиях и практическом здравоохранении // Клин. фарм. и терап. — 2004. — №5. — С. 86-92.
- 84.Воробьев, П.А. ABC-, VEN и частотный анализы в здравоохранении/ П.А. Воробьев - // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2004. - № 3. -С.3-5.
- 85.Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А. Воробьева. 2004. 404 р.
- 86.Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М. 2011.
- 87.Голубков Е.П. Маркетинговые исследования: теория, методология, практика. – 2-е изд. – М.: Финпресс. – 2000. – 464 с.
- 88.Дремова Н.Б. Комплексный подход в исследовании маркетинговых позиций лекарственных средств / Н.Б. Дремова, А.М. Николаенко, И.И. Совершенный // Новая аптека. Эффективное управление. – 2009. – №8. – С. 47-51

89. Гелашвили Н.Н. Развитие фармацевтического рынка в Казахстане в условиях глобального экономического кризиса: проблемы и перспективы // Вестник Омского университета. Серия «Экономика». - 2009. - Выпуск № 4.
90. Сванова А. Влияние экономических процессов на фармацевтический рынок // Казахстанский фармацевтический вестник. - 2009. - № 9. - С. 13.
91. Омарова Б.А., Сермухамедова О.В., Сакипова З.Б., Кесикова А.А., Евтушенко Е.Н., Датхаев У.М. Обзор Казахстанского рынка лекарственных средств растительного происхождения // Фармация Казахстана. - 2015. - № 6. С. 7-11.
92. Елеуова Э.И., Датхаев У.М. Маркетинговый анализ рынка лекарственных препаратов седативного действия // MEDICINE. – 2014. - № 6. – с. 69-71
93. Котвицкая А. А., Красуля О. И. Маркетинговый анализ рынка препаратов, которые применяются для лечения инфаркта миокарда. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. - Выпуск № 4 (147) . – с. 45-48
94. Cannon C. P., Harrington R. A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // Lancet. 2010. Vol. 375 (9711). P. 283–293.
95. Held C., Asenblad N., Bassand J. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO // J. Amer. Coll. Cardiol. 2011. Vol 57. P. 672–684.
96. Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования в современной медицине. // Болезни органов дыхания. – 2011. - №1. – с. 17-21
97. McMahon A.D., McDonald T.M. Design issues for drug epidemiology // Br.J.Clin.Pharmacol. - 2000, - v.50, - p. 419-425.
98. Захаревич О.А., Леонова М.В., Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств. // Качественная клиническая практика. – 2001. - №1. – с. 73-76
99. Куликов А.Ю., Ягудина Р.И., Демидова И.А. Результаты комбинированного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования ОРКЕСТР: оценка реальной клинической практики использования генерических лекарственных средств (на примере симвастатина) в Российской Федерации // Фармакоэкономика. – 2011. - №2. - с. 26–32
100. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016.

101. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: <http://www.whocc.no/atcddd/>
102. Зиганшина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В. и др. АТС/DDD классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях. //
103. Bertrand et al. Clopidogrel versus ticlopidin after successful coronary stenting. CLASSICS study. *Circulation* 2000;102:624 -629.
104. Steinbuhl et al. Early and sustained therapy with clopidogrel and aspirin following PCI. CREDO trial. *JAMA* 2002;288:2411 -2420.
105. Widimsky. Clopidogrel pre-treatment: PRAGUE - 8 trial. *Eur Heart J* 2008;29:1495-1503.
106. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men. A sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1935-45.
107. Kastrati A, Mehilli J, Schulen H, et al. Abciximab after pretreatment with clopidogrel in patients undergoing PCI. ISAR-REACT. *N Engl J Med*, 2004;350:232-238.
108. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
109. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, et al. Benefits From Small Molecule Administration as Compared With Abciximab Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1668-1673.
110. Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
111. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Br Med J* 2011;342:d3527.
112. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (11). – P. 1045–1057.
113. Held C., Asenblad N., Bassand J. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2011. Vol 57. P. 672–684.
114. Жунусов Е.С. Оптимальное антитромботическое лечение больных с острым коронарным синдромом, подвергшихся первичному коронарному вмешательству. // Научные исследования и разработки

- молодых ученых: сборник материалов VII Международной молодежной научно-практической конференции. - Новосибирск - 2015 г. - С. 31-36.
115. Walley T. Drugs, money and society *BrJ Clin Pharmac* 1995; 39:343-345
116. Шобабаева А.Р., Чеботаренко Н.А., Хименко С.В. *Фармакоэкономика*. - Алматы. – 2016. – 146 с
117. Taizhanova D.Z., Zhunussov E.S., Visternichan O.A., Tauesheva Z/B/ Estimation of risk factors of restenosis after coronary revascularization. // *European Journal of natural history*. № 6. 2013. S.18-19.
118. Taizhanova D.Z., Visternichan O.A., Zhunussov E.S. Risk factors of restenosis after coronary revascularization.// *J. Thrombosis research*. Supl.3. 2014. S.52
119. Шальнова С.А.¹, Конради А.О.², Карпов Ю.А.. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // *Российский кардиологический журнал*. - 2012. - № 5 (97). – с. 6-11.
120. Жунусов Е.С. Современная анти тромботическая терапия у больных кардиологического профиля// *Научные исследования и разработки молодых ученых: сборник материалов VII Международной молодежной научно-практической конференции*. - Новосибирск - 2015 г. - С. 36-41.
121. Жунусов Е.С. Современные аспекты применения антиагрегантов. // *Мир науки и молодежь: традиции и инновации* Материалы международной конференции молодых ученых . – Караганда: изд-во КГМУ. - 2014 г. - С.119-124.
122. Zhunussov E.S. Clinical and pharmaceutical aspects of use of the antithrombotic drugs for the patients suffering from ischemic heart disease// *J. Georgian Medical News*. № 2 (251). 2016. S.32-40.
123. Zhunussov E.S., Taizhanova D.Z., Abdullabekova R.M., Bitz U.C., Visternichan O.A. Optimum application of modern antithrombotic drugs among patients with the acute coronary syndrome with the risk of stricture formation of coronary arteries// *J. Georgian Medical News*. № 2 (251). 2016. S.40-45.
124. Жунусов Е.С., Абдуллабекова Р.М., Тайжанова Д.Ж., Bitz U.C. Фармацевтические подходы к анти тромботической терапии пациентов с острым коронарным синдромом. // *Журнал Медицина и экология*. № 3. – 2016. – 84-86.
125. Abdullabekova R.M., Zhunussov E.S. Modern antiplatelet drugs in clinical practice. // *Фармация Казахстана*. – 2016. - № 7. – с. 33-36.

Приложение А



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ТОО МФ «Гиппократ»

Н.О.Хохлова

« 03 » 03 20 16 г.

АКТ

ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

ТОО МФ «Гиппократ»

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Способ рационального использования лекарственных препаратов с антиагрегантным действием у пациентов с острым коронарным синдромом с учетом фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов в целях оптимизации расходов на лекарственные средства в условиях стационара».

Работа включена: из материалов НИР в рамках докторской диссертации, _____

(республиканского, областного планов внедрения планов внедрения научно - исследовательских, учебных институтов, внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Способ рационального использования лекарственных препаратов
(внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом

учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: Абдуллабекова Р.М., Жунусов Е.С., Тайжанова Д.Ж., У.К.Битц, Королькова Н.Л.

Эффективность внедрения: Использование лекарственных препаратов с антиагрегантным действием с учетом фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей является обязательным компонентом лекарственного менеджмента в стационаре в целях рационального использования бюджета медицинской организации.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение

Сроки внедрения в течение 2016 года _____

Председатель комиссии:

Заведующий неврологическим отделением _____ Н.Л. Королькова

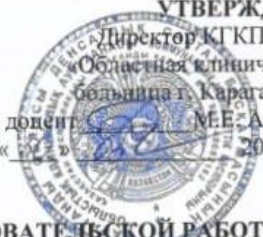
Члены (ответственные за внедрение):

д.фарм.наук, профессор кафедры фармацевтических дисциплин с курсом химии КГМУ МЗ СР РК _____ Р.М.Абдуллабекова
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 КГМУ МЗ СР РК _____ Д.Ж. Тайжанова

Исполнитель:

PhD -докторант _____ Е.С. Жунусов

УТВЕРЖДАЮ
Директор КГКП ПХВ
«Областная клиническая
больница г. Караганды»
к.м.н., доцент М.Е. Абеуов
« 20 / 6 » г.



АКТ
ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ
КГКП Областная клиническая больница г. Караганды
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Способ рационального использования лекарственных препаратов с антиагрегантным действием у пациентов с острым коронарным синдромом с учетом фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических аспектов в целях оптимизации расходов на лекарственные средства в условиях стационара».

Работа включена: из материалов НИР в рамках докторской диссертации, _____

(республиканского, областного планов внедрения планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Способ рационального использования лекарственных препаратов
(внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом

учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель: Абдуллабекова Р.М., Жунусов Е.С., Тайжанова Д.Ж., У.К.Битц, Даниярова Б.Л.

Эффективность внедрения: Использование лекарственных препаратов с антиагрегантным действием с учетом фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей является обязательным компонентом лекарственного менеджмента в стационаре в целях рационального использования бюджета медицинской организации.

(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать конкретно)
Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение

Сроки внедрения в течение 2016 года _____

Председатель комиссии:
Руководитель терапевтической службы ОКБ _____ Б.Т.Екижанова

Члены (ответственные за внедрение):
д.фарм.наук, профессор кафедры фармацевтических дисциплин с курсом химии КГМУ МЗ СР РК _____ Р.М.Абдуллабекова
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 КГМУ МЗ СР РК _____ Д.Ж. Тайжанова
Заместитель директора ОКБ по лечебной работе _____ Б.Л. Даниярова

Исполнитель:
PhD -докторант _____ Е.С. Жунусов

Приложение Б

Инструкция по медицинскому применению оригинального клопидогрела.

Международное непатентованное наименование

Клопидогрел

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг

Состав:

Одна таблетка содержит

активное вещество - клопидогрела гидросульфат (эквивалентно клопидогрелу основанию 75,000 мг) 97,875 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, макрогол 6000, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, масло касторовое гидрогенизированное,

состав оболочки: Опадрай 32 К 14834, тип II (лактоза, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа (III) оксид красный), воск карнаубский.

Описание

Таблетки круглой формы, со слегка выпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета, с маркировкой «75» на одной стороне и «1171» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов. Клопидогрел.

Код АТХ В01АС04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного и повторного перорального приема в дозе 75 мг в сутки клопидогрел быстро всасывается. Средние пиковые плазменные концентрации неизменённого клопидогрела (приблизительно 2,2-2,5 нг/мл после однократного перорального приема в дозе 75 мг) отмечались, примерно, через 45 минут после приема. Судя по выделяемым с мочой метаболитам клопидогрела, всасывание не менее чем 50%.

Распределение

Клопидогрел и его основной циркулирующий в крови (неактивный) метаболит, образуют обратимую связь *in vitro* с протеинами человеческой плазмы (98% и 94% соответственно). Связывание *in vitro* является не насыщаемым в широком диапазоне концентраций.

Биотрансформация

Клопидогрел подвергается интенсивному метаболизму в печени. *In vitro* and *in vivo* клопидогрел метаболизируется двумя основными путями: один опосредован эстеразами и приводит к гидролизу с образованием неактивного производного карбоновой кислоты (85% метаболитов, находящихся в кровотоке), другой опосредован различными цитохромами Р450. Сначала клопидогрел метаболизируется до промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм промежуточного метаболита 2-оксо-

клопидогрела приводит к образованию активного метаболита, тиолового производного клопидогрела. In vitro этот путь метаболизма опосредован CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. In vitro активный тиоловый метаболит быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

C_{max} активного метаболита увеличивается в 2 раза, как после однократной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг, так и после приема поддерживающей дозы 75 мг в течение 4-х дней. C_{max} наблюдается примерно через 30-60 минут после приема.

Выведение

После приема клопидогрела, меченого- ^{14}C , приблизительно 50% выделяется с мочой и приблизительно 46% с каловыми массами в течение 120 часов после введения. После однократной пероральной дозы 75 мг период полувыведения клопидогрела составляет приблизительно 6 часов. Период полувыведения основного циркулирующего в крови (неактивного) метаболита составляет 8 часов после однократного и повторного приёмов.

Фармакогенетика

CYP2C19 участвует в образовании, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита, 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антитромбоцитарные эффекты активного метаболита клопидогрела, как это было оценено в исследованиях агрегации тромбоцитов *ex vivo*, изменяются в зависимости от генотипа CYP2C19.

Аллель CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 обуславливают большую часть аллелей со сниженной функцией у европейских (85%) и азиатских (99%) медленных метаболитаторов. Другие аллели, ассоциированные с отсутствующим или сниженным метаболизмом встречаются менее часто и включают CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты со статусом медленного метаболитатора будут располагать носительством двух аллелей с утратой функции, как упоминалось выше. Опубликованная частота для CYP2C19 генотипов медленных метаболитаторов составляет приблизительно 2% для европейцев, 4% африканской расы и 14% китайского происхождения. Существуют тесты для определения CYP2C19 генотипа пациента.

В перекрестном исследовании с участием 40 здоровых добровольцев, по 10 в каждой из 4-х CYP2C19 групп метаболитаторов (ультрабыстрые, быстрые, средние и медленные) был оценен фармакокинетический и антитромбоцитарный эффект с приемом 300 мг с последующим 75 мг в сутки и 600 мг с последующим 150 мг в сутки клопидогрела, каждая в течении 5 дней (равновесное состояние). Существенных различий в экспозиции активным метаболитом и в среднем подавлении агрегации тромбоцитов (ПАТ) между ультрабыстрыми, быстрыми и средними метаболитаторами не наблюдалось. У медленных метаболитаторов экспозиция активным метаболитом была ниже на 63-71% по сравнению с быстрыми

метаболизаторами. После применения дозового режима 300 мг/75 мг антитромбоцитарная ответная реакция была пониженной у медленных метаболизаторов, при этом среднее ПАТ (5 мкМ АДФ) составило 24% (24 часа) и 37 % (день 5) по сравнению с 39% ПАТ (24 часа) и 58% (день 5) быстрых метаболизаторов и 37% (24 часа) и 60% (день 5) - средних метаболизаторов. Когда медленные метаболизаторы были на режиме 600 мг/150 мг, экспозиция активным метаболитом была больше, чем при режиме 300 мг/75 мг. Кроме того, ПАТ составила 32% (24 часа) и 61% (день 5), что было больше, чем у медленных метаболизаторов, находившихся на режиме 300 мг/75 мг, но аналогично другим группам метаболизаторов CYP2C19, находившимся на режиме 300 мг/75 мг. Соответствующий дозовый режим для этой популяции больных не был установлен.

Экспозиция активным метаболитом была снижена на 28% у средних метаболизаторов и на 72% у медленных метаболизаторов, тогда как подавление агрегации тромбоцитов (5 мкМ АДФ) было снижено с разницей в ПАТ в 5,9% и 21,4%, соответственно, при сравнении с быстрыми метаболизаторами.

Особые популяции

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела в этих особых популяциях неизвестна.

Нарушение функции почек

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день у пациентов с тяжёлым заболеванием почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) подавление агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ (аденозиндифосфат), было ниже (25%), чем у здоровых субъектов, однако удлинение времени кровотечения было аналогичным тому, которое наблюдалось у здоровых субъектов, получавших по 75 мг клопидогрела в сутки. Кроме того, клиническая переносимость была хорошей у всех больных.

Нарушение функции печени

После повторных доз клопидогрела по 75 мг в день в течение 10 дней у больных с тяжёлым нарушением функции печени угнетение агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ, было аналогичным, наблюдавшемуся у здоровых субъектов. Среднее удлинение времени кровотечения в обеих группах тоже было аналогичным.

Расовая принадлежность

Преобладание аллелей CYP2C19, следствием которых является средний и плохой метаболизм CYP2C19, изменяется в зависимости от расы/этнической принадлежности (см. «Фармакогенетика»). Для оценки клинических последствий влияния генотипа этого CYP на клинический исход явлений в литературе имеются лишь ограниченные данные, полученные на азиатских популяциях.

Фармакодинамика

Механизм действия

Клопидогрел является пролекарством, один из метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Клопидогрел должен подвергаться метаболизму посредством энзимов CYP2C19 для образования активного метаболита, который подавляет агрегацию тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с его тромбоцитарным рецептором P2Y₁₂ и последующую, обусловленную АДФ активацию гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa, препятствуя тем самым агрегации тромбоцитов. Вследствие необратимости связывания тромбоциты, подвергшиеся воздействию, повреждаются на весь оставшийся срок своей жизни (приблизительно, 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов осуществляется со скоростью, соответствующей тромбоцитарному циклу. Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами отличными от АДФ, тоже подавляется путем блокирования усиления активации тромбоцитов, осуществляемой под воздействием высвободившегося АДФ. Поскольку активный метаболит образуется с помощью энзимов CYP450, некоторые из которых полиморфны или подавляются другими лекарственными соединениями, не у всех больных степень угнетения тромбоцитов бывает достаточной.

Фармакодинамические эффекты

Повторные дозы по 75 мг в сутки уже с первого дня приводили к значительному угнетению агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. Ингибирующий эффект усиливался прогрессивно и достигал равновесного состояния через 3-7 дней. В стадии равновесного состояния средний уровень ингибирования, наблюдавшийся при дозе 75 мг в сутки, составлял от 40% до 60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходному уровню, как правило, через 5 дней после отмены лечения.

Показания к применению

Профилактика атеротромботических событий

- взрослые больные, страдающие инфарктом миокарда (от нескольких дней до менее 35 дней), ишемическим инсультом (от 7 дней до менее 6 месяцев), или больные с диагностированным заболеванием периферических артерий

- взрослые больные, страдающие синдромом острой коронарной недостаточности:

- синдром острой коронарной недостаточности без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в том числе больным, подвергающимся стентированию в ходе чрескожного коронарного вмешательства, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК);

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК у больных на медикаментозном лечении, пригодных для проведения тромболитической терапии;

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических событий при мерцательной аритмии

- взрослые больные с мерцательной аритмией, у которых имеется хотя бы один фактор риска сосудистых событий, больные с непереносимостью антагонистов витамина К (АВК) и риск кровотечения у которых низкий, для предотвращения атеротромботических и тромбоэмболических событий, включая инсульт головного мозга, в комбинации с АСК

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь. Можно принимать вне зависимости от приёма пищи.

Взрослые и пожилые больные

Клопидогрел следует принимать в однократной суточной дозе 75 мг.

У больных, страдающим синдромом острой коронарной недостаточности:

- синдром острой коронарной недостаточности без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q): лечение клопидогрелом должно быть начато однократной нагрузочной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг один раз в сутки (с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг в сутки). Так как более высокие дозы АСК были сопряжены с повышенным риском кровотечения, рекомендуется, чтобы доза АСК не превышала 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения формально не установлена. Данные клинического исследования служат основанием для применения препарата до 12 месяцев, максимальный положительный эффект наблюдается после 3 месяцев лечения.

- острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать в однократной суточной дозе 75 мг, начиная с нагрузочной дозы 300 мг, в комбинации с АСК и другими тромболитическими средствами или без них. У больных старше 75 лет лечение клопидогрелом следует начинать без нагрузочной дозы. Комбинированную терапию следует начинать как можно раньше после появления симптомов и продолжать, по крайней мере, в течение 4-х недель. Положительный эффект лечения комбинацией клопидогрела с АСК свыше 4-х недель при данной ситуации не изучался (см. «Фармакодинамика»).

Больным с мерцательной аритмией клопидогрел следует назначать в однократной суточной дозе равной 75 мг. Следует начать прием АСК (75-100 мг в сутки) и продолжить её применение в комбинации с клопидогрелом (см. «Фармакодинамика»).

Если доза пропущена:

- прошло меньше 12 часов после обычного запланированного времени приёма лекарства: больным следует принять дозу немедленно и после этого следующую дозу принять во время обычного запланированного приёма лекарства

- прошло больше 12 часов: больным следует принять следующую дозу во время обычного запланированного приёма лекарства, но нельзя принимать двойную дозу.

Нарушение функции почек

Опыт лечения пациентов с нарушением почечной функции ограничен (см. «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Опыт лечения пациентов с заболеванием печени средней степени тяжести, у которых возможен геморрагический диатез, ограничен (см. «Особые указания»).

Побочные действия

Кровотечение является самой частой реакцией, зарегистрированной как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом периоде, где оно регистрировалось, главным образом, на первом месяце лечения.

Нежелательные реакции, отмеченные в клинических исследованиях или заявленные в спонтанных сообщениях, перечислены ниже.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- гематома и травматический ушиб
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение, диарея, боль в животе, диспепсия
- кровотечение в месте пункции

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия
- внутричерепное кровоизлияние (сообщалось о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезия, головокружение
- кровоизлияние в глаз (конъюнктивальное, окулярное, ретинальное)
- язва желудка и двенадцатипёрстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм
- сыпь, зуд, кровоизлияние в кожу (пурпура)
- гематурия
- удлинение времени кровотечения, снижение числа нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- нейтропения, в т.ч. тяжёлая
- вертиго (вестибулярное головокружение)
- ретроперитонеальное кровотечение

Очень редко ($< 1/10000$)

- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжёлая тромбоцитопения, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
- сывороточная болезнь, анафилактические реакции
- галлюцинации, спутанность сознания
- нарушения вкусового восприятия
- тяжелое кровотечение, кровотечение из операционной раны, васкулит, гипотензия
- кровотечения респираторного тракта (кровохарканье, лёгочное кровотечение), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония
- желудочно-кишечное и ретроперитонеальное кровотечение с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), стоматит
- острая печёночная недостаточность, гепатит, патологические показатели

анализов функции печени

- буллёзный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, многоформная эритема), ангионевротический отек, вызванный приемом лекарств синдром повышенной чувствительности, лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, экзема и плоский лишай
- скелетно-мышечное кровотечение (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
- гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
- лихорадка

Частота неизвестна

- развившаяся в результате перекрестной реактивности повышенная чувствительность к тиенопиридиновым препаратам, таким, как тиклопидин и прасугрел (см. «Особые указания»)

Репортирование заподозренных нежелательных реакций

Репортирование заподозренных нежелательных реакций является важным и после регистрации препарата. Это позволяет постоянно вести мониторинг соотношения "польза/риск" для лекарственного средства. Работников здравоохранения необходимо просить сообщать о любых заподозренных нежелательных реакциях через национальную систему оповещения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- тяжёлое нарушение функции печени
- острое патологическое кровотечение, такое как кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние

Лекарственные взаимодействия

Пероральные антикоагулянты: одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами не рекомендовано, так как данная комбинация может усилить кровотечение (см. «Особые указания»). Несмотря на то, что приём 75 мг клопидогрела в сутки не изменял фармакокинетику S-варфарина и международное нормализованное отношение (МНО) у больных, длительно принимавших терапию варфарином, одновременный прием клопидогрела с варфарином повышает риск кровотечения из-за самостоятельных эффектов на гемостаз обоих препаратов.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa: клопидогрел следует применять с осторожностью у больных, которые одновременно получают ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (см. «Особые указания»)

Ацетилсалициловая кислота (АСК): АСК не изменяет обусловленное клопидогрелем угнетение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, однако клопидогрел усиливает эффект АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Тем не менее, одновременный приём АСК по 500 мг дважды в день на протяжении суток не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, обусловленного приёмом клопидогрела.

Между клопидогрелем и ацетилсалициловой кислотой возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов следует осуществлять с осторожностью (см. «Особые указания»). Тем не менее, клопидогрел и АСК назначались совместно вплоть до одного года (см. «Фармакодинамика»).

Гепарин: в клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев клопидогрел не повлек за собой необходимости в изменении дозы или изменения эффекта гепарина на коагуляцию. Одновременное применение гепарина не влияло на угнетение агрегации тромбоцитов, вызванной клопидогрелем. Между клопидогрелем и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое ведёт к повышенному риску кровотечения. Следовательно, одновременное применение этих препаратов должно осуществляться с осторожностью (см. «Особые указания»).

Тромболитические средства: безопасность совместного применения клопидогрела с фибринспецифическими и нефибринспецифическими тромболитическими средствами и гепаринами была исследована на больных с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, что наблюдалась при применении тромболитических средств и гепарина совместно с АСК (см. «Побочные действия»).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): в клинических исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличило скрытую кровопотерю из желудочно-кишечного тракта. Однако, вследствие отсутствия достаточных клинических исследований по взаимодействиям с другими НПВС, в настоящее время не ясно, характерен ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений для всех НПВС. Следовательно, одновременное применение НПВС (в том числе ингибиторов ЦОГ-2) и клопидогрела требует осторожности (см. «Особые указания»).

СИОЗ (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина): поскольку СИОЗ влияют на активацию тромбоцитов и повышают риск кровотечений, их совместное назначение с клопидогрелем требует осторожности.

Другая одновременно проводимая терапия: поскольку клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью CYP2C19, то ожидается, что применение лекарственных средств, подавляющих активность этого фермента, приведёт к снижению лекарственных концентраций активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В целях предосторожности, не следует одобрять одновременное применение сильных или умеренных CYP2C19 ингибиторов (см. «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

К лекарственным препаратам, подавляющим CYP2C19, относятся омепразол и эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП):

Омепразол в дозе 80 мг один раз в сутки, принимавшийся либо одновременно с клопидогрелем, либо с соблюдением 12-часового интервала между приёмами двух лекарственных препаратов, снизил экспозицию активного метаболита на 45% (нагрузочная доза) и 40% (поддерживающая доза). Снижение было связано с 39% (нагрузочная доза) и 21% (поддерживающая доза) со снижением подавления агрегации тромбоцитов. Ожидается, что эзомепразол, принимавшийся одновременно с клопидогрелем, также приведет к снижению экспозиции активного метаболита.

Противоречивые данные о клиническом значении этого фармакокинетического (ФК)/фармакодинамического (ФД) взаимодействия, выражаемого в важных кардиоваскулярных событиях, были представлены как в наблюдательных, так и в клинических исследованиях. В качестве меры предосторожности не следует одновременно с клопидогрелем применять омепразол или эзомепразол (см. «Особые указания»).

Менее выраженные снижения экспозиции метаболита наблюдались в случае пантопразола и лансопразола.

Плазменные концентрации активного метаболита были снижены на 20% (нагрузочная доза) и на 14% (поддерживающая доза) во время лечения пантопразолом в дозе по 80 мг один раз в сутки. Это сопровождалось снижением среднего ингибирования агрегации тромбоцитов на 15% и 11% соответственно. Эти результаты означают, что клопидогрел можно применять вместе с пантопразолом.

Доказательств того, что другие лекарственные средства, понижающие кислотность в желудке, такие как блокаторы H₂-рецепторов (за исключением циметидина, который является ингибитором CYP2C19) или антациды, влияют на антитромбоцитарную активность клопидогрела, нет.

Другие лекарственные препараты: был проведен ряд других клинических исследований с клопидогрелем и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического (ФК) взаимодействия. Клинически важных фармакодинамических взаимодействий не наблюдалось, когда клопидогрел применялся совместно с ателололом или нифедипином или с этими обоими веществами. Одновременное применение фенобарбитала или эстрогена не оказало существенного влияния на фармакодинамическую активность клопидогрела. Фармакокинетика дигоксина и теофиллина не изменилась при одновременном применении клопидогрела. Антацидные средства не изменили степень абсорбции клопидогрела. Согласно данным из исследования CAPRIE, фенитоин и толбутамид, которые метаболизируются с помощью CYP2C9 можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелем.

Помимо препаратов, о которых шла речь выше, исследования взаимодействия клопидогрела с другими лекарственными препаратами, обычно назначаемыми пациентам с атеротромбозом не проводились. Однако для участвовавших в клинических испытаниях пациентов, принимавших, наряду с клопидогрелем,

самые разнообразные препараты, не отмечалось клинически значимых нежелательных взаимодействий. К числу указанных препаратов относятся диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), антагонисты кальция, препараты для снижения уровня холестерина, коронарные вазодилататоры, противодиабетические препараты (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, а также блокаторы GPIIb/IIIa-рецепторов.

Особые указания

Кровотечения и гематологические нарушения

Из-за риска кровотечения и гематологических нежелательных реакций во время лечения при появлении клинических симптомов, указывающих на кровотечение, следует сразу же произвести общий анализ крови и/или провести другие соответствующие анализы (см. «Побочные действия»). Также как и другие антитромбоцитарные средства, клопидогрел следует применять с осторожностью у больных, которые могут быть подвержены риску усиленного кровотечения, связанному с травмой, хирургическими или другими патологическими состояниями, а также у больных, находящихся на лечении АСК, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), включая ингибиторы ЦОГ-2 или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Следует тщательно контролировать больных на наличие любых признаков кровотечения, включая скрытое кровотечение, особенно, в первые недели лечения и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургического вмешательства. Не рекомендуется одновременное применение клопидогрела с пероральными антикоагулянтами, так как это может усилить интенсивность кровотечения (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Если больному предстоит перенести elective хирургическое вмешательство, и антитромбоцитарный эффект временно нежелателен, приём клопидогрела следует прекратить за 7 дней до операции. Перед любой запланированной операцией и приёмом любого нового лекарственного препарата больные должны предупреждать врачей и стоматологов о том, что они принимают клопидогрел. Клопидогрел удлиняет время кровотечения и должен применяться с осторожностью у больных с патологическими поражениями, предрасполагающими к кровотечению (особенно, желудочно-кишечному и внутриглазному).

Больных следует проинформировать, что при приёме Клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, чем обычно, и что им следует поставить в известность своего лечащего врача, если у них возникнет необычное (по локализации или продолжительности) кровотечение.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)

Очень редко, после применения Клопидогрела, а иногда и после непродолжительной экспозиции отмечались случаи тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Она характеризуется

тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сопровождении неврологических изменений, дисфункции почек или лихорадки. ТТП является потенциально смертельным состоянием, требующим незамедлительного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось, что приём клопидогрела приводит к развитию приобретенной гемофилии. Возможность развития приобретенной гемофилии следует рассматривать при подтвержденном изолированном увеличении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), с кровотечением или без. Лечение больных с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии и отслеживание их состояния должны проводить специалисты; и приём клопидогрела следует отменить.

Острый ишемический инсульт

Ввиду отсутствия данных, Клопидогрел® не может быть рекомендован в первые 7 дней после острого ишемического инсульта.

Цитохром P450 2C19 (CYP2C19)

Фармакогенетика: В случае больным, которые являются медленными метаболиторами CYP2C19, при рекомендованных дозах у клопидогрела образуется меньше активных метаболитов, и он оказывает меньший эффект на функцию тромбоцитов. Существуют тесты для определения у больных генотипа CYP2C19.

Так как клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита отчасти благодаря CYP2C19, применение лекарственных препаратов, которые подавляют активность этого фермента, приведет, как ожидается, к сниженным уровням активного метаболита клопидогрела. Клиническая значимость этого взаимодействия на данный момент не определена. В качестве меры предосторожности, одновременно с данным препаратом не рекомендуется использование сильных или среднего действия ингибиторов CYP2C19 (см. перечень ингибиторов CYP2C19 в «Лекарственные взаимодействия»; см. также «Фармакокинетика»).

Перекрестные реакции среди тиенопиридинов

В связи с сообщениями о развитии перекрестной реактивности среди тиенопиридинов, пациентов необходимо обследовать на наличие в анамнезе повышенной чувствительности к тиенопиридинам (например, клопидогрел, тиклопидин, празугрел) (см. «Побочные действия»). Тиенопиридины могут стать причиной развития аллергических реакций от легкой до тяжелой степени, таких как сыпь, ангионевротический отек или гематологические перекрестные реакции как тромбоцитопения и нейтропения. Пациенты, у которых в анамнезе проявлялась аллергическая реакция и/или гематологическая реакция к одному из тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития такой же или другой реакции к другим тиенопиридинам. У пациентов с известной аллергической реакцией к тиенопиридинам рекомендуется вести мониторинг признаков повышенной чувствительности.

Нарушение функции почек

Опыт лечения Клопидогрелом больных с нарушением функции почек ограничен. Следовательно, в случае таких больных Клопидогрел® следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Опыт по применению препарата больными с нарушением функции печени средней степени тяжести, склонными к геморрагическому диатезу, ограничен. В связи с этим, в этой популяции Клопидогрел® должен применяться с осторожностью.

Вспомогательные вещества

Клопидогрел® содержит лактозу. Больным с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, с дефицитом лактазы Лаппа и синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, этот препарат принимать не следует. Этот лекарственный препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызывать расстройство желудка и диарею.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Клопидогрела у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Беременность

Ввиду отсутствия клинических данных о воздействии клопидогрела во время беременности, в качестве меры предосторожности желательно не применять клопидогрел во время беременности.

Доклинические исследования не выявили прямых или косвенных неблагоприятных воздействий препарата на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие.

Период лактации

Неизвестно, проникает ли клопидогрел в грудное молоко человека. Доклинические исследования показали, что клопидогрел проникает в грудное молоко. В качестве меры предосторожности, во время лечения Клопидогрелом не следует продолжать кормление грудью.

Фертильность

В доклинических исследованиях не было доказано, что клопидогрел влияет на фертильность.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Клопидогрел® не влияет или же оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и рабочими механизмами.

Передозировка

Симптомы: передозировка после приёма клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и к последующим осложнениям кровотечения.

Лечение: в случае кровотечения может потребоваться соответствующее лечение. Антидот фармакологической активности клопидогрела не найден.

Если необходима быстрая коррекция удлинённого времени кровотечения, трансфузия тромбоцитов может отменить эффекты клопидогрела.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Адрес местонахождения: 1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи Клир эСНСи, Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com (<http://dari.kz/>).

Инструкция по медицинскому применению оригинального тикагрелора.

Международное непатентованное название

Тикагрелор

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - тикагрелор 90 мг, вспомогательные вещества: маннитол, кальция гидрофосфат, натрия крахмалгликолят, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат,

состав оболочки: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E171), тальк, макрогол 400, железа оксид жёлтый (E172).

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого

$\frac{90}{T}$
цвета, с гравировкой « $\frac{90}{T}$ » на одной стороне и гладкие на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов. Тикагрелор

Код АТХ В01АС24

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Тикагрелор быстро абсорбируется со средней t_{max} примерно 1,5 часа.

Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средней t_{max} примерно 2,5 часа. C_{max} и AUC тикагрелора и активного метаболита увеличивается пропорционально дозе в диапазоне изучаемых доз (30 – 1260 мг).

Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36% (диапазон от 25,4% до 64,0%). Прием жирной пищи не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита, но приводит к повышению AUC тикагрелора на 21% и снижению на 22% C_{max} активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому, тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Объем распределения тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87,5л.

Тикагрелор и активный метаболит широко связываются с белками плазмы крови (> 99,0%).

Метаболизм

CYP3A4 является основным изоферментом, основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX, который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с P2Y₁₂ АДФ-рецептором тромбоцитов *in vitro*. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора.

Экскреция

Основной путь выведения тикагрелора – через печеночный метаболизм. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний период полувыведения тикагрелора и активного метаболита составлял 6,9 часов (диапазон 4,5–12,8 часов) и 8,6 часов (диапазон 6,5–12,8 часов), соответственно.

Особые популяции больных

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (в возрасте от 75 лет и старше) отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита (C_{\max} и AUC примерно на 25%) по сравнению с молодыми пациентами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Дети

Нет данных по применению тикагрелора у детей.

Пол

У женщин отмечена более высокая экспозиция тикагрелора и активного метаболита по сравнению с мужчинами. Эти различия не считаются клинически значимыми.

Этнические группы

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у европеоидов. Биодоступность препарата Тикагрелор на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с больными европеоидной расы. В фармакологических исследованиях экспозиция (C_{\max} и AUC) Тикагрелором у японцев была примерно на 40% (20% после корректировки на вес тела) выше, чем у европеоидов.

Почечная недостаточность

Экспозиция тикагрелора и активного метаболита примерно на 20% ниже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30мл\мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Ингибирование тикагрелором агрегации тромбоцитов было схожим в двух группах, однако ответ на терапию в большей степени колебался у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью. Отсутствует информация о применении препарата у пациентов на гемодиализе.

Печеночная недостаточность

C_{\max} и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами, соответственно, однако ингибирование тикагрелором агрегации тромбоцитов было схожим в двух группах. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

Фармакодинамика

Начало действия

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения ацетилсалициловой кислоты, Тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0,5 часа после приема нагрузочной дозы – 180 мг Тикагрелора™ среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 87,9% - 89,6% достигается через 2-4 часа после приема препарата. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 часа после приема препарата. Высокое ингибирование агрегации тромбоцитов (87%-89%) Тикагрелором™ поддерживается в течение 2-8 часов.

Конец действия

После снижения концентраций Тикагрелора™ и его активного метаболита ниже уровня, необходимого для насыщения рецепторов, ИАТ постепенно понижается со снижением плазменных концентраций. Так как связывание Тикагрелором™ обратимо, то восстановление функции тромбоцитов не зависит от регенерации пула тромбоцитов. Воздействие Тикагрелора™ на ИАТ прекращается быстрее, чем у клопидогрела, что подтверждается величиной спада действия в течение 4-72 часов после приема последней дозы препарата (см. раздел «Особые указания»).

Средняя окончательная величина ИАТ, измеренная после приема последней дозы тикагрелора, примерно на 20-30% выше, чем у клопидогрела. Однако через 24 часа после приема последней дозы Тикагрелора™ процент ингибирования агрегации тромбоцитов (%ИАТ) такой же, как у клопидогрела, а в период от 72 часов до 7 дней после приема Тикагрелора™ %ИАТ ниже, чем у клопидогрела. Среднее значение %ИАТ через 72 часа (День 3) после приема Тикагрелора™ сопоставимо со средним значением %ИАТ через 5 дней после приема клопидогрела, а %ИАТ через 5 дней после приема Тикагрелора™ схож со значением %ИАТ через 7 дней после приема клопидогрела, что статистически не отличается от плацебо.

Данные о переходе с одного препарата на другой

Переход с клопидогрела на Брилинту™ приводит к увеличению абсолютного значения ИАТ на 26,4%, а изменение терапии с Тикагрелора™ на клопидогрел приводит к снижению абсолютного значения ИАТ на 24,5%. Можно менять терапию с клопидогрела на Брилинту™ без прерывания антитромботического эффекта.

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности

Совокупный критерий объединенной эффективности и безопасности (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, или «большое кровотечение в целом» по определению исследования PLATO) подтверждает положительный эффект Тикагрелора™ (RRR 8%, ARR 1,4%, OR 0,92; $p=0,0257$) в течение 12 месяцев после развития проявлений острого коронарного синдрома.

Показания к применению

- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST [NSTEMI] или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСА) включая пациентов, получавших лекарственную терапию, и пациентов, которым выполнили чрескожную коронарную ангиопластику (ЧКА) или аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь. Препарат Тикагрелор можно принимать вне зависимости от приёма пищи.

Применение препарата Тикагрелор следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (две таблетки по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки.

Пациенты, принимающие препарат Тикагрелор, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), если отсутствуют специфические противопоказания.

Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Тикагрелор, должен принять только одну таблетку 90 мг (следующая доза) в намеченное время.

Врачи, которые хотят перевести пациента с терапии клопидогрелом на препарат Тикагрелор, должны назначить первую дозу препарата Тикагрелор 90 мг через 24 часа после приема последней дозы клопидогрела.

Рекомендуется проводить терапию препаратом Тикагрелор в течение, как минимум, 12 месяцев, кроме случаев клинической необходимости в досрочной отмене препарата. У пациентов с острым коронарным синдромом досрочная отмена любой антитромботической терапии, включая препарат Тикагрелор, может повысить риск летального исхода по причине сердечно-сосудистого заболевания или инфаркта миокарда в результате основного заболевания.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью. Отсутствует информация о применении препарата Тикагрелор у пациентов на гемодиализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с легкой печеночной недостаточностью. Не проводились исследования препарата Тикагрелор у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

Побочные действия

Нежелательные реакции классифицированы по частоте развития и системе органов. Категории частоты определяются в соответствии со следующими условными обозначениями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (исходя из известных данных, не может быть оценена).

Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

- диспноэ
- носовое кровотечение
- желудочно-кишечное кровотечение
- кровотечение кожных покровов
- гематома
- кровотечения в месте проведения процедуры

Не часто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

- внутричерепное кровоизлияние
- головокружение, головная боль
- кровоизлияния глаза (внутриглазное, конъюнктивальное, в сетчатку)
- кровохарканье
- кровавая рвота
- кровотечение из язвы желудочно-кишечного тракта
- геморроидальное кровотечение
- гастрит
- кровотечения полости рта (включая кровоточивость десен)
- рвота, диарея, тошнота, боль в брюшной полости, диспепсия
- сыпь, зуд
- кровотечение из мочевыводящих путей
- вагинальное кровотечение (включая, метроррагию)
- постоперационные кровотечения

Редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)

- гиперурикемия
- спутанность сознания
- парестезии
- ушные кровотечения
- забрюшинное кровотечение
- запор
- гемартроз
- повышение креатинина в крови
- кровотечение из раневой поверхности, посттравматическое кровотечение

Частота возникновения реакций гиперчувствительности к тикагрелору или вспомогательным веществам, включая ангионевротический отек, в настоящее время изучается.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу
- наличие патологического кровотечения
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе
- печеночная недостаточность средней или тяжелой степени
- совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир),

так как совместное применение может привести к значительному увеличению воздействия тикагрелора

- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Тикагрелор является, прежде всего, субстратом CYP3A4 и слабым ингибитором CYP3A4. Тикагрелор также является субстратом P-гликопротеина и слабым ингибитором P-гликопротеина и может увеличить воздействие субстратов P-гликопротеина.

Влияние других лекарственных препаратов на препарат Тикагрелор

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4

- Мощные ингибиторы CYP3A4 – совместное применение кетоконазола с Тикагрелором™ приводит к увеличению C_{max} и площади под кривой (AUC) Тикагрелора™ соответственно в 2,4 раза и 7,3 раза. C_{max} и площадь под кривой (AUC) активного метаболита уменьшились на 89% и 56%, соответственно. Можно предположить, что другие мощные ингибиторы CYP3A4 (кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) имеют аналогичные эффекты и их совместное применение с препаратом Тикагрелор противопоказано.

- Умеренные ингибиторы CYP3A4 – совместное применение дилтиазема с Тикагрелором™ приводит к увеличению C_{max} тикагрелора на 69%, а площади под кривой (AUC) – в 2,7 раза, и уменьшению C_{max} активного метаболита на 38% без изменения площади под кривой (AUC). Тикагрелор не влияет на уровни дилтиазема в плазме крови. Можно предположить, что другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин и флуконазол) имеют аналогичные эффекты и могут в той же степени совместно применяться с препаратом Тикагрелор.

Индукторы CYP3A

Совместное применение рифампицина с Тикагрелором™ приводит к снижению C_{max} и площади под кривой (AUC) Тикагрелора™ на 73% и 86%, соответственно. C_{max} активного метаболита оставалась без изменения, а площади под кривой (AUC) снизилась на 46%, соответственно. Можно предположить, что другие индукторы CYP3A (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) также будут уменьшать воздействие препарата Тикагрелор. Совместное применение Тикагрелора™ с мощными индукторами CYP3A может уменьшить воздействие и эффективность Тикагрелора™.

Другие

Клинические исследования фармакологических взаимодействий показывают, что совместное применение Тикагрелора™ с гаперином, эноксапаринном и ацетилсалициловой кислотой или десмопрессинном не оказывает какого-либо влияния на фармакокинетику Тикагрелора™ или его активного метаболита, или на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов по сравнению с приемом только Тикагрелора™. При наличии клинических показаний,

лекарственные препараты, которые изменяют гемостаз, следует применять с осторожностью совместно с препаратом Тикагрелор.

Нет данных о совместном применении препарата Тикагрелор с мощными ингибиторами P-гликопротеина (например, верапамил, хинидин, циклоспорин), которые могут повысить воздействие Тикагрелора™. При наличии клинических показаний, их совместное применение требует соблюдения осторожности.

Влияние препарата Тикагрелор на другие лекарственные препараты

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP3A4

Симвастатин – совместное применение тикагрелора с симвастатином приводит к увеличению C_{max} симвастатина на 81%, а площади под кривой (AUC) – на 56%, и к увеличению C_{max} симвастатиновой кислоты на 64%, а площади под кривой (AUC) – на 52%, в некоторых отдельных случаях с увеличением в 2 – 3 раза. Совместное применение Тикагрелора™ и симвастатина в дозе более 40 мг в день может привести к побочным эффектам симвастатина, и, поэтому, перед применением следует сопоставить это с потенциальной пользой. Симвастатин не влияет на уровни Тикагрелора™ в плазме крови. Препарат Тикагрелор может оказывать аналогичное влияние на ловастатин. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор с симвастатином или ловастатином в дозе более 40 мг.

Аторвастатин – совместное применение аторвастатина и Тикагрелора™ приводит к увеличению C_{max} аторвастатиновой кислоты на 23%, а площади под кривой (AUC) – на 36%. Аналогичное увеличение площади под кривой (AUC) и C_{max} наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти увеличения не рассматриваются как клинически значимые.

Тикагрелор является слабым ингибитором CYP3A4. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор и субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи), так как Тикагрелор может увеличить воздействие этих лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2C9

Совместное применение препарата Тикагрелор с толбутамидом не изменяет уровней любого из двух лекарственных препаратов в плазме крови, это позволяет предположить, что Тикагрелор не является ингибитором CYP2C9, и вряд ли будет влиять на CYP2C9 опосредованный метаболизм лекарственных препаратов, таких как варфарин и толбутамид.

Оральные контрацептивные средства

Совместное применение препарата Тикагрелор с левоноргестрелом и этинилэстрадиолом приводит к увеличению воздействия этинилэстрадиола примерно на 20%, но не влияет на фармакокинетику левоноргестрела. При одновременном приеме левоноргестрела и этинилэстрадиола с препаратом Тикагрелор не предполагается клинически значимого влияния на эффективность оральных контрацептивных средств.

Субстраты P-гликопротеина (P-gp) (включая, дигоксин, циклоспорин)

Совместное применение с препаратом Тикагрелор приводит к увеличению C_{\max} дигоксина на 75%, а площади под кривой (AUC) – на 28%. Средние минимальные уровни дигоксина увеличились примерно на 30% при совместном применении с Тикагрелором™, в некоторых отдельных случаях максимум увеличивался до 2 раз. В присутствии дигоксина, не оказывалось влияния на C_{\max} и площадь под кривой (AUC) Тикагрелора™ и его активного метаболита. Следовательно, при совместном применении препарата Тикагрелор с Р-гликопротеин зависимыми лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, такими как дигоксин или циклоспорин, рекомендуется соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг.

Другие варианты сопутствующего лечения

Лекарственные препараты, известные как вызывающие брадикардию

Из-за наблюдений главным образом асимптоматических эпизодов асистолии желудочков и брадикардии, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Тикагрелор с лекарственными препаратами, которые известны, как вызывающие брадикардию.

Совместное применение препарата Тикагрелор с гепарином, эноксапарином или десмопрессином не влияло на показатели активированного частичного тромбопластинового времени (aPTT), активированного времени свертывания (ACT) или фактора Ха. Однако, из-за потенциальных фармакодинамических взаимодействий, следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Тикагрелор с лекарственными препаратами, которые, как известно, изменяют гемостаз.

В связи с сообщениями о патологических кровоизлияниях кожных покровов при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRIs) (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), следует соблюдать осторожность при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRIs) с препаратом Тикагрелор, так как это может привести к увеличению риска кровотечений.

Особые указания

Риск развития кровотечения

Как и при применении других антитромботических препаратов, при назначении препарата Тикагрелор следует оценить соотношение пользы от профилактики тромботических событий и риска у пациентов с повышенным риском развития кровотечений.

Необходимо принять во внимание следующее:

- Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением или внутричерепным кровоизлиянием, или тяжелой печеночной недостаточностью).
- Сопутствующее применение препаратов, которые могут повысить риск развития кровотечения (например, нестероидные противовоспалительные

препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики, принимаемые в течение 24 часов до приема препарата Тикагрелор).

Отсутствуют данные о применении препарата Тикагрелор и гемостатической эффективности трансфузий тромбоцитами; Тикагрелор может ингибировать трансфузированные тромбоциты в крови. Так как при сопутствующем применении препарата Тикагрелор и десмопрессина не уменьшалось стандартизированное время кровотечения, то маловероятно, что десмопрессин будет эффективно купировать кровотечение.

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или рекомбинантный фактор VIIa могут усиливать гемостаз. После установления причины кровотечения и его купирования можно возобновить терапию препаратом Тикагрелор.

Хирургические операции

Если пациенту требуется хирургическое вмешательство, то врачи должны учесть клинический профиль каждого пациента, а также оценить соотношение пользы-риска от продолжения антитромботической терапии при определении времени прекращения применения препарата Тикагрелор.

Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то терапию препаратом Тикагрелор следует прекратить за 5 дней до операции.

Пациенты с риском развития брадикардии

В связи с выявлением в ранее проведенном клиническом исследовании, в основном, бессимптомных желудочковых асистолий, пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные без кардиостимулятора, у которых диагностирован синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-ой или 3-ей степени; обморок, связанный с брадикардией) не были включены в основное исследование для оценки безопасности и эффективности препарата Тикагрелор. Поэтому, в связи с ограниченным клиническим опытом применения препарата у этих больных, рекомендуется с осторожностью назначать препарат Тикагрелор таким пациентам.

Одышка

Одышка, отмеченная при применении препарата Тикагрелор, обычно слабая или умеренная по своей интенсивности, часто проходит по мере продолжения терапии препаратом. Если у пациента развился новый эпизод одышки, сохраняется или ухудшилась одышка во время применения препарата Тикагрелор, то необходимо исключить другие причины одышки, такие как наличие основного заболевания, которое может потребовать лечения. Если установлено, что одышка вызвана терапией препаратом Тикагрелор, прием препарата Тикагрелор следует прекратить.

Повышение креатинина

Во время лечения препаратом Тикагрелор уровни креатинина могут повыситься. Механизм не выяснялся. Почечную функцию следует проверять через один месяц, а впоследствии согласно рутинной медицинской практике,

обращая особое внимание на пациентов ≥ 75 лет, пациентов со средней/тяжелой почечной недостаточностью и на тех, кто получал сопутствующее лечение блокаторами рецепторов ангиотензина-II (ARB).

Повышение мочевой кислоты

Следует соблюдать меры предосторожности при приеме Тикагрелора™ пациентами, у которых в анамнезе есть гиперурикемия или подагрический артрит. В качестве меры предосторожности, использование Тикагрелора™ у пациентов с мочевиной нефропатией не рекомендуется.

Другие

Следует избегать совместного применения препарата Тикагрелор с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазадон, ритонавир и атазанавир), так как совместное применение может привести к значительному усилению воздействия препарата Тикагрелор.

Следует избегать совместного применения Тикагрелора™ с мощными индукторами СYP3A4 (например, рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал), так совместное применение может привести к значительному снижению воздействия и эффективности Тикагрелора™.

Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор и субстратов СYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, цизаприд и алкалоиды спорыньи), так как Тикагрелор может увеличить воздействие этих лекарственных препаратов. Не рекомендуется совместное применение препарата Тикагрелор с симвастатином или ловастатином в дозе больше, чем 40 мг.

При совместном применении дигоксина и препарата Тикагрелор, рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг.

Не имеется в наличии данных относительно совместного применения препарата Тикагрелор с мощными ингибиторами Р-гликопротеина (P-gp) (например, верапамил, хинидин, циклоспорин), которые могут увеличить воздействие Тикагрелора™. Если невозможно избежать совместного применения, то при его использовании необходимо соблюдать меры предосторожности

Прекращение терапии

В случае необходимости прекратить применение препарата Тикагрелор повышается риск развития сердечно-сосудистых событий. Следует избегать преждевременного прекращения терапии. Если необходимо временно прекратить терапию препаратом Тикагрелор в связи с развитием нежелательного явления, следует как можно скорее возобновить терапию, если польза от препарата перевешивает риски от развития нежелательного явления, или если нежелательное явление разрешилось.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тикагрелор у детей младше 18 лет не установлена.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Тикагрелор не влияет на способность управлять транспортом и механизмами, однако, при лечении острого коронарного синдрома наблюдались головокружение и спутанность сознания. Поэтому пациентам с такими симптомами следует с осторожностью водить автотранспорт или работать с механизмами.

Передозировка

Симптомы: Кровотечение является предполагаемым фармакологическим действием передозировки препаратом тикагрелор, поэтому при развитии кровотечения необходимо проводить соответствующие поддерживающие мероприятия. Другие клинически значимые побочные реакции, которые могут встречаться при передозировке, включают диспноэ и эпизоды желудочковой асистолии.

Лечение: специфического антидота не существует; в случае передозировки лечение должно быть симптоматическим. тикагрелор не выводится при гемодиализе. Рекомендуются общая поддерживающая терапия, наблюдение за больным и контроль функции жизненно важных органов и систем (ЭКГ-мониторинг).

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АстраЗенека АБ, S-151 85 Содерталье, Швеция

Упаковщик

АстраЗенека АБ, Швеция

Владелец регистрационного удостоверения

АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания

Адрес организации, принимающей претензии на территории Республики Казахстан от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство ЗАК «АстраЗенека Ю-Кей Лимитед»

Телефон: +7 727 226 25 30, факс: +7 727 226 25 29

e-mail: Marina.Chukalina@astrazeneca.com

Тикагрелор – торговая марка, собственность группы компаний АстраЗенека (<http://dari.kz/>).

Инструкция по медицинскому применению оригинальной ацетилсалициловой кислоты.

Международное непатентованное название

Ацетилсалициловая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 100 мг и 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - кислота ацетилсалициловая 100 мг или 300 мг,
вспомогательные вещества: целлюлозы порошок, крахмал кукурузный,
эудрагит L30D, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат, тальк, триэтилцитрат.

Описание

Круглые, двояковыпуклые, слегка шероховатые, скошенные к краю таблетки
белого цвета, на изломе - однородная масса белого цвета, окружённая
оболочкой того же цвета

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов искл. гепарин.

Ацетилсалициловая кислота

Код АТХ В01АС06

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема внутрь ацетилсалициловая кислота (АСК) быстро и полностью
абсорбируется из ЖКТ.

В период абсорбции и сразу после нее ацетилсалициловая кислота
превращается в основной активный метаболит - салициловую кислоту.

Максимальные концентрации ацетилсалициловой кислоты в плазме крови
достигаются через 10-20 мин, максимальные концентрации салициловой
кислоты - через 0.3-2 ч.

Благодаря тому, что кишечнорастворимая оболочка таблеток
Ацетилсалициловая кислота кардио® устойчива к действию кислоты, выход
активной субстанции происходит не в желудке, а в щелочной среде
кишечника. За счет этого абсорбция ацетилсалициловой кислоты отсрочена на
3-6 часов по сравнению с таблетками, не покрытыми кишечнорастворимой
оболочкой.

Ацетилсалициловая и салициловая кислоты связываются в значительной
степени с белками плазмы и быстро распределяются в тканях.

Салициловая кислота выделяется в грудное молоко и проникает через
плацентарный барьер.

Салициловая кислота метаболизируется, главным образом, в печени с
образованием метаболитов - салицилулата, салициловофенольного
глюкуронида, салицилацилового глюкуронида, гентизиновой и гентизуровой
кислот.

Выведение салициловой кислоты является дозозависимым.

Период полувыведения при приеме препарата в низких дозах составляет 2-3 ч, при приеме препарата в высоких дозах - 15 ч. Салициловая кислота и ее метаболиты выводятся, главным образом, почками.

Фармакодинамика

В основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты лежит необратимое ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ-1), в результате чего блокируется синтез тромбоксана A_2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегантный эффект наиболее выражен в тромбоцитах, так как они не способны повторно синтезировать циклооксигеназу.

Считается, что ацетилсалициловая кислота имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область её применения при различных сосудистых заболеваниях.

Ацетилсалициловая кислота относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов, и обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием.

Более высокие дозы применяются для снятия боли и незначительных лихорадочных состояниях, таких как простуда и грипп, для снижения температуры, уменьшения мышечных и суставных болей, а также при острых и хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит и анкилозирующий спондилит.

Показания к применению

- для снижения риска смерти у пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда
- для снижения риска заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда
- для вторичной профилактики инсульта
- для снижения риска развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и инсульта у пациентов с ТИА
- для снижения заболеваемости и смертности при стабильной и нестабильной стенокардии
- для профилактики тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, чрезкожная транслюминальная катетерная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование)
- для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии при длительной иммобилизации (например, после большого хирургического вмешательства)
- для снижения риска развития острого инфаркта миокарда при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст)

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Таблетки Ацетилсалициловая кислотаа кардио[®], покрытые кишечнорастворимой оболочкой, следует принимать перед едой, запивая большим количеством жидкости.

Для снижения риска смерти у пациентов с острым инфарктом миокарда Начальная доза 100-300 мг (первую таблетку необходимо разжевать для более быстрого всасывания) должна быть принята пациентом как можно скорее после того, как возникло подозрение на развитие острого инфаркта миокарда. В последующее 30 дней после развития инфаркта миокарда должна поддерживаться доза 100-300 мг/день.

Через 30 дней следует рассмотреть необходимость дальнейшей терапии для профилактики развития повторного инфаркта миокарда.

Для снижения риска заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

100-300 мг/сутки

Для вторичной профилактики инсульта

100-300 мг/сутки

Для снижения риска ТИА и инсульта у пациентов с ТИА

100-300 мг/сутки

Для снижения заболеваемости и смертности при стабильной и нестабильной стенокардии

100-300 мг/сутки

Для профилактики тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах

100-300 мг/сутки

Для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии

100-200 мг/сутки или 300 мг через день

Для снижения риска развития острого инфаркта миокарда

100 мг в день или 300 мг через день.

Побочные действия

Перечисленные ниже побочные эффекты основаны на данных спонтанных постмаркетинговых отчетов и на опыте применения всех форм Ацетилсалициловая кислотаа, включая оральные формы для короткого и длительного курса лечения.

В этой связи их представление по частоте в соответствии с категориями CIOMS III не представляется возможным.

Часто:

- диспепсия, абдоминальные боли и боли в гастроинтестинальной области

Редко:

- воспаление желудочно-кишечного тракта, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (крайне редко потенциально приводящие к желудочно-кишечным кровотечениям и перфорациям с соответствующими клинико-лабораторными симптомами)

Редко – очень редко:

- тяжелые случаи кровотечений, такие как желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг (особенно у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующую терапию антикоагулянтными средствами), которые в отдельных случаях могут носить угрожающий жизни характер.

Очень редко:

- тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок
- преходящие нарушения функции печени с повышением активности «печеночных» трансаминаз

С неизвестной частотой:

- кровотечения, такие как периперационные кровотечения, гематомы, эпистаксис (носовое кровотечение), кровотечения из мочеполовых путей, кровоточивость десен

- гемолиз и гемолитическая анемия у пациентов с тяжелыми формами недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы

- нарушения функции почек и острая почечная недостаточность

- реакции гиперчувствительности с соответствующими клинико-лабораторными проявлениями (астматический синдром, реакции легкой и средней тяжести со стороны кожных покровов, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, включая кожную сыпь, крапивницу, отеки, кожный зуд, ринит, отек слизистой оболочки носа, кардио-респираторный дистресс-синдром)

- головокружение и звон в ушах, что также может являться признаком передозировки препарата.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим салицилатам, или к любому из вспомогательных веществ препарата

- бронхиальная астма в анамнезе, индуцированная приемом салицилатов и веществ аналогичного действия, в особенности нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)

- острый период язвенной болезни

- геморрагический диатез

- тяжелая почечная недостаточность

- тяжелая печеночная недостаточность

- тяжелая сердечная недостаточность

- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более

- последний триместр беременности для Ацетилсалициловая кислота кардио[®] 100 мг (см. раздел «Беременность и лактация»)

- период беременности (все 3 триместра) для Ацетилсалициловая кислота кардио[®] 300 мг (см. раздел «Беременность и лактация»)

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные взаимодействия

Метотрексат в дозе 15 мг/ в неделю и более

При одновременном применении АСК с метотрексатом повышается гематологическая токсичность метотрексата вследствие того, что НПВС снижают почечный клиренс метотрексата, а салицилаты, в частности, вытесняют его из связи с белками плазмы.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Ибупрофен

Ибупрофен при одновременном применении с АСК антагонизирует ее положительное влияние на тромбоциты.

У пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний одновременное применение ибупрофена и АСК приводит к снижению ее кардиопротективного эффекта.

Антикоагулянты, тромболитические и другие антиагрегантные препараты
Существует риск развития кровотечений.

Другие НПВС с салицилатами в высокой дозе (3 г/сут и более)

Из-за синергизма действия повышается риск образования язв слизистой оболочки ЖКТ и кровотечений.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Из-за синергизма действия повышается риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Дигоксин

За счет снижения почечного клиренса АСК повышает концентрацию дигоксина в плазме крови.

Противодиабетические средства, например инсулин, производные сульфонилмочевины

Высокие дозы АСК усиливают действие гипогликемических препаратов за счет гипогликемического эффекта ацетилсалициловой кислоты и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы крови.

Диуретики в комбинации с высокими дозами АСК

Отмечается снижение гломерулярной фильтрации в результате снижения синтеза простагландинов в почках.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС), за исключением гидрокортизона, используемого для заместительной терапии болезни Аддисона

При терапии кортикостероидами снижается уровень концентрации салицилатов в крови и возникает риск развития передозировки салицилатами после прекращения лечения, поскольку ГКС усиливают выведение последних.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в комбинации с высокими дозами АСК

Отмечается снижение гломерулярной фильтрации в результате ингибирования простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, соответственно ослабление гипотензивного действия.

Вальпроевая кислота

Увеличивается токсичность вальпроевой кислоты за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови.

Этанол

Отмечается повышение риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинение времени кровотечения в результате взаимного усиления эффектов АСК и этанола.

Урикозурические препараты, такие как бензбромарон, пробенецид
Снижается урикозурический эффект вследствие конкурентной почечной тубулярной элиминации мочевой кислоты.

Особые указания

Препарат следует применять с осторожностью при следующих состояниях:

- при гиперчувствительности к анальгетикам, противовоспалительным, противоревматическим средствам и при других видах аллергии
- наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в том числе хронической или рецидивирующей язвенной болезни или желудочно-кишечных кровотечений
- при совместном применении с антикоагулянтами (См. раздел «Лекарственные взаимодействия»)
- у пациентов с нарушениями функции почек или кровообращения (например, при заболевании почек сосудистого характера, застойной сердечной недостаточности, уменьшении объема циркулирующей крови, больших хирургических вмешательствах, сепсисе или тяжелых кровотечениях), поскольку ацетилсалициловая кислота может способствовать дальнейшему повышению риска развития повреждения почек или острой почечной недостаточности
- у пациентов, страдающих тяжелой формой недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФД) ацетилсалициловая кислота может индуцировать развитие гемолиза или гемолитической анемии. К факторам, которые могут повышать риск развития гемолиза, относятся, например, высокие дозы препарата, лихорадка или наличие острых инфекций
- при нарушении функции печени

Ибупрофен может препятствовать подавляющему эффекту АСК на агрегацию тромбоцитов. Пациентам, получающим лечение АСК и принимающим ибупрофен для облегчения боли, следует информировать об этом врача.

АСК может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции гиперчувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие вещества (например, кожные реакции, зуд, крапивница).

Вследствие ингибирующего действия на тромбоциты, применение Ацетилсалициловая кислотаа кардио® может быть связано с повышенным риском развития кровотечений. Благодаря указанной способности подавлять агрегацию тромбоцитов, которая сохраняется в течение нескольких дней после приема препарата, ацетилсалициловая кислота может привести к повышенной кровоточивости во время и после хирургических вмешательств (включая малые хирургические вмешательства, например, экстракция зуба).

Кровотечения могут приводить к развитию острой или хронической постгеморрагической/железодефицитной анемии (например, вследствие скрытого микрокровотечения) с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами, такими как астения, бледность кожных покровов, гипоперфузия.

АСК в низких дозах снижает экскрецию мочевой кислоты, что может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц.

Применение в педиатрии

Существует взаимосвязь между приемом Ацетилсалициловой кислоты и развитием синдрома Рейе при использовании у детей с определенными вирусными заболеваниями. Риск может быть повышен, при сочетанном применении препаратов, содержащих АСК, однако причинно-следственная связь не была выявлена. Развитие персистирующей рвоты при таких заболеваниях может быть признаком синдрома Рейе.

Синдром Рейе является очень редким заболеванием, которое вызывает поражение мозга и печени и может иметь летальный исход.

В этой связи Ацетилсалициловая кислота кардио® не следует применять у детей и подростков младше 18 лет за исключением случаев особых показаний.

Применение в период беременности

Ингибирование синтеза простагландинов может оказывать отрицательное воздействие на беременность и развитие эмбриона или плода. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышенном риске развития пороков и мальформаций при применении ингибиторов синтеза простагландинов на ранних сроках беременности. При этом полагают, что риск повышается при увеличении дозы и продолжительности лечения. Доступные данные не подтверждают какую-либо взаимосвязь между применением ацетилсалициловой кислоты и повышением риска преждевременного прерывания беременности. Доступные эпидемиологические данные касательно развития пороков развития противоречивы, однако, нельзя исключить повышенный риск развития порока – незаращения передней брюшной стенки. Проспективное применение АСК в раннем периоде беременности (1-4 месяц) у 14.800 женщин/детей не выявило какой-либо ассоциации с повышенной частотой пороков развития.

Данные доклинических исследований показали репродуктивную токсичность. Назначение препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, в первом и втором триместрах беременности не показано, до тех пор, пока это не диктуется крайней необходимостью.

С учетом этого в первом и во втором триместрах беременности Ацетилсалициловая кислота кардио® в дозе 100 мг можно применять только после проведения врачом тщательной оценки соотношения риск/польза.

При применении препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту женщиной в период зачатия, или в первом и во втором триместре беременности, необходимо применять как можно более низкую дозу препарата и провести короткий курс лечения.

В третьем триместре беременности все ингибиторы синтеза простагландинов могут вызывать у плода:

- сердечно-легочную токсичность (с преждевременным закрытием боталлова протока и легочной гипертензией)
- дисфункцию почек, которая может прогрессировать до почечной недостаточности при маловодии;

У матери и плода в конце беременности:

- возможное увеличение времени кровотечения, антиагрегантный эффект, который может возникать даже при небольших дозах
- подавление сократительной активности матки, что может приводить к перенашиванию или длительным родам

В этой связи АСК противопоказана к применению в третьем триместре беременности.

Применение в период лактации

Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах выделяются с грудным молоком. Случайный прием салицилатов в период лактации не требует прекращения грудного вскармливания. Однако при назначении врачом длительного применения препарата или приема ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах грудное вскармливание следует прекратить.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая возможные побочные эффекты, такие как головокружение, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Салицилатная интоксикация (развивается при приеме АСК в дозе более 100 мг/кг/сутки на протяжении более чем 2 суток) может явиться результатом длительного применения токсических доз препарата в результате неправильного терапевтического применения препарата (хроническая интоксикация) или однократного случайного или намеренного приема токсической дозы препарата взрослым или ребенком (острая интоксикация).

Симптомы хронической передозировки неспецифичны и часто диагностируются с трудом.

Хроническая передозировка легкой степени тяжести обычно развивается только после неоднократного использования больших доз препарата.

Симптомы: головокружение, шум в ушах, снижение слуха, повышенное потоотделение, тошнота и рвота, головная боль и спутанность сознания. Указанная симптоматика исчезает после уменьшения дозы препарата. Шум в ушах может появляться при концентрации АСК в плазме крови от 150 до 300 мкг/мл. Более тяжелые симптомы появляются при концентрации АСК более 300 мкг/мл.

Острая интоксикация

Симптомы: основным проявлением острой интоксикации является тяжелое нарушение кислотно-основного состояния, проявления которого могут варьировать в зависимости от возраста больного и степени тяжести интоксикации. У детей наиболее типичным является развитие метаболического ацидоза. Тяжесть интоксикации не может быть оценена только концентрацией АСК в плазме крови. Абсорбция АСК может задерживаться вследствие замедления опорожнения желудка, формирования конкрементов в желудке или в результате приема таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Лечение: проводится в соответствии с принятыми стандартами и зависит от степени тяжести интоксикации и клинической картины и должно быть направлено главным образом на ускорение выведения препарата и восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Передозировка от легкой до средней степени

Симптомы: тахипное, гипервентиляция, респираторный алкалоз (алкалемия и алкалурия), повышенное потоотделение, тошнота и рвота.

Лечение: желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный диурез препаратами для ощелачивания мочи, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Передозировка от средней до тяжелой степени

Симптомы:

- респираторный алкалоз с компенсаторным метаболическим ацидозом (ацидемия и ацидурия)
- гиперпирексия
- нарушения дыхания: гипервентиляция, некардиогенный отек легких, угнетение дыхания, асфиксия
- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения ритма сердца, артериальная гипотензия, угнетение сердечной деятельности (изменение показателей артериального давления, электрокардиограммы)
- нарушения водно-электролитного баланса: дегидратация, нарушение функции почек от олигурии вплоть до развития почечной недостаточности (гипокалиемия, гипернатриемия, гипонатриемия)
- нарушение метаболизма глюкозы: гипергликемия, гипогликемия (особенно у детей), кетоацидоз
- шум в ушах, глухота
- желудочно-кишечные кровотечения
- гематологические нарушения: от ингибирования агрегации тромбоцитов до коагулопатии, удлинение протромбинового времени, гипопротромбинемия
- неврологические нарушения: токсическая энцефалопатия и угнетение функции центральной нервной системы (сонливость, спутанность сознания, кома, судороги)

Лечение: немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии - желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, гемодиализ.

Восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 14 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки полипропиленовой и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки, содержащие 14 таблеток или по 3 контурные ячейковые упаковки, содержащие 10 таблеток помещают в коробку из картона вместе с инструкцией по применению.

Срок хранения 5 лет

Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Без рецепта

Производитель

Байер Фарма АГ, Леверкузен, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Байер Фарма АГ, Берлин, Германия

Упаковщик

Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта (товара)

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42,

бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15

050057 Алматы, Республика Казахстан,

тел. +7 727 258 80 40,

факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com (<http://dari.kz/>).

Приложение В

Регистрационная форма пациента

Карта № _____

1. ФИО _____
2. Дата рождения _____, возраст _____
3. Место рождения _____
4. Дата поступления _____ Дата выписки _____
5. Диагноз _____

6. Пребывание в ОРИТ _____ суток

7. Национальность _____

8. Место работы _____

9. Профессиональные вредности _____

10. Вес _____ кг, рост _____ см, ИМТ (Вес (кг)/Рост (м²)) _____

11. Перенесенные заболевания _____

12. Проводили стентирование или АКШ (подчеркнуть), дата _____

13. Тип стентирования _____

14. Развивался ли рестеноз или тромбоз после стентирования _____

15. Послеоперационная терапия с указанием дозировки препаратов _____

16. Наследственность _____

17. Операции _____ (год) _____

18. Аллергологический анамнез _____

19. Болели ли родственники сердечно-сосудистыми заболеваниями: да _____, у кого _____, нет _____

20. Если да, то в каком возрасте? _____

21. Курение _____

22. Алкоголь _____

23. Артериальное давление _____

Лабораторные данные:

24. Общий показатель холестерина _____

23. Показатели ЛПНП _____, ЛПВП _____

25. Тропонины _____ МВ-КФК _____ Глюкоза _____

Лечение:

26. ЧКВ _____; Дата ЧКВ _____; Тип стента _____

27. Фармакотерапия:

№	Наименование ЛС	Дозировка	Длительность лечения
1			
2			

3			
4			
5			
6			
7			

28. Прогноз _____

29. Исход заболевания _____

30. Летальный исход _____ Дата _____

Приложение Г

Анкета опроса врача медицинской организации

1. Специальность _____
2. Стаж работы общий _____; по специальности _____
3. Место работы _____
4. Какими нормативными документами Вы пользуетесь при назначении медикаментозной терапии?
 - Национальные протоколы диагностики и лечения _____
 - Международные рекомендации _____
 - Опыт коллег _____
 - Другое (указать) _____
5. Влияет ли стоимость ЛС на Ваше назначение? _____
6. Влияет ли наличие ЛС в аптеке учреждения на выписку? _____
7. Используете ли Вы антиагреганты при ОКС? _____
8. Если да, то какие антиагреганты (укажите) _____
9. Назначаемые Вами ЛС входят ли в список препаратов, отпускаемые бесплатно для социально незащищенных категорий населения? _____
10. Соблюдаете ли Вы принцип преемственности стационарного и амбулаторного лечения? _____
11. Какие препараты необходимо исключить, а какие включить с список льготных препаратов? _____
12. Укажите, какие препараты Вы назначаете при ОКС в стационаре? В какой дозировке и на какой срок? _____