

# ПРИВЕРЖЕННОСТЬ РЕКОМЕНДОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Н.Ф. Пучиньян\*, Я.П. Довгалецкий, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман

Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии.  
410028, Саратов, Чернышевского ул., д. 141

**Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации**

Н.Ф. Пучиньян\*, Я.П. Довгалецкий, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман

Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии. 410028, Саратов, Чернышевского ул., д. 141

**Цель.** Изучить влияние приверженности рекомендованной терапии пациентов, перенесших ОКС, на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение одного года после госпитализации; выявить основные причины низкой приверженности предписанной терапии.

**Методы исследования.** В исследование включены пациенты с ОКС (n=271), последовательно поступавшие в отделение неотложной кардиологии. Всем пациентам проводили комплексную терапию (ацетилсалициловая кислота (АСК), бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы АПФ, статины). Анализировали частоту назначения препаратов, потенциально улучшающих прогноз ИБС. В течение 12 мес отслеживали развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, эпизоды нестабильной стенокардии, декомпенсация сердечной недостаточности). Оценивали приверженность пациентов рекомендованной терапии.

**Результаты.** При выписке из стационара терапия АСК была рекомендована 98% пациентам, БАБ — 95%, ингибиторами АПФ — 97%, статинами — 63%. Через 12 мес только 73% пациентов продолжили терапию АСК, 66% — БАБ, 74% — ингибиторами АПФ, 44% — статинами. Среди пациентов, прерывавших прием рекомендованных препаратов, частота повторных госпитализаций была достоверно выше: 80% (n=32) против 24% (n=55) среди приверженных терапии пациентов. Основными причинами госпитализаций становились декомпенсированная форма сердечной недостаточности (46%), возобновление клиники стенокардии напряжения (32%), повторные случаи ОКС (19%).

**Заключение.** Значимая часть пациентов (около 1/3) прекращает рекомендованную терапию в течение 12 мес после развития ОКС. Низкая приверженность терапии, чаще всего обусловленная субъективными причинами, ассоциируется с трехкратным повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск=3,27; 95% ДИ 2,49–4,30; p=0,05).

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, приверженность терапии, прогноз, эффективность терапии.

**РФК 2011;7(5):567–573**

**The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission**

N.F. Puchin'yan\*, Ya.P. Dovgalevskiy, P.V. Dolotovskaya, N.V. Furman

Saratov Research Institute for Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia.

**Aim.** In patients after acute coronary syndrome (ACS) to study the effect of adherence to recommended therapy on the risk of cardiovascular events during a year after hospital admission, and to identify the main causes of low adherence to prescribed therapy.

**Material and methods.** Patients with ACS (n=271), consistently admitting to the emergency cardiology department were included into the study. Complex therapy (acetylsalicylic acid (ASA), beta-blockers (BB), ACE inhibitors, statins) was prescribed to all patients. The drugs prescription rate was analyzed. The cardiovascular events (death, myocardial infarction, stroke, episodes of unstable angina, decompensated heart failure) were recorded for 12 months. The adherence of patients to recommended therapy was evaluated.

**Results.** After hospital discharge ASA therapy was recommended to 98% of patients, BB — 95%, ACE inhibitors — 97%, statins — 63%. In 12 months only 73% of patients continued therapy with ASA, 66% — BB, 74% — ACE inhibitors, 44% — statins. The rate of hospital re-admission was significantly higher in patients with low adherence: 80% (n=32) vs 24% (n=55) among compliant patients. The main causes of hospital re-admission were decompensated heart failure (46%), recurrent episodes of angina (32%) or ACS (19%).

**Conclusion.** A significant part of patients (about 1/3) terminates the recommended therapy within 12 months after ACS. Low adherence to therapy is often determined by subjective factors and associated with a 3-fold increased risk of cardiovascular events (RR 3.27; 95% CI 2.49-4.30; p=0.05).

**Key words:** ischemic heart disease, acute coronary syndrome, adherence to therapy, prognosis, efficacy of therapy.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):567–573**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): puchin@yandex.ru

Приверженность лечению — это степень, с которой пациент готов выполнять предписания врача, причем подразумевается добровольное активное взаимоприемлемое взаимодействие пациента и врача для достижения терапевтического эффекта. Низкая приверженность выполнению врачебных назначений и рекомендаций является основным барьером на пути успешного лечения и проблемой,

которую должны пытаться решить медицинские работники [1–3].

По данным литературы, каждый четвертый пациент не придерживается предписанной лечащим врачом терапии [4]. Очевидно, что недостаточная (низкая) приверженность лечению может иметь серьезные и дорогостоящие последствия. Подсчитано, что она является причиной значительного количества смертельных случаев при сердечно-сосудистых заболеваниях (в результате сердечной недостаточности и инсульта). Кроме того, предполагается, что до 23% вызовов на дом, 10% госпитализаций и частых визитов в медучреждения, диагностических мероприятий можно было бы избежать при соблюдении пациентами всех предписаний врача [3].

Сведения об авторах:

**Пучиньян Никита Филиппович** — к.м.н., мл.н.с. лаборатории атеросклероза и ХИБС ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии

**Довгалецкий Яков Павлович** — д.м.н., зав. той же лабораторией

**Долотовская Полина Владимировна** — к.м.н., мл.н.с. лаборатории неотложной кардиологии ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии

**Фурман Николай Викторович** — к.м.н., зав. той же лабораторией

Низкая приверженность лечению не только сказывается на увеличении расходов на медицинскую помощь, но и может ухудшать качество жизни пациентов. Например, пропущенный прием препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может привести к развитию осложнений, таких как инсульт, нарушения ритма и остановка сердца. Несоблюдение дозировок антибиотиков может приводить к формированию хронического очага инфекции резистентных к лекарственным средствам бактерий [3].

Вопрос о приверженности лечению важен и для больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Около 99% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) во время госпитализации принимают антиагреганты, через 3 мес продолжают терапию только 96% пациентов, а спустя 12 мес – 94% [5].

Из 1015 больных ИБС, принявших участие в исследовании Heart and Soul 83 (8,2%), сообщили о несоблюдении предписанного режима лечения [6]. У пациентов с низкой приверженностью лечению чаще, чем у больных, строго следовавших рекомендациям врача, в течение последующих 3,9 лет развивались сердечно-сосудистые события (22,9% против 13,8%;  $p=0,03$ ) [6]. При этом низкая приверженность лечению оставалась независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после поправки на исходную тяжесть заболевания, наличие традиционных факторов риска и наличие симптомов депрессии (относительный риск [ОР] 2,3 при 95% доверительном интервале [ДИ] 1,3-4,3;  $p=0,006$ ) [6].

Низкая приверженность приему статинов в течение года после госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) ассоциируется с увеличением относительного риска смерти с 12 до 25% [7].

Пациенты, самостоятельно прекратившие принимать клопидогрел в течение 1 мес после госпитализации по поводу ИМ, во время которой им был имплантирован внутрикоронарный стент с лекарственным покрытием, имели существенно больший риск нежелательного исхода, включая повторную госпитализацию и смерть, в течение ближайших 11 мес [8].

Прекращение антиагрегантной терапии более чем на 3 дня перед подготовкой к операции реваскуляризации миокарда, нерегулярный прием антиагрегантов ассоциируются с практически 100%-ным возникновением окклюзии установленных стентов/шунтов в последующие 12 мес и восьмикратным риском повторных тромботических событий (смерть, ИМ, мозговой инсульт и нестабильная стенокардия) [9].

Цель исследования – изучить влияние приверженности рекомендованной терапии пациентов, перенесших ОКС на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года после госпитализации;

выявить основные причины низкой приверженности предписанной терапии.

## Материал и методы

Нами изучена приверженность лечению у 271 пациента с ОКС, последовательно поступавших в отделение неотложной кардиологии в период с октября 2006 по февраль 2008 г. Все пациенты подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета.

Критерий включения в исследование – ОКС с длительностью госпитализации больше 24 ч.

На госпитальном этапе всем пациентам проводилась терапия согласно существующим клиническим рекомендациям [10, 11]. Всем пациентам при отсутствии противопоказаний назначалась антиагрегантная терапия АСК.

В качестве анализируемых конечных точек были выбраны случаи повторных атеротромботических событий: внезапная смерть, ИМ, эпизоды нестабильной стенокардии, ишемический инсульт, тромбоз стента.

Относительный риск (ОР) неблагоприятных событий оценивали по наступлению комбинированной конечной точки, включавшей все случаи сердечно-сосудистых осложнений.

Через 1, 3, 6 и 12 мес с момента включения в исследование проводились телефонные контакты с пациентами/родственниками пациентов.

О приверженности пациентов лечению судили по результатам расспроса пациентов о режиме приема рекомендованных препаратов (в первую очередь АСК) (self-reported medication adherence) [1, 2], случаях наступления конечных точек, причинах несоблюдения предписанной терапии. Также по возможности выяснялись причины изменений в лечении (неэффективность лечения, развитие побочных эффектов и др.).

О приверженности лечению судили по результатам теста Мориски–Грина [12], который включает 4 вопроса: 1) Забывали ли Вы когда-либо принять препараты? 2) Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? 3) Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? 4) Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? В тесте Мориски–Грина баллы начислялись следующим образом: «Да» – 0, «Нет» – 1. Комплаентными, согласно данному тесту, являются больные, набирающие 4 балла; некомплаентными – менее 3. В зависимости от конкретной ситуации ряду пациентов задавали дополнительные вопросы, касающиеся того, принимают ли они препараты, если находится вне дома, в поездках, при приеме алкоголя и др.

В исследовании анализировались частоты (в %) назначения групп препаратов, наступления событий; ОР

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов (n=271)

Параметр	n (%)
Мужчины/женщины	184 (68)/87 (32)
ОКС без подъема ST	206 (76)
Нестабильная стенокардия	98 (36)
ИМ	173 (64)
— из них с подъемом ST	65 (24)
ЧКВ	42 (15,5)
АКШ	8 (3)
ИМ в анамнезе	80 (29,5)
Постоянный прием антиагрегантных препаратов	104 (38)
Курение	74 (27,3)
Артериальная гипертензия	178 (65,7)
Гиперлипидемия	169 (62,4)
Сахарный диабет	17 (6,2)
ОКС=острый коронарный синдром, ИМ=инфаркт миокарда, ЧКВ=чрескожное коронарное вмешательство, АКШ=аортокоронарное шунтирование	

Таблица 2. Причины неназначения АСК пациентам с ОКС при поступлении в стационар (n=11)

Параметр	n (% от всех пациентов, не получавших АСК)
Обострение язвенной болезни	5 (45,5)
Тяжелая форма анемии	3 (27,3)
Кровотечение ЖКТ	2 (18,2)
Аллергия на АСК в анамнезе	1 (9)

для бинарного признака в несвязанных группах вычислялся по четырехпольной таблице с использованием следующей формы  $OP = (A/(A+B))/(C/(C+D))$ . ДИ для этой величины вычислялся по методу Katz путем вычисления границ для функции натурального логарифма ( $\ln OP$ ) [13].

## Результаты

Характеристика больных с ОКС, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Части пациентов (n=144; 53%) ранее (до настоящей госпитализации) уже назначались антиагреганты, при этом только 104 пациента осуществляли их регулярный прием. Таким образом, изначально 28% (40 из 144 человек) пациентов по различным причинам не соблюдали ранее данные врачом рекомендации.

Частота назначения АСК в стационаре составила 96% (n=260). Остальные пациенты (n=11; 4%) не получали в ходе госпитализации АСК из-за наличия противопоказаний: обострения язвенной болезни (n=5), желудочно-кишечного кровотечения (n=2) и тяжелой анемии (уровень гемоглобина менее 90 мг/дл; n=3). Один

Таблица 3. Причины прекращения терапии АСК среди пациентов с ОКС

Причина	n (%)
Боязнь «обострения»/«формирования» язвы	24 (32,8)
Хорошее самочувствие, «выздоровление»	20 (27,4)
Неудобный режим приема таблеток	8 (11)
Забычивость	7 (9,6)
Обострение язвенной болезни, подтвержденное эндоскопически	6 (8,2)
Другое	8 (11)

пациент не получал АСК из-за наличия в анамнезе аллергической реакции. Противопоказания для назначения АСК пациентам с ОКС при поступлении в стационар представлены в табл. 2.

У 5 пациентов, не получавших на первом этапе антиагрегантную терапию АСК из-за обострения язвенной болезни, через 1 мес после проведенного курса лечения и достижения ремиссии по данным эндоскопического исследования было принято решение о начале терапии АСК на фоне приема ингибиторов протонной помпы. Последнее согласуется с международными рекомендациями по применению антиагрегантов [14,15].

Имеющиеся данные позволяют составить мнение о наиболее распространенных причинах противопоказаний к терапии АСК и их удельном весе среди всех противопоказаний. Но в то же время из-за малого объема выборки полученные проценты распространенности противопоказаний к терапии АСК могут отличаться от существующих в общей популяции.

С целью вторичной профилактики при выписке из стационара всем пациентам давались письменные рекомендации по дальнейшей терапии. Большинству пациентов (n=265; 98%) при отсутствии противопоказаний при выписке был рекомендован постоянный прием АСК в дозе 75-125 мг/сут для профилактики повторных тромботических осложнений. Кроме того, 257 (95%) при выписке принимали БАБ, 262 (97%) — ингибиторы АПФ, 172 (63%) — статины.

Данные об изменении в антиагрегантной терапии АСК у пациентов в течение 12 мес после ОКС представлены на рис. 1.

Спустя 6 мес только 255 (94%) пациентов (рис. 1) продолжали принимать АСК. Спустя 12 мес 73 (26,9%) пациента осуществляли «нерегулярный» (прерывание приема препарата менее 3 дн/нед) прием АСК, из них 40 (14,7%) прерывали антиагрегантную терапию более чем на 4 нед.

Среди причин прекращения/нерегулярного приема АСК (табл. 3) наиболее часто называлось «возможное развитие/обострение язвенной болезни». Некоторые пациенты сообщали, что о риске развития язвенной бо-

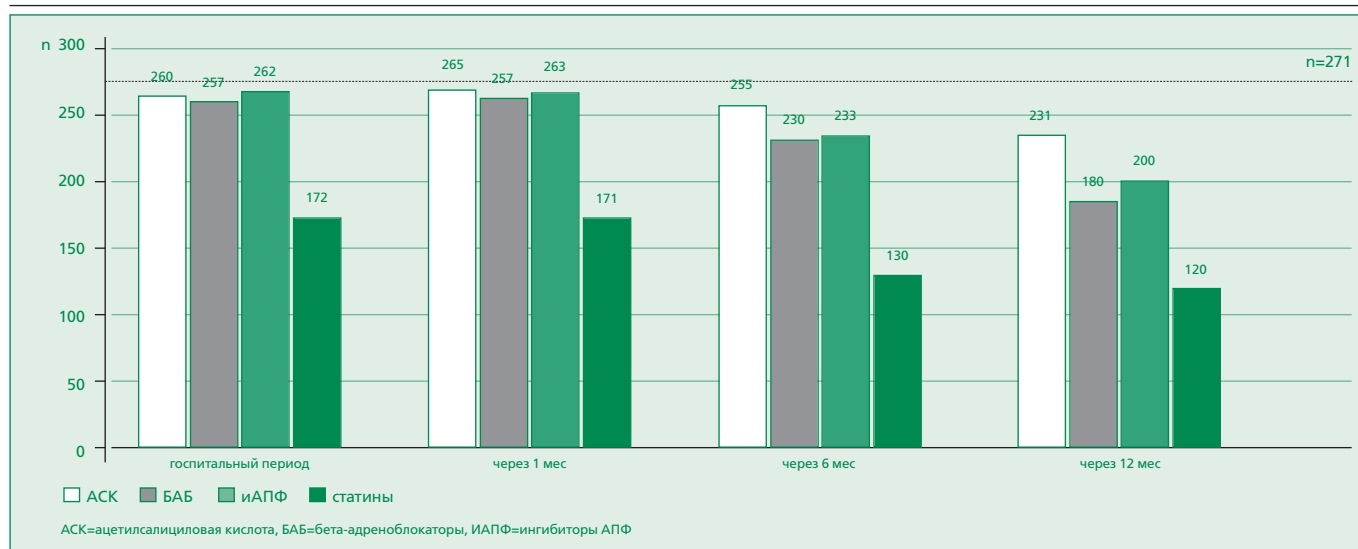


Рисунок 1. Динамика приема пациентами рекомендованных препаратов за период наблюдения

лезни желудка на фоне длительной терапии АСК их предупреждали участковые терапевты. При этом на момент начала наблюдения язвенная болезнь в анамнезе была у 54 (20%) пациентов. Среди всех прекративших прием АСК в период наблюдения только у 6 пациентов обострение язвенной болезни было подтверждено данными эндоскопического исследования. Также среди наиболее часто называемых причин прекращения терапии были «забывчивость», «нежелание ежедневно принимать препараты», «занятость на работе» — до 20% от числа отказавшихся от терапии. У части пациентов (n=20) причиной отказа от приема препарата явилось «хорошее самочувствие», «выздоровление», устные рекомендации лечащего врача при выписке о необходимости продолжать лечение в течение 6 мес после выписки.

Дополнительно была проанализирована приверженность и другим препаратам, улучшающим прогноз больных ОКС (бета-адреноблокаторы [БАБ], ингибиторы АПФ и статины; рис. 1).

На момент выписки из стационара по назначениям врача 95% пациентов принимали БАБ, 97% — ингибиторы АПФ и 63% — статины. Ряду пациентов назначались по показаниям диуретики и нитраты.

Спустя 3 мес после ОКС 96% пациентов продолжили прием БАБ, 86% — ингибиторов АПФ и 50% — статины. Через 6 мес после ОКС 85% пациентов принимали БАБ, 86% — ингибиторы АПФ, 48% — статины. Через 12 мес 66% пациентов принимали БАБ, 74% — ингибиторы АПФ, 44% — статины.

Таким образом, спустя 12 мес после назначения лекарственной терапии 30% пациентов перестали принимать БАБ, 24% — ингибиторы АПФ, 30% — статины.

При подробном анализе приема препаратов было выяснено, что у 46% пациентов необоснованно производилась замена одного препарата из группы БАБ на

другой, примерно такая же картина наблюдалась с ингибиторами АПФ и статинами. Среди причин полного прекращения приема БАБ были выявлены синусовая брадикардия: при ЧСС<50 в мин — 12%; при ЧСС не менее 58/мин — до 20% пациентов. Среди 46% пациентов, которым производилась смена БАБ, 30% пациентам была произведена замена одного дженерика метопролола на другой.

Среди пациентов, по тем или иным причинам прерывавших прием рекомендованных препаратов (табл. 4), частота повторных госпитализаций, связанных с ухудшением состояния, была достоверно выше, чем при соблюдении рекомендаций: 80% (n=32) против 24% (n=55). Основными причинами госпитализаций (у одного пациента могло быть более одной причины госпитализации) становилась декомпенсированная форма сердечной недостаточности (36%), возобновление/появление стенокардии напряжения, не

Таблица 4. Причины госпитализаций находившихся под наблюдением пациентов

Причины госпитализации	Приверженные лечению (n=231)	Нарушенная приверженность лечению (n=40)
Декомпенсация СН	20 (8,6)	12 (30)*
Стенокардия напряжения (прогрессирование)	40 (17,3)	15 (37,5)*
ОКС	22 (9,5)	10 (25)*
Плановые госпитализации (коронароангиография, проведение инструментальных методов обследования)	60 (25,9)	5 (12,5)
Всего <sup>а</sup>	115 (49,8)	37 (92,5)

\* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. <sup>а</sup> При наличии совокупности причин госпитализации учитывалась каждая в отдельности. Данные представлены в виде n (%)

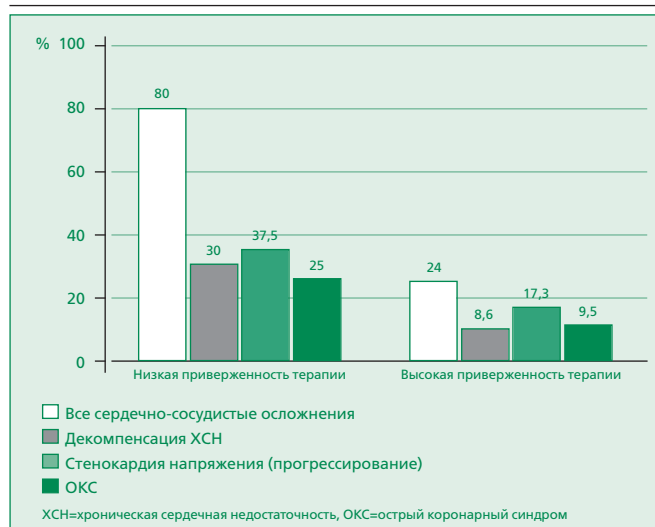


Рисунок 2. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов, соблюдавших и не соблюдавших рекомендованную терапию

соответствовавшей критериям ОКС (63%), повторные случаи ОКС (36%).

Повторные случаи ОКС отмечались спустя 10-20 дн после прекращения приема антиагрегантов, госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения происходили в течение 7-10 дн после прекращения приема БАБ и 30 дн после отмены ингибиторов АПФ. Возобновление клиники стенокардии напряжения больные, прекратившие прием БАБ, отмечали уже спустя 10 дн.

Пациенты с низкой приверженностью лечению имеют значительно больший риск развития неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами, которые следуют всем рекомендациям (рис. 2). Малая приверженность рекомендованной терапии, по нашим данным, ассоциируется с повышенным риском возникновения неблагоприятных сосудистых событий ( $OR=3,27$ ; 95% ДИ 2,49–4,30;  $p=0,05$ ).

## Обсуждение

Особенностью терапии пациентов с ИБС в РФ является крайне низкое использование клопидогрела для вторичной профилактики атеротромботических осложнений, поэтому в наше исследование были включены пациенты, находящиеся на монотерапии АСК [16-18].

По уровню назначения лекарственных препаратов (АСК, БАБ, ингибиторов АПФ и статинов) исследуемые пациенты соответствовали данным российской популяции пациентов с ИБС, включенных в регистр REACH [17]. Обращала внимание относительно невысокая частота назначения статинов в стационаре — 63%. Причиной этого прежде всего является экономическая составляющая (из-за высокой стоимости статинов).

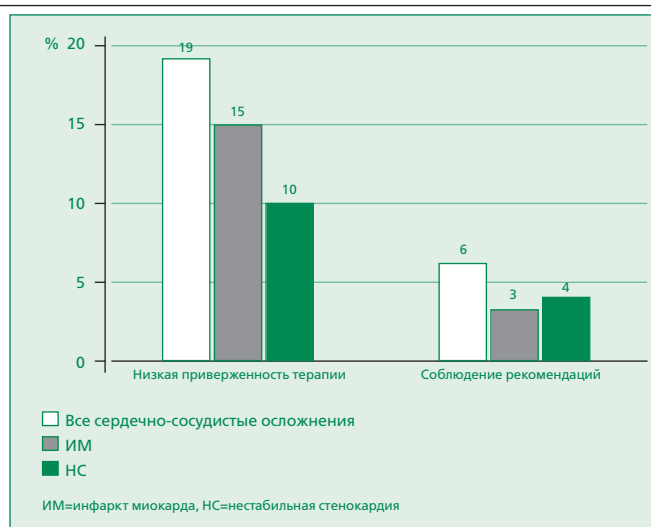


Рисунок 3. Частота развития атеротромботических осложнений среди пациентов, соблюдавших и не соблюдавших рекомендованную антиагрегантную терапию АСК

Статины через 6 мес после госпитализации принимают 94% больных, а через 3 г. — только 42%, БАБ и ингибиторы АПФ через 6 мес продолжали принимать 91% и 85% пациентов, соответственно, а через 3 года — только 46% и 36% [19].

Результаты нашего исследования в значительной степени совпадают с известными данными, что после перенесенного ИМ четверть пациентов перестают принимать предписанные препараты уже через 7 дн после выписки из стационара [20], а среди больных с ИМ, которым при выписке были назначены АСК, статины и БАБ, 34% больных прекращают прием одного, а 12% — всех трех препаратов в течение 1 мес после госпитализации [21].

Полученные нами результаты совпадают с данными наблюдения за 25 тыс пациентов с ИБС в рамках регистра REACH, в ходе которого было показано, что 25% пациентов не придерживаются рекомендованного режима приема АСК, а 10% вообще не принимают никаких антиагрегантов для вторичной профилактики тромботических осложнений [22].

По нашим данным (рис. 3), у пациентов, не соблюдавших рекомендованную терапию АСК, по сравнению с больными, придерживавшимися терапии, чаще развивались атеротромботические события (в 19,4% и 5,9% случаев, соответственно) ( $OR=3,24$ ; 95% ДИ 1,75–6,00;  $p=0,05$ ). Полученные нами результаты практически совпадают с данными мета-анализа [9], в котором было показано, что прекращение терапии АСК ассоциируется с трехкратным увеличением риска тромботических осложнений ( $OR=3,14$ ; 95% ДИ 1,75–5,61;  $p=0,0001$ ).

По-видимому, низкая приверженность в группе пациентов с ОКС связана с улучшением их самочувствия



после проведенного лечения и потерей мотивации к его продолжению, поэтому врачам при выписке больных из стационара и при приеме под амбулаторное наблюдение необходимо обсуждать с пациентами возможность значительно большего риска развития неблагоприятных исходов в случае низкой/недостаточной приверженности лечению [3].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает ситуация с назначением АСК и приверженностью больных лечению этим препаратом.

Антиагрегантная терапия является неотъемлемой частью комплексной терапии пациентов с ИБС, а АСК является «золотым» стандартом терапии и единственным препаратом, доказавшим свою эффективность в первичной и вторичной профилактике тромботических осложнений, снижая суммарный риск развития ИМ, инсульта и сосудистой смерти на 23% [19]. В то же время АСК, как и остальные препараты, имеет ряд противопоказаний (обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелая форма анемии, тромбоцитопения, аллергическая реакция на АСК) и может вызывать ряд побочных эффектов (ульцерогенный эффект, аспириновая астма и т.д.). АСК по сравнению с плацебо не вызывает достоверно большей частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, а процент развития крупных кровотечений (в группе как АСК, так и плацебо) составил менее 1% [14,23]. Несмотря на то, что преимущества применения АСК значительны, а процент осложнений (при правильном назначении) ничтожно мал, широко рекламированные факты о его возможном «токсичном» действии на желудочно-кишечный тракт (под которым подразумевают развитие гастропатий) являются основной сдерживающей причиной при назначении антиагрегантной терапии врачами и приеме пациентами АСК [14].

По данным литературы, около 99% пациентов с ОКС во время госпитализации принимают антиагреганты, через 3 мес 96% пациентов продолжают терапию, спустя 12 мес 94% пациентов принимают рекомендованную терапию [5].

По нашим данным, также в течение 12 мес после перенесенного ОКС наблюдается снижение числа пациентов, получающих антиагрегантную терапию АСК: если в течение 1 мес после ОКС наблюдается небольшое увеличение (с 96% до 98%) числа пациентов, принимающих АСК (за счет купирования обострения язвенной болезни и снятия таким образом противопоказаний для терапии АСК), через 6 мес антиагрегантную терапию продолжают 94% пациентов, через 12 мес — только 73% пациентов.

Высказывается мнение, что одной из причин такого явления, как резистентность к АСК, может являться низкая приверженность терапии [24,25].

G. Cotter и соавт. [24] сообщили, что среди 73 пациентов, получающих АСК ежедневно после перенесенного ИМ, риск повторных событий (смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия) в течение года был значительно выше в группе малоприверженных лечению (42%) по сравнению с соблюдавшими назначения (6%).

В мета-анализе, посвященном роли несоблюдения терапии в риске развития серьезных кардиальных осложнений, было показано что прерывание терапии АСК ассоциировалось с трехкратным риском развития тромботических осложнений у пациентов со стабильной и острой формами ИБС, а у пациентов, которым выполнялось интракоронарное стентирование, ассоциировалось с 89-кратным риском необходимости повторных вмешательств. Был сделан вывод, что единственной причиной прерывания терапии АСК должно быть крупное кровотечение, после окончания которого терапия должна быть возобновлена. Во всех остальных случаях, учитывая соотношение пользы терапии и риска, антиагрегантная терапия должна быть продолжена на максимально длительный срок [9].

По нашим данным, низкая приверженность лечению является одной из причин «неудачи терапии» ИБС, что согласуется с точкой зрения W. Kulickowski и соавт., что применение термина «клиническая резистентность к АСК» в отличие от «лабораторной резистентности к АСК» неоправданно для всех случаев возникновения тромботических осложнений у кардиологических пациентов без анализа приверженности рекомендуемой терапии [26].

В то же время, нельзя не обратить внимание, что часть пациентов прекратили прием АСК под влиянием мнения наблюдавших их участковых терапевтов/кардиологов, что подчеркивает, на наш взгляд, существенное значение субъективных (недостаточная информированность? «традиции» лечения?) факторов, связанных с наблюдающими врачами. Для уточнения этого вопроса, по-видимому, целесообразно проведение самостоятельного исследования, анонимного анкетирования врачей.

До половины пациентов, прекративших лечение или сменивших препарат, ссылались на высокую стоимость рекомендованных врачом при выписке препаратов. Треть из них не получали замены отмененному препарату. В связи с этим фактом, по-видимому, является целесообразным предварительное предупреждение пациентов о необходимости постоянно принимать препараты всех назначаемых групп, предоставление исчерпывающей информации о возможных аналогах необходимых лекарственных средств.

## Заключение

Значимая часть пациентов (около 1/3), перенесших ОКС, прекращают рекомендованную в стационаре те-

рапию в течение 12 мес после госпитализации. Низкая приверженность лечению, особенно антиагрегантной терапии, ассоциируется с достоверным увеличением частоты случаев сердечно-сосудистых осложнений, повторных инфарктов миокарда и смерти. Наряду с объ-

ективными, экономическими факторами (высокая стоимость препаратов) существенное значение имеют и субъективные факторы, особенно мнение лечащего врача, зачастую противоречащее (особенно в случае АСК и БАБ) существующим рекомендациям.

## Литература

- Ho P.M., Bryson C.L., Rumsfeld J.S. Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-3035.
- Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
- Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15-18.
- DiMatteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-209.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Clopidogrel In Unstable Angina To Prevent Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- Gehi A.K., Ali S., Na B. et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease The Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1798-1803.
- Rasmussen J.N., Chong A., Alter D.A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-186.
- Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-2809.
- Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P. et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *European Heart Journal* 2006; 27: 2667-2674.
- National guidelines for treatment of acute coronary syndrome without ST segment elevation. The Experts Committee of RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2006; 5 suppl 1: 1-34. Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 приложение 1: 1-34).
- National guidelines for treatment of acute coronary syndrome without ST segment elevation. The Experts Committee of RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007; 6 (8) suppl 1: 1-42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) suppl 1: 1-42).
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-73.
- Rebrova, O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M.: Mediasfera; 2002. Russian (Ряброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002).
- Patrono C., Bachmann F., Bagnat C. et al. ESC Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-181.
- Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909.
- Karpov Yu.A., Buza V.V. Percutaneous coronary intervention: characteristics of antiplatelet therapy. *Atmosfera* 2009; 2: 27-32. Russian (Карпов Ю.А., Буза В.В. Чрескожные коронарные вмешательства: особенности антиагрегантной терапии. Атмосфера 2009; 2: 27-32).
- Panchenko E.P. Results of three year observation of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of Russian population of REACH registry). *Kardiologiya* 2009; 49(10): 9-18. Russian (Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). Кардиология 2009; 10: 9-15).
- Erlikh A.D., Gratsianskii N.A. Registry of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of in-hospital treatment. *Kardiologiya* 2009; 49(7-8): 4-12. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология 2009; 7-8: 4-12).
- Jackevicius C.A., Li P., Tu J.V. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1028-1036.
- Ho P.M., Spertus J.A., Masoudi F.A. et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-1847.
- Shah N.D., Ting H.H., Montori V.M. et al. Evidence-based Therapy For Myocardial Infarction: Medication Adherence In The Community. *Circulation* 2007; 116: 1179-1197.
- Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.-L. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30: 2318-2326.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- Cotter G., Shemesh E., Zehavi M. et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147: 293-300.
- Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986-993.
- Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 426-435.

Поступила 23.08.2010  
Принята в печать 05.04.2011