

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-194-8-2-7

С.В. МОИСЕЕВ

Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова

КАК УЛУЧШИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА?

Низкая приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе после острого коронарного синдрома (ОКС), сопровождается снижением эффективности вторичной профилактики и увеличением риска неблагоприятных исходов. Чтобы упростить схему двойной антитромбоцитарной терапии, разработан фиксированный комбинированный препарат Ко-Плавикс, в состав которого входят клопидогрел и аспирин. Его применение показано всем пациентам с ОКС без подъема сегмента ST и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова. Клопидогрел, аспирин, двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром.

Клин. фармакол. тер., 2011, 20 (4).

Острая ишемия миокарда, или острый коронарный синдром (ОКС), – это ведущая причина смертности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ОКС развивается в результате полной или частичной окклюзии коронарной артерии тромбом, который образуется при повреждении атеросклеротической бляшки (атеротромбоз). Ключевую роль в тромбообразовании в артериях играют тромбоциты, поэтому основой первичной и вторичной профилактики ОКС считают антитромбоцитарные средства, прежде всего аспирин, эффективность и безопасность которого установлены в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях. Терапия одним аспирином в сочетании с другими профилактическими средствами (β -адреноблокаторами, статинами и т.п.) обоснована у пациентов с хронической ИБС, однако она менее эффективна после ОКС, а также стентирования коронарных артерий, когда имеется более высокий риск развития атеротромбоза. Соответственно, такие больные нуждаются в длительной двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом, которые оказывают действие на различные механизмы агрегации тромбоцитов. Хотя эффективность и польза двойной антитромбоцитарной терапии давно не вызывают сомнения и отражены в рекомендациях европейских, американских и российских экспертов по лечению ОКС [1-3], на практике далеко не все больные получают два антитромбоцитарных препарата или продолжают лечение в течение достаточного срока.

Одна из причин низкой приверженности к лечению – сложность схемы вторичной профилактики ОКС, которая предполагает применение препаратов по крайней мере 5 классов, хотя фактически их может быть еще больше, например, при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета или сердечной недостаточности. Частично решить эту проблему позволяют фиксированные комбинированные препараты, которые хорошо зарекомендовали себя у пациентов с артериальной гипертензией. Недавно разработан фиксированный комбинированный антитромбоцитарный препарат, в состав которого входят клопидогрел 75 мг и

аспирин 100 мг (Ко-Плавикс). Ожидается, что его применение уменьшит необходимое число таблеток, упростит схему антитромботической профилактики после ОКС и будет способствовать увеличению приверженности к лечению.

Низкая приверженность к лечению как сердечно-сосудистый фактор риска

Низкая приверженность является одной из важных причин неэффективности лечения у пациентов с хроническими заболеваниями (лекарства не действуют, если пациент их не принимает) и ассоциируется с ухудшением исходов и увеличением затрат [4]. Критерием приверженности считают прием по крайней мере 80% доз назначенных препаратов [5], хотя в некоторых случаях, например, при лечении ВИЧ-инфекции или приеме пероральных контрацептивов, подобный уровень выполнения предписаний врача явно недостаточный. Выделяют два варианта низкой приверженности к лечению (в англоязычной литературе их обозначают терминами *adherence* и *persistence*). Первый предполагает недостаточную интенсивность терапии (прием более низких доз или сокращение кратности их приема), второй – досрочное прекращение назначенной терапии [6,7]. Невыполнение или неточное выполнение рекомендаций врача может быть намеренным и ненамеренным [8]. В первом случае пациент самостоятельно решает отклониться от назначенной схемы лечения, например, из-за сомнений в эффективности лекарственного препарата, его высокой стоимости или боязни побочных эффектов. Во втором случае причиной низкой приверженности являются забывчивость и неаккуратность пациента.

Методы оценки приверженности к лечению можно разделить на прямые и непрямые [4]. К прямым методам относят измерение содержания лекарственных препаратов, их метаболитов или биологических маркеров в крови. Терапевтический мониторинг обычно проводят при лечении лекарственными средствами с узким “терапевтическим окном”, такими как сердечные гликозиды или теофиллины (в России

Адрес: Москва, 119992, ул. Россолимо, 11/5, клиника им. Е.М.Тареева

в большинстве лечебных учреждений подобная практика отсутствует). Хотя прямые методы оценки приверженности считают более надежными, они мало пригодны для обычной клинической практики. Кроме того, сывороточные концентрации лекарственных средств зависят от различных факторов, в том числе степени всасывания, метаболизма и выведения. Непрямые методы включают в себя вопросники, дневники пациентов, оценку клинического или физиологического ответа, электронные мониторы и др. В клинических исследованиях приверженность обычно рассчитывают на основании разницы числа выданных и возвращенных при очередном визите таблеток [9]. Все перечисленные методы имеют как достоинства, так и недостатки, а их выбор зависит от клинической ситуации. Например, электронные мониторы позволяют точно фиксировать число принятых таблеток (извлеченных из специальной упаковки), однако они дороги и могут применяться только в клинических исследованиях. В клинической практике врачи обычно оценивают приверженность на основании опроса пациента. В этом случае оценка, как правило, оказывается завышенной, иногда значительно, так как пациенты редко признают, что они не выполняют предписания врача, а пожилые люди часто плохо помнят, что и как они принимают.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложили разделить причины низкой приверженности к лечению на 5 групп, которые перечислены в табл. 1 [10]. В кардиологии частой причиной является бессимптомное течение хронического заболевания, например, артериальной гипертензии или дислипидемии. В этом случае у пациента отсутствуют физические стимулы к приему лекарств, так как они не дают какого-либо явного симптоматического эффекта. Данная проблема особенно актуальна для антитромботических препаратов, так как в отличие от антигипертензивных или гиполипидемических средств ни врач, ни пациент не могут оценить непосредственные результаты их применения, а единственным доводом в пользу продолжения лечения служат только данные клинических исследований. Важное значение имеет высокая стоимость некоторых препаратов, которые пациент не может получить бесплатно, даже имея на это право. Дополнительные сложности связаны с неудобством схемы лечения и необходимостью принимать несколько препаратов в разное время суток. Как указано выше, после инфаркта миокарда практически всем пациентам показана длительная терапия препаратами 5 классов: аспирином, клопидогрелом, β -адреноблокатором, ингибитором АПФ и статином. Соответственно, в этом случае отмечается сочетание нескольких причин ухудшения приверженности: отсутствие непосредственного симптоматического эффекта, высокие затраты, сложность схемы вторичной профилактики и др.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что низкая приверженность к лечению часто встречается в клинической практике. Например, B. Vrijens и соавт. [11] с помощью электронных мониторов показали, что около половины пациентов прекращают прием антигипертензивных средств в течение ближайшего года. В другом исследовании в течение 5 лет 21% пациентов с сердечной недостаточностью прекратили прием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, 35% – β -адреноблокаторов,

ТАБЛИЦА 1. Причины низкой приверженности к лечению

| Причины | Примеры |
|-------------------------|--|
| Система здравоохранения | Низкая доступность или отсутствие преемственности медицинской помощи |
| Заболевание | Бессимптомное течение заболевания, психические расстройства (например, депрессия) |
| Пациент | Физические проблемы (например, плохое зрение), когнитивные расстройства, молодой возраст |
| Терапия | Сложность схемы применения, побочные эффекты |
| Социально-экономические | Низкий уровень образования, высокая стоимость лекарств, отсутствие социальной поддержки |

44% – антагонистов альдостерона и 17% – статинов [12]. В исследовании CHARM приверженность к лечению была ниже 80% у 11% пациентов с сердечной недостаточностью [13]. Среди пациентов с острым инфарктом миокарда, которым было рекомендовано принимать аспирин, статин и β -адреноблокатор перед выпиской, в течение 1 месяца 34% больных прекратили прием по крайней мере 1 из 3 препаратов, а 12% – всех трех [14]. Еще в одном исследовании только 40% пациентов продолжали прием статина в течение 2 лет после госпитализации по поводу ОКС, а при хронической ИБС приверженность была еще ниже [15].

Связь между приверженностью и результатами лечения изучалась в многочисленных клинических исследованиях. Высокая приверженность к приему антигипертензивных препаратов (80-100%) сопровождалась значительным увеличением вероятности контроля АД (отношение шансов 1,45; 95% доверительный интервал 1,04-2,02) [16], в то время как увеличение приверженности к лечению статинами вызывало дополнительное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности [17]. Низкая приверженность к приему статинов в течение года после госпитализации по поводу инфаркта миокарда сопровождалась увеличением риска смерти на 12-25% [18]. У пациентов с хронической коронарной болезнью сердца невыполнение предписаний врача по лечению кардиопротективными средствами (β -адреноблокаторами, статинами и/или ингибиторами АПФ) ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистой госпитализации на 10-40% и смерти на 50-80% [19]. Сходные результаты приводят и другие авторы [20].

Приверженность к лечению антитромботическими средствами после ОКС

В австралийском регистре ACACIA была проанализирована тактика ведения 3402 пациентов с диагнозом ОКС [21]. В течение 12 месяцев после выписки из стационара авторы выявили значительно снижение частоты применения различных профилактических средств. Например, перед выпиской аспирин и клопидогрел получали 87,4% и 56,9% больных, соответственно, а через 12 месяцев –

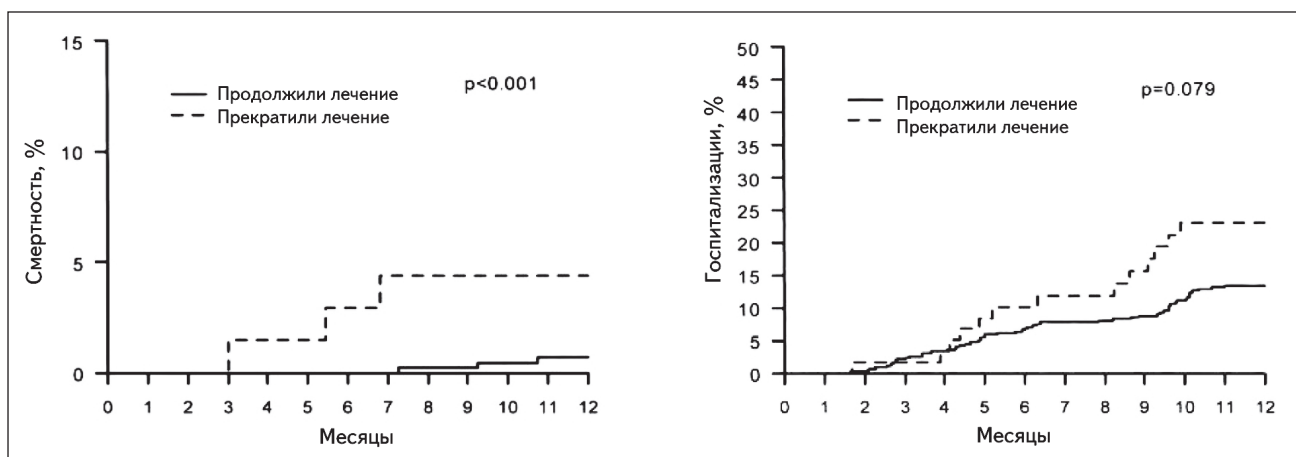


Рис. 1. Смертность и частота повторных госпитализаций у пациентов, прекративших прием клопидогрела в течение 1 месяца после инфаркта миокарда и имплантации стента и продолжавших лечение (метод Каплана-Мейера)

71,9% и 40,8%. В регистре PREMIER прекращение приема клопидогрела в течение месяца после выписки пациентов с острым инфарктом миокарда, которым были имплантированы стенты, выделяющие лекарства, сопровождалось увеличением риска неблагоприятных исходов (повторной госпитализации и смерти) в течение последующих 11 месяцев [22]. У пациентов, которые досрочно прекратили терапию клопидогрелом, относительный риск смерти увеличился в 9 раз по сравнению с таковым у больных, продолжавших адекватную антитромботическую терапию (7,5% и 0,7%, соответственно; $p < 0,0001$; рис. 1). Учитывая катастрофические последствия позднего тромбоза стента, эксперты Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов в 2007 году опубликовали специальный документ, в котором подчеркивается важность длительной двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации стентов, выделяющих лекарства [23].

К сожалению, не только пациенты, но и сами врачи часто не выполняют рекомендации по вторичной профилактики после ОКС. В рамках программы CRUSADE в США изучали тактику лечения более чем у 200000 пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которые находились в 400 лечебных учреждениях [24]. У 93045 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которым не проводилось чрескожное вмешательство на коронарных артериях в первые 24 ч после госпитализации, частота раннего применения клопидогрела составила всего 38,6% [25]. Таким образом, более половины американских врачей в крупных центрах не выполняли рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца. В выборке пациентов, которые начали прием клопидогрела при поступлении, относительный риск госпитальной смерти снизился на 32% (рис. 2). Значительно снизился и риск других неблагоприятных исходов. При этом частота больших кровотечений достоверно не отличалась у пациентов, которым

назначали и не назначали клопидогрел при поступлении в стационар. Низкую частоту выполнения рекомендаций по лечению ОКС подтверждают и другие исследования. Например, в международном регистре GRACE (12665 пациентов с ОКС), который проводился в США, Европе и других странах, также были получены удручающие результаты при анализе частоты применения антитромботических препаратов [27]. Так, около 13% пациентов после выписки не получали аспирин. Доля пациентов, которые принимали тиенопиридины, составила всего 30%. Она была значительно выше среди пациентов, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях (83,3%), однако при выборе консервативной стратегии ведения пациентов частота двойной антитромбоцитарной терапии составила 8,8%. В России в регистр РЕКОРД были включены 550 пациентов с ОКС в 18 центрах в 14 городах нашей страны [27]. Более 90% из них получали консервативное лечение. Аспирин во время госпитализации применяли у подавляющего большинства пациентов (92,9%), однако клопидогрел был использован только у 27,6%. При этом примерно в трети случаев врачи не назначали нагрузочную дозу этого препарата.

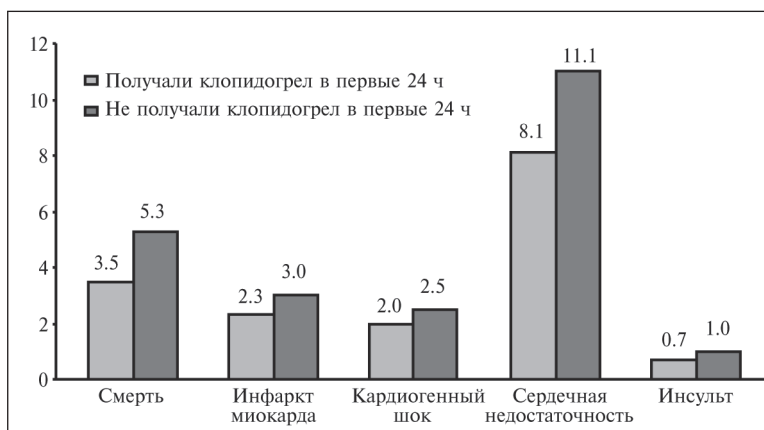


Рис. 2. Частота (%) неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС, получавших и не получавших клопидогрел в первые 24 ч

Фиксированные комбинированные препараты и приверженность к лечению

Как указано выше, низкая приверженность к лечению обусловлена различными факторами, поэтому универсального решения этой проблемы не существует. Важное значение имеют обучение пациентов, которые должны осознавать серьезные последствия досрочного прекращения профилактических лекарственных средств, и простота схемы лечения. По данным систематизированного обзора Cochrane Collaboration [28], упрощение схемы гипохолестеремической профилактики привело к абсолютному увеличению приверженности на 11%. В клинических исследованиях применение фиксированных комбинированных антигипертензивных препаратов ассоциировалось со значительным увеличением приверженности к лечению. F.Zeng и соавт. [29] сравнивали результаты применения фиксированной и свободной комбинаций блокатора ангиотензиновых рецепторов и дигидропиридинового антагониста кальция более чем у 4500 пациентов с артериальной гипертензией. Две группы были сопоставимы по возрасту, полу, типу медицинского страхования и сопутствующим заболеваниям. По данным модели пропорционального риска Кокса, вероятность прекращения приема фиксированного комбинированного препарата была значительно ниже, чем свободной комбинации тех же лекарственных средств (на 34%). В крупном ретроспективном исследовании (n=35450), проводившемся в США, изучали приверженность к приему фиксированного комбинированного препарата, содержащего амлодипин и аторвастатин [30]. Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от предыдущего опыта приема амлодипина и/или статина. Во всех группах вероятность продолжения приема фиксированного комбинированного препарата через 6 месяцев была значительно выше (отношение шансов от 1,29 до 2,81), чем свободной комбинации антагониста кальция и статина. В настоящее время обсуждается возможность применения многокомпонентных комбинированных препаратов (polyrills), в состав которых входят лекарственные средства различных классов.

Показания к применению клопидогрела/аспирина

Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелом у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST была установлена в рандомизированном контролируемом исследовании CURE, в которое были включены 12562 пациентов в течение 24 ч после развития типичного болевого приступа [31]. Пациентам основной группы назначали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а затем продолжали лечение в дозе 75 мг/сут, в то время как больные контрольной группы принимали плацебо. Пациенты обеих групп получали аспирин и другие стандартные средства. Средняя длительность наблюдения составила 9 месяцев (от 3 до 12 месяцев). Частота первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или инсульта – составила 9,3% и 11,4% в группах клопидогрела/аспирина и плацебо/аспирина, соответственно (снижение относительного риска на 20%; $p < 0,001$; рис. 3). Благоприятный эффект клопидогрела проявлялся уже в первые 24 ч после начала лечения (что подтверждало эффективность нагрузочной дозы) и сохранялся до конца исследования. Сходные результаты были

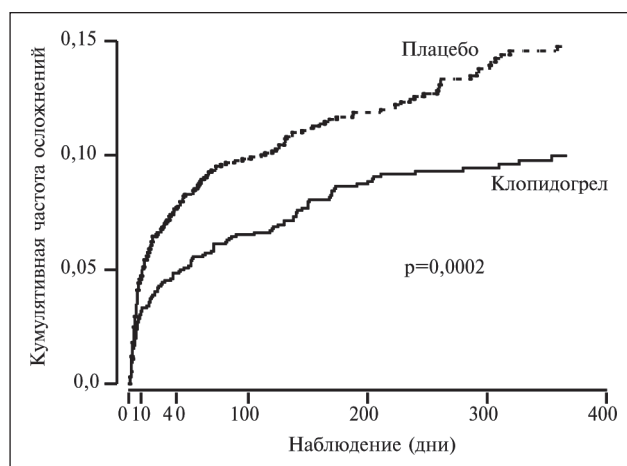


Рис. 3. Частота первичной конечной точки при лечении клопидогрелом/аспирином и плацебо/аспирином в исследовании CURE

получены при анализе второй первичной конечной точки, которая включала в себя перечисленные выше исходы и рефрактерную ишемию. Частота ее в группах клопидогрела и плацебо составила 16,5% и 18,8%, соответственно, что соответствовало снижению риска на 14% ($p < 0,001$). Кроме того, применение клопидогрела привело к снижению риска развития инфаркта миокарда, рефрактерной или тяжелой ишемии, сердечной недостаточности и реваскуляризации. У 3/4 больных, включенных в исследование CURE, была диагностирована нестабильная стенокардия. В этой выборке риск неблагоприятных исходов был несколько ниже, чем у больных инфарктом миокарда, тем не менее, снижение относительного риска оказалось сопоставимым и соответствовало таковому во всей популяции в целом. Авторы проанализировали также результаты лечения в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом возраста, пола, степени риска, наличия сахарного диабета, реваскуляризации и т.п. В целом снижение риска первичной конечной точки во всех этих подгруппах было сопоставимым. Переносимость двойной антитромбоцитарной терапии была хорошей. На основании результатов исследования CURE в руководстве Европейского общества кардиологов 2007 года [1] всем пациентам с ОКС без подъема сегмента ST (при отсутствии противопоказаний) было рекомендовано назначать аспирин и клопидогрел и продолжать двойную комбинированную терапию в течение 12 месяцев. Такие же рекомендации содержатся и в руководстве экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [3].

Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС с подъемом сегмента ST изучалась в исследованиях COMMIT и CLARITY-TIMI 28. В исследовании COMMIT были рандомизированы 45852 пациентов в течение 24 ч после появления симптомов инфаркта, которым назначали клопидогрел 75 мг/сут или плацебо в сочетании с аспирином 162 мг/сут. [32]. Лечение продолжали до выписки или в течение 4 недель (в среднем 15 дней). Комбинированная терапия привела к снижению относительного риска комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, повторный инфаркт или инсульт на 9% ($p=0,002$) и риска смерти от любых причин на 7% ($p=0,03$). Результаты лечения были сопоставимыми в различных подгруппах больных и

не зависели от сопутствующей терапии. Увеличения риска кровотечения, в том числе у пациентов в возрасте старше 70 лет и больных, получавших фибринолитическую терапию, отмечено не было. Авторы сделали вывод о целесообразности широкого применения клопидогрела в острую фазу инфаркта миокарда. Двойная антитромбоцитарная терапия у 1000 пациентов с подозрением на инфаркт миокарда предотвращала 3 случая повторного инфаркта ($p=0,01$), 1 инсульт ($p=0,3$) и 5 смертельных исходов ($p=0,03$).

В плацебо-контролируемом исследовании CLARITY TIMI 28 эффективность клопидогрела изучали у 3491 больного острым инфарктом миокарда (лечение начинали в первые 12 ч) [33]. В отличие от предыдущего исследования пациенты получали ударную дозу препарата 300 мг, а затем продолжали его прием в дозе 75 мг/сут. Стандартная терапия включала в себя фибринолитические средства, аспирин и при необходимости гепарин. Первичной конечной точкой служили окклюзия инфаркт-связанной артерии (при ангиографии через 48-192 ч), смерть или повторный инфаркт миокарда перед ангиографией. Относительный риск первичной конечной точки в группе клопидогрела снизился на 36% ($p<0,001$). Через 30 дней риск сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда и рецидивирующей ишемии при лечении клопидогрелем снизился на 20% ($p=0,03$). В этом исследовании, как и в исследовании CURE, была продемонстрирована способность клопидогрела снижать потребность в неотложных инвазивных вмешательствах: в основной группе значительно реже проводили экстренную коронарографию в первые двое суток (15,4% и 18,6%, соответственно; $p=0,01$) и неотложную реваскуляризацию в период первичной госпитализации (19,5% и 23,3%, $p=0,005$).

По мнению экспертов ВНОК [34], комбинированная терапия клопидогрелом и аспирином показана всем больным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST независимо от проведения реперфузионной терапии (за исключением случаев, когда необходимо срочное коронарное шунтирование). Клопидогрел следует назначать одновременно с аспирином как можно раньше, например, еще на догоспитальном этапе. Длительность двойной антитромбоцитарной терапии составляет по крайней мере 4 недели, а после стентирования коронарной артерии – 12 месяцев. Существует точка зрения, что продление лечения клопидогрелом до 12 месяцев оправдано независимо от того, какое лечение проводилось в остром периоде заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая приверженность к лечению антитромбоцитарными препаратами снижает эффективность вторичной профилактики после ОКС и сопровождается увеличением риска неблагоприятных исходов, в том числе смерти. Ухудшение приверженности может быть следствием различных причин, в том числе сложности схемы профилактики, которая предполагает одновременный прием большого числа лекарственных препаратов. Применение фиксированных комбинированных препаратов, таких как Ко-Плавикс, в состав которого входят клопидогрел и аспирин, позволяет уменьшить число таблеток, упрощает схему вторичной профилактики и будет способствовать улучшению ее результатов. Ко-Плавикс следует назначать всем пациентам с ОКС в сочетании с другими профилактическими средствами.

После ОКС без подъема сегмента ST, а также стентирования коронарных артерий длительность двойной антитромбоцитарной терапии составляет 12 месяцев. При инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST КоПлавикс применяют в течение по крайней мере 4 недель.

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2007, 28, 1598-1660.

2. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*, 2007, 116, e148-e304.

3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006, 8 (5), приложение 1, 1-32.

4. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 487-497.

5. Ho P., Bryson C., Rumsfeld J. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2009, 119, 3028-3035.

6. Caetano P., Lam J., Morgan S. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin. Ther.*, 2006, 28, 1411-1424.

7. Cramer J., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 2008, 11, 44-47.

8. Lowry K., Dudley T., Oddone E., Bosworth H. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Ann. Pharmacother.*, 2005, 39, 1198-1203.

9. Gossec L., Tubach F., Dougados M., Ravaud P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am. J. Med. Sci.*, 2007, 334, 248-254.

10. World Health Organization. 2003. Adherence to long-term therapy: evidence for action. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf.

11. Vrijens B., Vincze G., Kristanto P. et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*, 2008, 336, 1114-1117.

12. Gislason G., Rasmussen J., Abildstrom S. et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation*, 2007, 116, 737-744.

13. Granger B., Swedberg K., Ekman I. et al.; CHARM Investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*, 2005, 366, 2005-2011.

14. Ho P., Spertus J., Masoudi F. et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 1842-1847.

15. Jackevicius C., Mamdani M., Tu J. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*, 2002, 288, 462–467.
16. Bramley T., Gerbino P., Nightengale B., Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J. Manag. Care Pharm.*, 2006, 12, 239–245.
17. Ho P., Rumsfeld J., Masoudi F. et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 2006, 166, 1836–1841.
18. Rasmussen J., Chong A., Alter D. Relationship between adherence to evidencebased pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*, 2007, 297, 177–186.
19. Ho P., Magid D., Shetterly S. et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.*, 2008, 155, 772–779.
20. Simpson R., Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *J. Clin. Lipidol.*, 2010, 4 (6), 462–471.
21. Chew D., Amerena J., Brieger D. et al. Invasive management and late clinical outcomes in contemporary Australian management of acute coronary syndromes: observations from the ACACIA registry. *Med. J. Aust.*, 2008, 188 (12), 691–697.
22. Spertus J., 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.
23. Grines C., Bonow R., Casey D. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *AHA/ACC/SCAI/ACS/ADA Science Advisory. Circulation*, 2007, 115, 813–818.
24. Blomkalns A., Roe M., Peterson E. et al. Guideline implementation research: exploring the gap between evidence and practice in the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Acad. Emerg. Med.*, 2007, 14 (11), 949–954.
25. Alexander D., Ou F., Roe M. et al. Use of and in-hospital outcomes after early clopidogrel therapy in patients not undergoing an early invasive strategy for treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines (CRUSADE). *Am. Heart J.*, 2008, 156 (3), 606–612.
26. Budaj A., Brieger D., Steg P. et al. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. Heart J.*, 2003, 146 (6), 999–1006.
27. 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.
28. Schedlbauer A., Davies P., Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010 (3):CD004371.
29. Zeng F., Patel B., Andrews L. et al. Adherence and persistence of single-pill ARB/CCB combination therapy compared to multiple-pill ARB/CCB regimens. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2010, 26 (12), 2877–2887.
30. Hussein M., Chapman R., Benner J. et al. Does a single-pill antihypertensive/lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees? A non-randomized, observational, retrospective study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2010, 10 (3), 193–202.
31. The Clopidogrel Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345 (7), 494–502.
32. Chen Z., Jiang L., Chen Y. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 366 (9497), 1607–1621.
33. Sabatine M., Cannon C., Gibson C. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352 (12), 1179–1189.
34. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. М., 2007.

HOW TO IMPROVE COMPLIANCE TO DUAL ANTITHROMBOTIC TREATMENT AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME?

S.V. Moiseyev

Low compliance to cardiovascular therapy, e.g. after acute coronary syndrome (ACS), is associated with reduced efficacy of secondary prevention and higher risk of adverse outcomes. The new fixed combination of clopidogrel and aspirin (Co-Plavix) was developed to ease the administration of dual antithrombotic therapy. Co-Plavix is indicated to all patients with ACS without ST-segment elevation and myocardial infarction with elevated ST.

Keywords. Clopidogrel, aspirin, dual antithrombotic therapy, acute coronary syndrome.

«Данная статья является разрешенным автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Клиническая фармакология и терапия», 20(4) в 2011 году. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи и могут не совпадать с мнением ТОО «Санофи-авентис Казахстан» или данного издания «Международный профессиональный журнал «Медицина»». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санофи не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».