

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации



На правах рукописи

СААКОВА Люсинэ Наириевна

ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС НА НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ
В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук



Научный руководитель:
Фитилев Сергей Борисович,
доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:
Возжаев Александр Владимирович,
доктор фармацевтических наук, доцент

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Приверженность фармакотерапии и методы ее оценки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).....	11
1.2. Факторы, влияющие на приверженность больных ишемической болезнью сердца.....	17
1.3. Влияние приверженности на риск развития неблагоприятных клинических исходов стабильной ишемической болезни сердца.....	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	28
2.1. Методология и структура исследования.....	28
2.2. Оценка соответствия проводимого лечения клиническим рекомендациям на основании композитного индекса	30
2.3. Оценка приверженности пациентов фармакотерапии	31
2.4. Анализ выживаемости и характеристика конечной точки исследования.....	32
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	33
Глава 3. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ, НАЗНАЧЕННОЙ ПАЦИЕНТАМ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	35
3.1. Характеристика изучаемой выборки амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца.....	35
3.2. Анализ фармакологического лечения стабильной ишемической болезни сердца в изучаемой выборке пациентов.....	38
3.2.1. Антиангинальная фармакотерапия.....	39
3.2.2. Фармакотерапия, влияющая на прогноз	44
Глава 4. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НАЗНАЧЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА.....	55
4.1. Оценка приверженности пациентов назначенному фармакологическому лечению	55
4.2. Причины намеренной и ненамеренной неприверженности фармакотерапии пациентов со стабильной ИБС в рамках первичного звена оказания медицинской помощи	56
4.3. Анализ независимых предикторов, влияющих на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС	58

Глава 5. ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ СТАБИЛЬНОЙ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	63
5.1. Оценка кумулятивной вероятности наступления основных сердечно-сосудистых событий у больных стабильной ишемической болезнью сердца с разной степенью приверженности за 24-месячный период наблюдения	63
5.2. Многомерный анализ влияния приверженности на риск неблагоприятных исходов	68
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	81
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85
Приложение А (справочное). Опросник MMAS-8.....	100
Приложение Б (обязательное). Алгоритм ведения пациента с ИБС в отношении приверженности фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) неоднократно обращала внимание мирового сообщества на то, что заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) приобрела масштабы пандемии. Анализ ВОЗ 2018 года показал, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности во всем мире и занимает первое место в структуре летальных исходов в Российской Федерации (РФ) [40].

Согласно данным Росстата за 2018 год, в нашей стране от ИБС умерло 453,3 тысячи человек [23].

Более того, ИБС и ее осложнения, такие как острый инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия, являются основными причинами инвалидизации трудоспособного населения.

Добившись определенных успехов в области приверженности врачей клиническим рекомендациям в лечении стабильной ИБС [5; 7; 12; 16; 17; 53; 68; 76; 84; 85; 86], с одной стороны, и имея неутешительные статистические данные по причинам смертности от этого заболевания, с другой, медицинская общественность стала уделять пристальное внимание проблеме комплаентности пациентов, охарактеризовав существующее положение вещей как «пандемия неприверженности» лечению сердечно-сосудистыми лекарственными препаратами (ЛП) в современной клинической практике [67].

Ряд зарубежных и отечественных исследований продемонстрировал, что адекватная приверженность фармакотерапии, направленной на профилактику осложнений у пациентов с ССЗ, составила около 50% [40; 61; 75; 110;], что ожидаемо сказалось на повышении рисков развития неблагоприятных исходов основного заболевания для пациентов с плохой приверженностью [32; 56; 62; 108; 119].

В нашей стране практически отсутствуют исследования, оценивающие влияние степени приверженности фармакотерапии пациентов с ИБС на неблагоприятные клинические исходы заболевания, особенно в условиях амбулаторно-поликлинической практики, где и происходит основное лечение данного контингента больных.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему моменту весомый вклад в изучение проблемы влияния приверженности на неблагоприятные клинические исходы ИБС внесли авторы из Европы, США, Китая и Японии. Первые подобные исследования стали появляться еще в начале 21-го века [51].

В дальнейшем ряд зарубежных работ продемонстрировал, что значительная доля всех сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ИБС может быть объяснена плохой приверженностью пациентов, которая, в свою очередь, может иметь значительную обратную связь с риском неблагоприятных исходов [32; 37; 42; 50; 62; 71; 102]. Следует отметить, что большинство подобных исследований проводилось в популяции больных, перенесших ИМ и/или реваскуляризацию миокарда, которые наблюдались непосредственно после выписки из стационара.

В РФ данная проблема почти не освещена. Так, в исследовании И. М. Давидович (2017) было показано, что приверженность пациентов длительной медикаментозной терапии сердечно-сосудистыми препаратами в реальной клинической практике оказалась низкой, а низкая приверженность фармакотерапии, направленной на вторичную профилактику после перенесенного ИМ, особенно статинам и антитромбоцитарным препаратам, являлась предиктором развития неблагоприятного исхода [6].

В другой отечественной работе [10] неприверженность также рассматривалась в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), а «максимально высокая приверженность лечению, соответствовавшая клиническим рекомендациям, снижала риск неблагоприятного течения постинфарктного периода в 2,5 раза» [10].

Таким образом, сохраняется насущная потребность в проведении исследований, посвященных изучению влияния приверженности фармакотерапии на риск развития ССО в популяции российских амбулаторных больных ИБС, что может пролить свет на реальное положение дел в области лечения данного заболевания в поликлинических условиях, а, значит, даст научную почву для теоретического

обоснования, разработки и внедрения различных практических подходов в области снижения смертности от ИБС в нашей стране.

Цель исследования заключалась в обосновании необходимости контроля приверженности фармакотерапии у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца в амбулаторно-поликлинических условиях для снижения риска развития основных неблагоприятных клинических исходов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести анализ фармакотерапии стабильной ИБС и степени ее соответствия актуальным КР на уровне первичного звена оказания медицинской помощи.
2. Оценить приверженность фармакотерапии пациентов со стабильной ИБС в амбулаторно-поликлинических условиях.
3. Провести многофакторный анализ предикторов низкой приверженности у пациентов со стабильной ИБС.
4. Оценить риск развития неблагоприятных клинических исходов за 24-месячный период наблюдения у амбулаторных больных стабильной ИБС в зависимости от уровня их приверженности фармакотерапии.

Научная новизна работы

Впервые проведена оценка вероятности наступления основных ССС у больных стабильной ИБС с разной степенью приверженности фармакотерапии за 24-месячный период наблюдения в практике первичного звена оказания медицинской помощи. **Впервые** показано влияние степени приверженности фармакологическому лечению у пациентов со стабильной ИБС на риск развития ССС в условиях длительного амбулаторно-поликлинического наблюдения. **Впервые** посредством многофакторного регрессионного анализа выявлены предикторы низкой приверженности фармакотерапии пациентов

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе настоящей работы продемонстрировано, что низкая приверженность фармакотерапии, имеющая высокую распространенность, значительно повышает риск развития ССО у больных стабильной ИБС даже при условии назначения таким пациентам фармакологического лечения в соответствии с КР, что подтверждает для

изучаемой популяции больных целесообразность систематического контроля приверженности лечению и разработки мер по ее повышению с целью оптимизации назначаемой фармакотерапии в условиях реальной поликлинической практики. По результатам диссертационного исследования определены независимые предикторы приверженности фармакотерапии, что позволит врачу первичного звена выявлять наиболее уязвимых в отношении риска нарушения назначенного режима лечения пациентов с ИБС.

Методология и методы исследования

В качестве теоретической и методологической базы диссертационного исследования были использованы зарубежные исследования, посвященные проблеме влияния приверженности фармакотерапии пациентов с ИБС на основные неблагоприятные клинические исходы заболевания. В рамках планирования работы и обсуждения ее основных результатов проводился анализ научной литературы с помощью таких баз данных, как PubMed, Scopus и РИНЦ.

При выполнении работы использовались общенаучные методы исследований (сравнение, анализ), специальные медицинские (анализ первичных данных пациентов, фармакоэпидемиологический анализ, опрос пациентов с помощью валидизированной шкалы, анализ выживаемости), а также современные методы статистического анализа, включая регрессионное моделирование.

Положения, выносимые на защиту

1. Согласно результатам фармакоэпидемиологического анализа степень соответствия лекарственных назначений КР в части фармакологического лечения стабильной ИБС на уровне поликлинического звена является удовлетворительной (75% пациентам назначены обязательные фармакологические группы).

2. В условиях амбулаторно-поликлинической практики значительная доля больных стабильной ИБС (более 25%) имеет низкую степень приверженности фармакотерапии и соответственно недополучает эффективного лечения.

3. Независимыми предикторами низкой приверженности амбулаторных больных стабильной ИБС являются отсутствие у пациента обеспечения необходимыми

лекарственными средствами (ОНЛС) и ИМ в анамнезе, а также мужской пол для больных с ОНЛС.

4. Низкая приверженность фармакотерапии ассоциирована с более высоким риском развития комбинированного ССС (смерть по любой причине, острый ИМ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда, острая сердечная недостаточность или декомпенсация хронической сердечной недостаточности) у амбулаторных больных стабильной ИБС в ходе 24-месячного периода наблюдения.

Степень достоверности результатов работы

Диссертационная работа выполнена с учетом современных научно-методических требований, что делает приведенные в работе выводы обобщенными и обоснованными. Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом выборки и использованием валидизированного опросника (шкалы) оценки приверженности фармакотерапии.

Данные, полученные по результатам проведенного исследования, обработаны в соответствии с актуальной методологией статистического анализа с помощью современного лицензионного программного обеспечения. Диссертация включает в себя ссылки на 121 отечественную и иностранную работы за период с 2010 до 2022 гг., выполненных по той же теме.

Апробация результатов работы

Апробация диссертации состоялась 22 июня 2022 года на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Основные результаты работы доложены на 3 научных конференциях, включая устные доклады: Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» (2021 г.), XII Международная научная конференция СНО Медицинского института РУДН «SCIENCE4HEALTH2021» (2021 г.), Российский национальный конгресс кардиологов (2020 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ в отечественных и зарубежных журналах, в том числе в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и/или «Web of Science» – 3, в рецензируемых журналах из перечня РУДН – 1, а также 3 тезиса доклада.

Личный вклад автора заключался в разработке дизайна исследования, постановке цели и формулировке задач диссертации, сборе и обработке необходимых данных из амбулаторных карт пациентов, опросе больных по шкале оценки приверженности фармакотерапии, интерпретации и обобщении полученных результатов, а также подготовке научных публикаций по теме диссертационного исследования в соавторстве с коллективом кафедры, включая аспирантов и студентов научного кружка.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Существенный разрыв между впечатляющими результатами клинических исследований ЛС и их эффективностью в реальной клинической практике во многом обусловлен тем, что значительная часть больных, страдающих хроническими заболеваниями, просто не принимает назначенной им фармакотерапии.

Проблема недостаточной приверженности пациентов лечению в целом уже сравнительно давно обсуждается в международных научных кругах, что позволило ВОЗ назвать ее «всемирной проблемой поразительной величины» [28], а ведущие мировые эксперты все чаще стали говорить о приверженности пациентов как о важнейшей детерминанте эффективного лечения, низкий уровень которой может значительно обесценивать терапевтические выгоды рациональной фармакотерапии [37; 47].

Систематические обзоры, проведенные еще в 2000-х годах, показали, что даже в развитых странах приверженность пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, составляет в среднем лишь 50% [39; 60; 70; 106; 120].

Более того, плохая приверженность больных, ослабляя доказательную фармакотерапию, приводит к сотням тысяч смертей ежегодно и необязательным расходам здравоохранения, превышая сотни миллиардов долларов только в Европе и США [33; 67; 95].

Не явились исключением и больные ИБС, чему был посвящен ряд исследований во многих странах мира [13; 42; 52; 109; 121].

Изучение неприверженности пациентов лечению, поиск причин (предикторов) данного явления, а также определение степени его влияния на «конечные точки» заболевания – *ориентир*ы, по которым международное сообщество пытается разрабатывать и внедрять подходы к ликвидации недостаточной эффективности проводимого лечения, в целом признанного специалистами всего мира как имеющего высокий уровень доказательности по данным клинических исследований.

Таким образом, мы попытались обобщить имеющиеся в литературе данные по обозначенным ключевым *ориентирам* в отношении изучения приверженности.

1.1. Приверженность фармакотерапии и методы ее оценки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС)

Впервые понятие приверженности было сформулировано ВОЗ в июне 2001 года: «Приверженность (англ. – «adherence») – это степень следования пациентом инструкций, данных медицинским работником» [28].

С течением времени это определение посчитали не совсем корректным, учитывая тот факт, что данный термин полностью не отражает весь спектр вмешательств, используемых для лечения хронических заболеваний. Также недопустимым посчитали и использование понятия «инструкции» в определении, так как, исходя из данной формулировки, можно было сделать вывод, что пациент является пассивным, а не активным участником лечебного процесса. По мнению специалистов, приверженность лечению заключалась не только в регулярном приеме назначенных лекарственных препаратов, но и в соблюдении рекомендаций по немедикаментозной терапии (режим физической активности, диета) и частоте обращений пациентов к специалистам [28].

В результате было принято определение приверженности к длительной терапии, которое является объединенной версией определений двух авторов, Хейнса (*Haynes R. B.*) [59] и Рэнда (*Rand C. S.*) [100]: «Приверженность – это степень, в которой поведение человека – прием лекарств, соблюдение диеты, и/или изменение образа жизни, соответствует согласованным рекомендациям, полученным от медицинского работника». В данном определении подразумевается, что все рекомендации, данные пациенту врачом или средним медицинским персоналом, должны быть обсуждены и согласованы с ним, чтобы больной стал активным участником лечебного процесса.

В 2008 году ISPOR¹ предложило наиболее всеобъемлющее определение приверженности фармакотерапии: «приверженность фармакотерапии (с англ. – «medication adherence») – это степень соблюдения пациентом режима приема лекарственного препарата, который был предписан врачом» [46].

¹ Международное общество фармакоэкономических исследований (англ. The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research).

Кроме термина «приверженность» фармакотерапии существует и понятие «неприверженности» фармакотерапии.

«Неприверженность фармакотерапии» (англ. – «medication non-adherence») характеризуется приемом менее 80% доз лекарственного препарата от назначенной. Также неприверженностью считается и прием доз препарата, превышающих назначения врача [94].

Волна исследований по изучению приверженности поставила перед научным сообществом вопрос о необходимости разработки методов ее корректной оценки.

В мире существует достаточно много методик оценки приверженности к терапии, хотя большинство авторов, исследующих данную проблему, подтверждают отсутствие «золотого стандарта» [98], либо утверждают, что «ни один из предлагаемых в настоящее время способов не является абсолютно надежным» [18].

Все методы оценки приверженности пациентов условно можно разделить на прямые и косвенные [16].

Суть прямых методов оценки приверженности заключается в измерении концентрации препаратов, а также их метаболитов в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна и другие). Прямые методы применяются преимущественно в клинических исследованиях, а в рутинной клинической практике почти не используются в силу сложности выполнения, наличия этических, правовых (необходимо письменное согласие пациента для забора биологического материала) и экономических преград для реализации [97].

В отношении прямых методов оценки приверженности, отмечается полное единодушие мнений авторов. Все исследователи отмечают, что использование метода мониторинга концентрации препаратов в сыворотке крови для оценки приверженности является неприемлемым в клинической практике, так как врачи получают данные о приверженности только за определенный период времени, который обусловлен фармакокинетикой каждого отдельного препарата [54; 97; 113].

Напротив, косвенные методы оценки приверженности, наиболее часто используются в условиях реальной клинической практики. Благодаря своей простоте, удобству применения как для медицинского персонала, так и для пациентов, а

также экономической рентабельности в сравнении с прямыми методами, большинство из них заняли особую нишу.

«К косвенным методам оценки приверженности относятся: анкетирование и опрос больных, оценка дневников самоконтроля пациентов, подсчет использованного препарата, учет выписанных и реализованных рецептов, оценка различных физиологических маркеров и клинического ответа пациентов, использование различных электронных устройств, начиная от встроенных в упаковки препарата электронных «чипов» (Medication Events Monitoring System, MEMS) и заканчивая современными системами мониторинга приема, состоящими из принимаемого внутрь микросенсора, который активируется в желудочном соке, и наружного датчика, регистрирующего сигналы микросенсора» [112], данные о приеме или пропуске приема препарата могут транслироваться врачу, ведущему наблюдение за данным пациентом, на мобильное устройство (специальные мобильные приложения для мобильных телефонов), что позволяет оценить степень соблюдения пациентом назначенного лечения [15]. К сожалению, из-за достаточно высокой цены использование в рутинной практике чипов и микросенсоров затруднено [16].

Также существует и другая классификация методов оценки приверженности, согласно которой выделяют: «фармакологические (определения концентрации препарата в биологических средах); клинические (оценивают посещение врача в назначенное время, положительную динамику состояния больного); физические (оценка количества препарата: наличие пустых упаковок, подсчет числа оставшихся таблеток и др.)» [9].

Широкое применение в клинической практике получил «прямой опрос врачом пациента о приеме препарата (англ. – «direct questioning») в связи с простотой, удобством, хорошей адаптацией к обычным условиям работы врача, низкой стоимостью использования» [15].

Предложен также ряд опросников, в частности, «Brief Medication Questionnaire» – универсальная шкала, позволяющая диагностировать как степень приверженности, так и причины неприверженности пациентов рекомендованной тера-

пии» [115]. Шкала имеет высокие показатели чувствительности (80–100%), «которые были подтверждены результатами оценки приверженности с помощью таблеток с встроенными электронными чипами» [15].

«The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)» – опросник, который был валидизирован для оценки приверженности пациентов с хроническими заболеваниями. Стоит отметить, что он может быть использован у пациентов с низким уровнем грамотности [15]. «Существует 2 версии опросника: полная (включает 21 вопрос) и короткая (включает 13 вопросов)» [101].

«Medication Adherence Report Scale (MARS)» – шкала, предназначенная также для оценки приверженности. Имеются 2 версии данного опросника (MARS-10 и MARS-5), состоящие соответственно из 10 и 5 вопросов [55], предназначенных в основном для пациентов с сопутствующими психическими расстройствами.

Наибольшую всемирную популярность получил метод оценки приверженности Мориски – Грина, который был валидирован еще в 1985 году, а опубликован в 1986 году [91].

Изначально опросник состоял из 4 вопросов (4-вопросная шкала оценки приверженности Мориски, 4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4), которые были направлены на выявление умышленных пропусков приема больным назначенных ему лекарств при условии хорошего самочувствия, а также на установление фактов забывчивости со стороны пациентов.

Также опросник позволял оценить, насколько внимательно пациент относится к данным ему рекомендациям. Еще совсем недавно MMAS-4 часто использовалась почти во всех в научных исследованиях, посвященных проблеме приверженности [13; 18].

Как и любой косвенный метод оценки приверженности, шкала Мориски имела определенный ряд недостатков. Ее создатели считали, что чувствительность метода равнялась 44%, а специфичность – всего 47% [91].

Позже авторы поняли, что шкала нуждается в доработке, и в 2008 году предложили обновленную 8-вопросную шкалу Мориски – Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-8). В новой шкале были изменены все вопросы,

кроме одного, касающегося забывчивости пациентов. 8-й вопрос, посвященный частоте забывчивости приема препаратов, имел 5 вариантов ответов, в отличие от версии MMAS-4, в которой на все вопросы можно было отвечать «да» или «нет». Пациенты, набравшие 8 баллов, считались высоко приверженными назначенному лечению; пациенты, набравшие 6-7 баллов – средне приверженными; пациенты, набравшие меньше 6 баллов, относились к низко приверженным [92].

Соответственно в лучшую сторону (по сравнению с MMAS-4) изменились чувствительность и специфичность метода (чувствительность – 93%, специфичность – 53%) [48].

Спустя некоторое время данный опросник стал наиболее часто использоваться в качестве метода оценки приверженности пациентов назначенной терапии в исследованиях, посвященных данной проблеме, прежде всего у больных АГ и ИБС. Следует отметить, что опросники Мориски закрепились и в арсенале отечественных исследователей [7; 8; 28; 71; 106].

Таким образом, к настоящему моменту предложено достаточно большое количество методов оценки приверженности, среди которых одним из наиболее часто используемых стал метод опроса посредством валидизированных шкал.

Говоря об изучении приверженности среди больных ИБС, в первую очередь, исследователей заинтересовало явление неприверженности фармакотерапии среди пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

По данным реестра «PREMIER» оказалось, что только 66% пациентов сообщали о приеме ключевых препаратов, а, согласно реестру «EFFECT», только 78% пациентов выписывали рецепты в течение 120 дней после ОИМ. Аналогично результаты были получены реестрами «CRUSADE» и «ACTION»: в течение 3 месяцев после выписки только 72% пациентов с перенесенным ОИМ сообщили о приеме рекомендованных лекарств [67].

Подобные результаты были получены и в исследовании, проведенном Национальным институтом сердечно-сосудистых заболеваний Карачи (Пакистан), с декабря 2016 года по июнь 2017 года. Среди 315 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, только 45% пациентов были привержены назначенным препаратам на 7-й

день после выписки из стационара, а к 3-му месяцу после инфаркта миокарда приверженность достоверно снижалась уже до 19% [64].

В российской научной практике также предпринимались попытки изучения степени приверженности пациентов назначенной фармакотерапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в основном ИБС и АГ. Так, в рамках амбулаторного проспективного регистра «ПРОФИЛЬ» изучались взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии пациентов с хроническими ССЗ и их факторами риска. Исследователи применяли 8-вопросный тест Мориски – Грина (MMAS-8) для оценки общей приверженности и получили следующие результаты: высоко приверженными оказались 40,8%, средне приверженными – 36,9% и низко приверженными – 22,3% больных [14].

Согласно результатам другого исследования, проводившегося в амбулаторном лечебно-профилактическом учреждении г. Москвы и включавшего 293 пожилых (≥ 65 лет) пациента с установленным диагнозом ИБС, уровень приверженности которых также был оценен с помощью шкалы Мориски (8-вопросная версия) посредством телефонного опроса, высокий уровень приверженности отмечался у 146 (49,8%) пожилых пациентов, средний – у 99 (33,8%), низкий – у 48 (16,4%) [8].

Согласно результатам отечественного одноцентрового наблюдательного исследования (Смоленск), в котором приняли участие 1437 пациентов (840 мужчин и 597 женщин), перенесших инфаркт миокарда, более 50% пациентов оказались неприверженными терапии, что требовало дополнительного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий врачами амбулаторного звена [1].

Полученные научные данные о низкой приверженности фармакотерапии сердечно-сосудистыми препаратами в определенной мере объяснили ненадлежащую эффективность лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ИБС [42].

Научившись определять уровень приверженности назначенной фармакотерапии среди пациентов с хроническими заболеваниями в целом, и среди больных с ССЗ в частности, у исследователей появилась потребность в установлении причин данного явления.

1.2. Факторы, влияющие на приверженность больных ишемической болезнью сердца

Определенно существует множество факторов, влияющих на приверженность фармакотерапии. Конечно, для каждого отдельного пациента они могут быть индивидуальными.

ВОЗ еще в 2003 году были определены основные факторы, которые могут повлиять на приверженность лечению, а само явление приверженности было охарактеризовано как «многомерное явление, определяемое взаимодействием пяти наборов факторов, из которых набор факторов, связанных с пациентом, является лишь одним из пяти».

Таким образом, выделяют 5 групп факторов, влияющих на приверженность согласно ВОЗ:

- 1) социально-экономические факторы (англ. – «Social and economic factors»);
- 2) факторы, связанные с системой здравоохранения (англ. – «Health care team and system-related factors»);
- 3) факторы, связанные с общим состоянием пациента (англ. – «Condition-related factors»);
- 4) факторы, связанные с терапией (англ. – «Therapy-related factors»);
- 5) факторы, связанные с пациентом (англ. – «Patient-related factors») [28].

Какие же факторы, согласно уже имеющимся данным литературы, влияют на приверженность пациентов с ИБС?

Финскими исследователями были выявлены предикторы приверженности у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). К прогностическим факторам, влияющим на приверженность лечению авторы, отнесли: мужской пол, уровень образования, низкий уровень холестерина ЛПНП и длительный анамнез ИБС без предыдущего ЧКВ [66]. Достаточно интересным является тот факт, что предиктором формирования приверженности у пациентов после перенесенного ЧКВ является не только уровень образования самого больного, но и уровень образования супруга(и), а также семейный анамнез ИБС [107].

Исследование, проведенное в Китае, также подтверждает, что наличие ЧКВ в анамнезе у пациента с ИБС является предиктором приверженности терапии, направленной на профилактику ССО. К тому же, было обнаружено, что работающие пациенты и пациенты, обладающие медицинской грамотностью (осведомленность о своем заболевании), были более привержены фармакотерапии [81].

Согласно результатам исследования, проведенного в США и оценивающего предикторы приверженности долгосрочной терапии препаратами для вторичной профилактики у амбулаторных больных со стабильной ИБС, пациенты, перенесшие нефатальный ИМ или перенесшие коронарную ангиопластику / стентирование во время наблюдения, были более привержены по сравнению с пациентами без этих событий (ОШ 1,73 [95%-й ДИ 1,25–2,38] против ОШ 2,15 [95%-й ДИ 1,72–2,67] соответственно) [103].

Другие американские авторы оценивали предикторы низкой приверженности клопидогрелу после ЧКВ через 30 дней после выписки из стационара. Наиболее частыми причинами неприверженности после выписки являлись: стоимость препарата, трудности с заполнением рецептов, невозможность связаться по вопросам лечения со своим врачом [93].

Исходя из результатов исследования, изучающего связь между приверженностью вторичной профилактике и факторами, влияющими на указанную приверженность у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику в Колумбии, социально-экономические факторы очень слабо влияли на приверженность вторичной профилактике; факторы, связанные с терапией, влияли умеренно, а факторы пациента влияли слабо. Авторами не было обнаружено связи между факторами, связанными с системой здравоохранения и приверженностью [80].

Другое исследование, изучающее предикторы неприверженности лечению, рекомендованному пациентам после перенесенного АКШ выявило, что забывчивость, низкая доступность лекарств и прием большого количества препаратов являлись предикторами низкой приверженности в данной группе больных [30].

Похожее исследование, целью которого являлось выявление предикторов приверженности у пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда, проводилось в США. Были определены факторы, способные влиять на приверженность фармакотерапии. В соответствии с результатами исследования, более приверженными оказались с сопутствующей артериальной гипертензией и дислипидемией. Напротив, наличие в анамнезе застойной сердечной недостаточности, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, были ассоциированы с более низкой приверженностью лечению [72].

Достаточно важным аспектом эффективности проводимого лечения и приверженности пациента рекомендованной терапии является психоэмоциональное состояние больного. Исследование, оценивающее приверженность гипополипидемической терапии пациентов с ИБС с сопутствующей депрессией, либо без нее, показало, что депрессия была самым сильным предиктором неприверженности гипополипидемическим препаратам после двух лет наблюдения пациентов с ИБС [83].

Согласно полученным данным «исследования, изучающего наиболее значимые факторы приверженности у пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) в РФ» [11], главными причинами низкой приверженности пациентов, кроме личностных факторов пациентов (забывчивости), были: «высокая стоимость рекомендованных лекарственных препаратов, опасение побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств, длительный прием лекарств, недостаточная информированность пациентов о своей болезни, возможностях современной терапии существенно повышать качество жизни, улучшать прогноз заболевания и жизни, что свидетельствует о большом вкладе врачебного (обучающе-информационного, формирующего мотивацию) фактора в проблему приверженности больных лечению» [11].

По результатам другого российского «исследования, в которое были включены 112 больных со стабильной ИБС мужчин в возрасте от 38 до 64 лет (средний возраст $54,3 \pm 1,23$ лет), находившихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях, ведущими причинами снижения приверженности лечению больных с безболевым ишемией миокарда (ББИМ) и смешанной ишемией миокарда

(СИМ) являлись: неготовность оплачивать лечение, недостаточный уровень медико-социальной информированности, неудовлетворенность кратностью приема медикаментов в сутки, длительностью и результатами проводимой терапии, в то время как высокие уровни медико-социальной коммуникативности, достаточный уровень доверия к тактике врача способствовали повышению приверженности к лечению» [4].

Отметим, что «склонность к самолечению клинически не апробированными методами лечения достоверно чаще демонстрировали больные с болевой ишемией миокарда (БИМ). В то же время отсутствие склонности к самолечению клинически не апробированными методами достоверно чаще демонстрировали больные из группы с ББИМ. Выявлено, что у больных с ББИМ достоверно чаще встречались нейтральные ответы в отношении режима назначенной терапии, доверия к терапевтической тактике лечащего врача. В то же время, в 53,1% случаев больные с ББИМ считали себя полностью здоровыми людьми и не видели необходимости в каких-либо медикаментозных вмешательствах» [4].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что предикторы приверженности фармакотерапии пациентов со стабильной ИБС, зависят от тяжести (наличие ИМ, ЧКВ/АКШ) и длительности анамнеза ИБС, сопутствующих заболеваний, социального статуса (наличие партнера), уровня образования, количества препаратов, которые ежедневно принимает пациент, стоимости лечения, возможности быть на связи с лечащим врачом и психоэмоционального состояния пациента.

1.3. Влияние приверженности на риск развития неблагоприятных клинических исходов стабильной ишемической болезни сердца

Важным аспектом проблемы приверженности пациентов с ИБС назначенной фармакотерапии является ее влияние на неблагоприятные клинические исходы данного заболевания.

По данным немецкого исследования (2011 г.) «плохая приверженность к эффективным сердечно-сосудистым препаратам привела к значительной заболеваемости, смертности пациентов» [37].

«Проведенные исследования доказывают не только важность применения, аспирина [43], для сокращения риска коронарной болезни, но и достоверную зависимость неблагоприятных исходов у больных, прекративших прием аспирина или имевших недостаточную приверженность к лечению у данной категории больных» [36].

Согласно результатам крупного зарубежного метаанализа, оценка абсолютного и относительного риска развития ССО показывает, что значительная доля всех неблагоприятных событий может быть объяснена плохой приверженностью сосудистым препаратам. Также по данным метаанализа уровень приверженности пациента может иметь значительную обратную связь с последующими неблагоприятными исходами [42].

В зарубежных литературных источниках неблагоприятные клинические исходы, зачастую, объединяют в понятие «МАСЕ» (Major Adverse Cardiovascular Events) [62; 114; 117; 119].

Как правило, говоря о «МАСЕ», авторы подразумевают следующие основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смерть [29; 31; 34; 35; 57; 77; 89].

Стоит отметить, что также довольно часто в комбинированное событие «МАСЕ» включают смерть по любой причине [69; 99; 116].

В некоторых исследованиях можно встретить расширенное понятие «МАСЕ», в рамках которого оценивают случаи реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС [63; 88; 90; 117].

Вопрос влияния уровня приверженности на неблагоприятные исходы ИБС по сей день остается дискуссионным и требующим подробного изучения. Огромное количество исследований, проведенных по всему миру, подтверждает, что низкая приверженность пациентов к терапии ассоциирована с неблагоприятными исходами при наличии заболевания любой этиологии [3; 25; 27; 44; 49; 79; 114].

Большинство исследований прямо или косвенно посвященных данной проблеме были проведены в зарубежных странах (Европа, США, Китай и Япония).

Согласно данным обзора, опубликованном еще «в 1997 году в США, порядка 125 тыс. случаев коронарной смерти в год возможно было предотвратить, если бы пациенты были приверженными, назначенной фармакотерапии» [65].

О том, что низкая приверженность фармакотерапии у пациентов с ИБС является причиной развития неблагоприятных клинических исходов, в том числе летального, мировое медицинское сообщество начало говорить в начале 21-го века [51].

Толчком для обсуждения данной проблемы послужил зарубежный метаанализ 63 исследований, продемонстрировавший, что у пациентов с высоким уровнем приверженности фармакотерапии частота развития клинических исходов ниже на 26%, чем у пациентов с низким уровнем приверженности [102].

По наблюдениям других зарубежных авторов, у пациентов с высоким уровнем приверженности наблюдалась более низкая частота госпитализаций (~25%) в сравнении с группой пациентов с низким уровнем приверженности [42].

Достаточно пристальное внимание данной проблеме уделяется в Китае. «Как показал крупный метаанализ, проведенный в Китае, хорошая приверженность к фармакотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями была ассоциирована с более низким риском смерти по любой причине (ОР 0,56; 95%-й ДИ 0,45–0,69), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,66; 95%-й ДИ 0,51–0,87) и инфаркта миокарда (ОР 0,61; 95%-й ДИ 0,45–0,82)» [50].

Подобные данные были получены и в результате исследования института клинических исследований Пекинского университета: частота развития неблагоприятных клинических исходов в группе с плохой приверженностью была значительно выше, чем в группе с хорошей приверженностью (2,7% против 1,8%, $p = 0,002$). В группе участников исследования с плохой приверженностью наблюдался более низкий (на 27%) относительный риск развития неблагоприятных исходов («MACE») в течение 6 месяцев наблюдения (полностью скорректированное отношение рисков (ОР) = 0,73; 95%-й ДИ 0,56–0,97) [119].

Еще один метаанализ, проведенный в Китае, подтверждает результаты, полученные их коллегами. Было охвачено восемь соответствующих ретроспективных

и наблюдательных исследований, а результат анализа показал достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий, неблагоприятных исходов ИБС («MACE»), общей смертности, смертности по любой причине в группе высоко приверженных пациентов. Таким образом, высокая приверженность фармакотерапии была ассоциирована со значительно более низким риском развития сердечно-сосудистых событий у больных ИБС [78].

Также в Китае было проведено исследование, направленное на оценку корреляции уровня приверженности и развитием неблагоприятных исходов у пациентов с инфарктом миокарда и перенесенным ЧКВ в анамнезе. Неприверженность фармакотерапии коррелировала с высокой частотой наступления главных неблагоприятных исходов (MACE). Авторы отметили, что уровень приверженности пациентов фармакотерапии в Китае остается субоптимальным, что и приводит к развитию большого количества исходов у данных пациентов [62].

Еще одно ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 15 767 пациентов ИБС, находящихся под наблюдением в среднем на протяжении 4 лет, также показало, что неприверженность приему кардиопротективных препаратов приводит к развитию широкого спектра неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС [61].

Исходя из результатов вышеперечисленных исследований, демонстрируется единодушие взглядов китайских авторов на данную проблему.

Данные, полученные исследователями из других стран, не являются исключением. Исследование, проведенное в Японии с 2012 по 2014 гг., которое было посвящено связи между соблюдением врачебных рекомендаций больными и отдаленными исходами у пациентов с острым инфарктом миокарда (3283 человека), показало, что частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была достоверно ниже в группе пациентов с высокой приверженностью фармакотерапии ($n = 862$), чем в группах со средней ($n = 911$) и низкой приверженностью ($n = 984$) (OR = 0,66; ДИ = 95%; $P = 0,001$) [118].

Европейские коллеги из Туринского университета (Италия), провели систематический обзор, показавший, что несоблюдение/отмена приема аспирина было

связано с трехкратным повышением риска серьезных неблагоприятных сердечных событий (ОШ = 3,14 [1,75–5,61]; P = 0,0001). Этот риск был увеличен у пациентов со стентированием, поскольку прекращение антитромбоцитарного лечения было связано с еще более высоким риском неблагоприятных исходов ИБС (ОШ = 89,78 [29,90–269,60]) [36].

Таким образом, у зарубежных авторов, есть достаточно много исследований, доказавших, что соблюдение пациентом врачебных рекомендаций приводило к достоверному снижению частоты развития отдаленных неблагоприятных клинических исходов ИБС [118].

Следует отметить, что зарубежные авторы также обращают внимание и на взаимосвязь приверженности и отдаленных послеоперационных исходов у пациентов с ИБС (пациенты после ЧКВ или АКШ в анамнезе). Исследователи пришли к выводу, что независимо от выбранной стратегии коронарной реваскуляризации, приверженность лекарственной терапии ИБС оказывает колоссальное влияние на развитие неблагоприятных исходов [73].

Крайне показательным было и исследование, оценивающее влияние приверженности пациентов с установленными атеросклеротическими заболеваниями к антиагрегантам, статинам и антигипертензивным препаратам на развитие неблагоприятных исходов в условиях амбулаторного звена. Данное исследование оценивало приверженность и развитие неблагоприятных исходов в двух временных точках (на момент включения в исследование и через год). Пациенты, которые были полностью привержены назначенной врачом фармакотерапии, в двух точках наблюдения имели самую низкую частоту развития неблагоприятных исходов, в то время как пациенты с низкой приверженностью, имели высокую частоту развития неблагоприятных исходов [71].

В этом же ключе прозвучали выводы крупного международного обзора, посвященного приверженности статинам. Соответственно плохая приверженность была достоверно связана со значительно повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смерти [74].

Американскими авторами были проанализированы данные по 4 015 пациентам с перенесенным ИМ в анамнезе и по 12 976 пациентам с «атеросклеротической болезнью сердца». В когорте пациентов с перенесенным ИМ «у группы высоко приверженных пациентов была значительно более низкая частота развития неблагоприятных клинических исходов («МАСЕ»), чем в группе неприверженных пациентов (18,9% против 26,3%) и частично приверженных пациентов (18,9% против 24,7%) в течение 2 лет. Группа высоко приверженных пациентов снизила затраты на ежегодные прямые медицинские расходы на одного пациента при госпитализации с ИМ на 369 и 440 долларов США по сравнению с группой частично приверженных и неприверженных пациентов соответственно» [32].

В когорте пациентов с ИБС группа полностью приверженных пациентов продемонстрировала значительно более низкую частоту развития неблагоприятных исходов («МАСЕ»), чем группа неприверженных (8,42% против 17,17%) и частично приверженных пациентов (8,42% против 12,18%).

Пациенты из группы высоко приверженных снизили на ежегодные прямые медицинские расходы» на одного пациента при госпитализации с ИМ на 371 и 907 долларов США соответственно по сравнению с частично приверженными и неприверженными группами» [32].

Австралийские авторы также подтвердили результаты своих коллег. Согласно результатам исследования, оценивающего использование препаратов вторичной профилактики и кардиореабилитации после острого коронарного синдрома и их влияние на 2-летние исходы, у пациентов, получавших вторичную профилактику, через 2 года достоверно снизились показатели смертности и риск развития неблагоприятных исходов [41].

Таким образом, зарубежные авторы доказали не только тот факт, что оптимальная приверженность связана с более низкой частотой неблагоприятных исходов, но и то, что низкая частота неблагоприятных исходов («МАСЕ») обеспечивает экономию средств здравоохранения.

К сожалению, отечественные авторы не уделяли данному вопросу должного внимания, о чем свидетельствует крайне низкое количество подобных исследований, метаанализов или систематических обзоров, касающихся этой темы в РФ. Но даже в единичных статьях, посвященных этому вопросу, подчеркивается его колоссальная значимость [6; 10], хотя исследований, оценивающих риск развития сердечно-сосудистых событий среди низко приверженных больных в России, практически нет.

Были предприняты единичные попытки изучения «приверженности пациентов длительной медикаментозной терапии, а также осведомленности об индикаторах качества лечения (уровни холестерина и глюкозы крови, артериального давления) по данным регистра», а также выявления предикторов развития неблагоприятного исхода, среди которых была неприверженность, особенно в отношении статинов и двойной антитромбоцитарной терапии [6].

В другом исследовании, проведенном в РФ, приверженность рассматривалась в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в комплексе с назначенной фармакотерапией.

«В ходе проведенного исследования установлен комплекс факторов, оказывающих значимое влияние на клиническое течение постинфарктного периода предиктором, благоприятно влияющим на течение постинфарктного периода, явился интегральный показатель, равный произведению удельного веса жизненно важных препаратов в общей структуре назначений на степень приверженности лечению. Данный показатель уменьшал риск ССС на 61% на каждую единицу значения, т. е. при максимально высокой приверженности терапии, соответствующей рекомендациям, риск неблагоприятного течения постинфарктного периода снижался в 2,5 раза» [10].

Таким образом, в отечественной литературе отсутствуют исследования, оценивающие влияние степени приверженности назначенной фармакотерапии на неблагоприятные исходы стабильной ИБС («МАСЕ») у амбулаторных пациентов. Соответственно, запланированное нами исследование позволит заполнить данный

пробел и продемонстрировать, насколько выражен «протективный» эффект хорошей приверженности фармакотерапии, особенно если последняя проводится согласно принципам доказательной кардиологии, изложенным в клинических рекомендациях.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Методология и структура исследования

Настоящее исследование было запланировано как аналитическое фармако-эпидемиологическое проспективное наблюдательное когортное и проведено на базе амбулаторно-поликлинического медицинского учреждения Департамента здравоохранения г. Москвы с сентября 2019 по декабрь 2021 гг.

Диссертационное исследование было одобрено Комитетом по Этике Медицинского института РУДН.

Главным объектом исследования являлась «Электронная медицинская карта» пациента, размещенная на платформе Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы.

Случайным образом были отобраны 800 карт пациентов, которые находились на динамическом наблюдении у врача–кардиолога поликлиники с диагнозом ИБС в 2018–2019 гг.

Для участия в исследовании пациенты должны были отвечать следующим критериям включения: возраст старше 18 лет; диагноз ИБС, подтвержденный результатами нагрузочной пробы или данными коронарографии, либо наличие в анамнезе перенесенного ИМ или реваскуляризации миокарда.

Критериями невключения стали: тяжелое нестабильное состояние (неконтролируемые формы основного или сопутствующих заболеваний); прогноз жизни ≤ 6 месяцев; участие в клинических исследованиях.

Таким образом, на основании указанных критериев, было выбрано 608 субъектов, с которыми был осуществлен телефонный контакт с целью проведения опроса для оценки приверженности фармакотерапии.

В итоге согласились пройти опрос и полностью ответили на все вопросы 281 пациент, которые и составили окончательную выборку исследования.

Блок-схема исследования представлена на Рисунке 1.

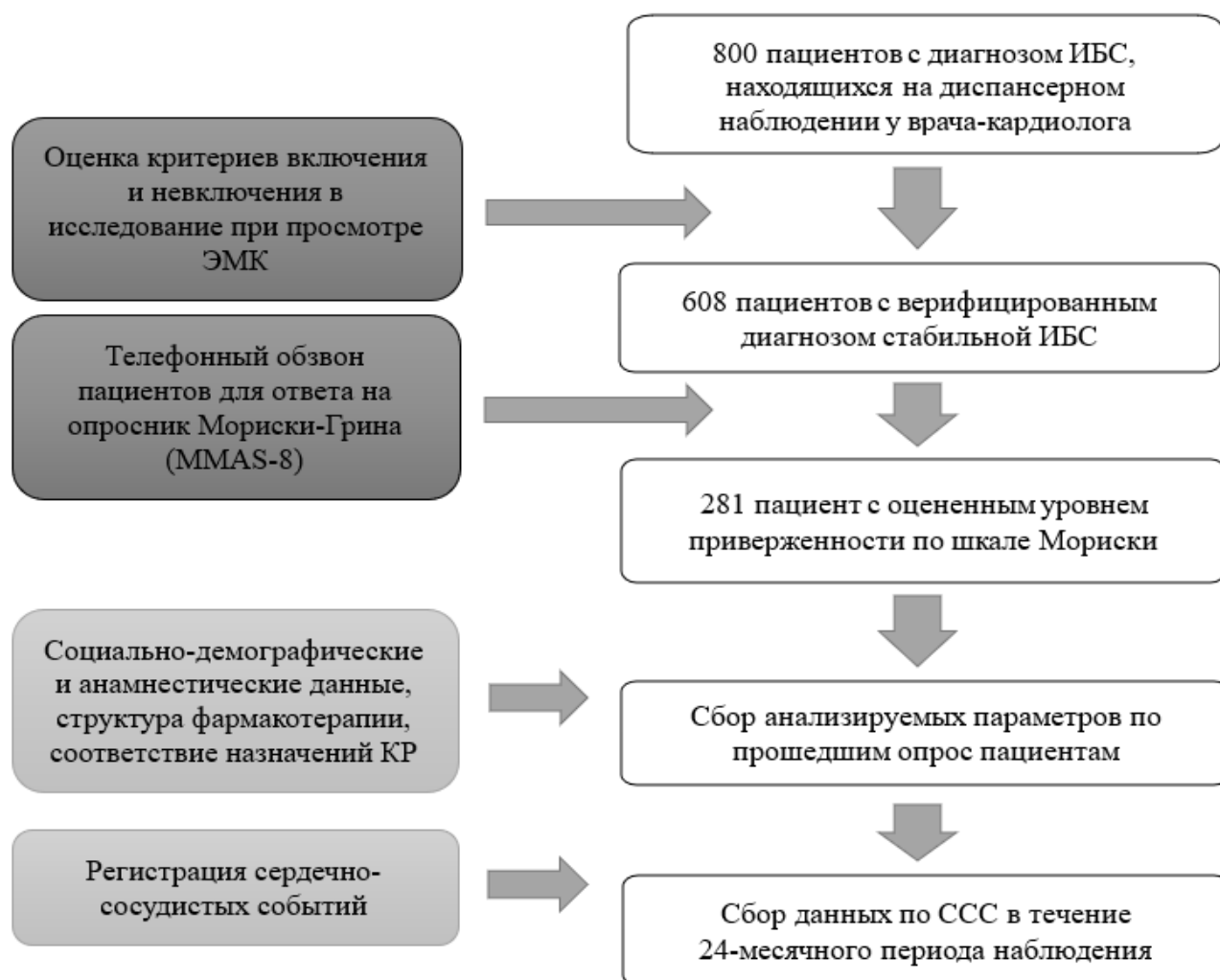


Рисунок 1 – Блок-схема диссертационного исследования

Информация о каждом пациенте, согласившемся принять участие в опросе, заносилась в индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Собирались следующие данные:

- 1) социально-демографические (пол, возраст, наличие ОНЛС);
- 2) анамнестические (основное заболевание, перенесенные в прошлом сердечно-сосудистые события, сопутствующие патологии);
- 3) наличие или отсутствие факторов риска ССО (курение, употребление алкоголя, низкий уровень физической активности, характер питания; индекс массы тела (ИМТ), уровень артериального давления (САД и ДАД); лабораторные показатели: липидный спектр, уровень гликемии);
- 4) назначенная медикаментозная терапия ИБС, режимы дозирования препаратов;

5) информация по вызовам СМП и госпитализациям за период наблюдения (даты, количество и причины);

6) информация по сердечно-сосудистым событиям в ходе периода наблюдения (дата, вид).

Следует отметить, что при анализе режима дозирования статинов, использовался уже вошедший и в отечественную практику подход оценки интенсивности статинотерапии, предложенный еще в 2013 г. американскими коллегами, а позднее взятый на вооружение и Европейским обществом кардиологов (ЕОК), и Российским кардиологическим обществом (РКО) в 2019 г.

В соответствии с рекомендациями ЕОК и РКО (Таблица 1), высоко интенсивная терапия статинами способна снизить уровень ХС-ЛПНП на 50% и более от исходного уровня, терапия умеренной интенсивности от 30 до 50%, а терапия низкой интенсивности – менее чем на 30% [22].

Таблица 1 – Интенсивность статинотерапии согласно клиническим рекомендациям ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019

Высокая интенсивность ↓ХС ЛПНП $\geq 50\%$	Умеренная интенсивность ↓ХС ЛПНП от 30% до $< 50\%$	Низкая интенсивность ↓ХС ЛПНП на $< 30\%$
Аторвастатин, 40–80 мг Розувастатин, 20–40 мг	Аторвастатин, 10–20 мг Розувастатин, 5–10 мг Симвастатин, 20–40 мг	Симвастатин, 10 мг

2.2. Оценка соответствия проводимого лечения клиническим рекомендациям на основании композитного индекса

При анализе соответствия назначенного фармакологического лечения амбулаторным больным стабильной ИБС основным положениям клинических рекомендаций (КР) по ведению таких пациентов, помимо традиционного подхода, согласно которому оценивается частота и структура назначения отдельных фармакологических групп, а также препаратов и режима их дозирования, дополнительно использовалась комплексная оценка при помощи композитного индекса.

Композитный индекс ФИСКР рассчитывался согласно следующей схеме: «за назначение каждой фармакологической группы класса I и уровня А/В начислялся 1 балл; расчет производился с учетом противопоказаний, которые должны были

быть указаны в карте пациента, в этом случае баллы не снимались. Приверженными КР считались врачи, лекарственные назначения которых соответствовали ФИСКР, равному 3 баллам (необходимый минимум) для пациентов без ИМ в анамнезе, или ФИСКР, равному 4 баллам (необходимый минимум) для пациентов с ИМ» [7].

Таким образом, рассчитывалась доля пациентов в изучаемой выборке, которые получали фармакотерапию ИБС в полном соответствии основным положениям КР в части медикаментозной коррекции заболевания.

2.3. Оценка приверженности пациентов фармакотерапии

Сроки телефонного опроса с целью оценки приверженности амбулаторных больных ИБС нами были выбраны на основании данных литературы, согласно которым приверженность пациентов, перенесших острое коронарное событие, имела тенденцию к снижению через 3–6 месяцев с момента выписки из стационара [24; 26], а также через 2–3 месяца после посещения лечащего врача [78].

Соответственно, для опроса пациентов был установлен срок 3 ± 1 месяц с момента назначения (или корректировки) лечения основного заболевания, выполненного на визите врача–кардиолога поликлиники (т. е. даты включения в исследование).

В качестве опросника приверженности использовалась валидизированная 8-вопросная шкала Мориски² (Приложение А). Интерпретация результатов опросника происходила стандартным способом: «на все вопросы шкалы (за исключением 5-го и 8-го) пациент мог ответить «Да» (0 баллов) или «Нет» (1 балл), а 5-й вопрос оценивался, наоборот. При ответе на 8-й вопрос, представленный шкалой Ликерта, при ответе «Никогда» присваивался 1 балл» (Morisky et al., 2008). Респонденты, набравшие 8 баллов, считались высоко приверженными фармакотерапии, 6–7 баллов – средне приверженными, менее 6 баллов – низко приверженными.

При выполнении ключевых этапов работы – анализа предикторов приверженности и ее влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий – нами применялось дихотомическое деление пациентов по степени приверженности. Мы считали целесообразным и обоснованным ввести понятие «удовлетворительной»

² 8-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-8.

приверженности, объединив пациентов с высокой и средней степенями приверженности. Соответственно, к удовлетворительно приверженным относились респонденты, набравшие по шкале Мориски 6 и более баллов, а к низко приверженным – 5 и менее баллов.

Стоит отметить, что такой подход согласуется с международной практикой, когда зачастую в научных работах применяется дихотомическое распределение по степени приверженности. Например, используются понятия «хорошей» (англ. – «good») и плохой (англ. – «poor») приверженности. Или просто – «приверженность» и «неприверженность». Соответственно «хорошая» приверженность чаще всего определяется как степень соблюдения врачебных рекомендаций в отношении приема назначенных препаратов на уровне не менее 75–80% (при использовании разных методов оценки приверженности) [22; 44; 53; 58].

2.4. Анализ выживаемости и характеристика конечной точки исследования

В качестве конечной точки исследования нами была введено понятие КССС (комбинированное сердечно-сосудистое событие) по аналогии с часто используемым подходом в исследованиях, когда в качестве комбинированной конечной точки используется понятие MACE (major adverse cardiovascular events – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события).

В КССС вошли следующие индивидуальные компоненты (события): смерть по любой причине, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда, острая сердечная недостаточность или декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Для оценки вероятности возникновения КССС у пациентов с разной степенью приверженности фармакотерапии был проведен анализ периода времени до наступления комбинированного события методом Каплана – Мейера. Поскольку изучаемая выборка больных стабильной ИБС была достаточно неоднородной с точки зрения анамнеза перенесенных ранее основных («больших») ССС, что, несомненно, может влиять в той или иной степени на дальнейший прогноз, необходимо

было учесть посредством стратификации разную степень риска возникновения неблагоприятных событий среди пациентов исследуемой когорты с позиции анамнестических данных. Для этого общая выборка больных была разделена на три подгруппы. В подгруппу 1 были распределены пациенты, у которых событие произошло в течение одного года до включения в исследование. Подгруппу 2 составили больные, у которых событие возникло более одного года до включения в исследование. К подгруппе 3 были отнесены пациенты, не имевшие событий в анамнезе. Учитывались все перечисленные выше события, включенные в качестве компонентов в КССС, за исключением смерти.

Кроме того, для проведения анализа периода времени до КССС методом Каплана – Мейера необходимо было определить точку отсчета – «индексную дату». В качестве индексной даты для подгруппы 1 была определена дата анамнестического события из числа компонентов КССС (и соответственно дата начала фармакотерапии) до включения в исследование (визит пациента к кардиологу поликлиники). Индексной датой для подгрупп 2 и 3 являлась дата назначения (корректировки) фармакотерапии ИБС на приеме кардиолога.

2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью языка программирования R версии 4.0.3 и IBM SPSS Statistics 16.0. Для описания количественных переменных использовались такие параметры: среднее (M), стандартное отклонение (SD), интерквартильный размах (IQR), медиана (Me). Для описания качественных переменных использовались следующие параметры: абсолютная и относительная (в процентах) частота принятия каждого из возможных значений. Стандартные статистические критерии использовались для оценки достоверности отличий между группами пациентов с различной степенью приверженности (все критерии двухсторонние).

Для количественных параметров с распределением, близким к нормальному, применялся t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров с распределением, отличным от нормального, – U-критерий

Манна – Уитни; для проверки нормальности распределения – критерий Колмогорова – Смирнова.

Метод логистической регрессии применялся при проведении факторного анализа приверженности пациентов.

Для сравнения кривых Каплана – Мейера разных групп приверженности применялся логарифмический ранговый критерий (лог-ранк тест).

Для оценки риска наступления комбинированного события использовался метод регрессии пропорциональных рисков Кокса.

Проверка пропорциональности рисков выполнялась графическим методом. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев – $p < 0,05$.

Глава 3. АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ, НАЗНАЧЕННОЙ ПАЦИЕНТАМ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

3.1. Характеристика изучаемой выборки амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца

Согласно поставленным в диссертационной работе задачам, первым этапом нашего исследования стал фармакоэпидемиологический анализ назначенного поликлиническим больным ИБС лечения, так как представлялось целесообразным оценить степень соответствия проводимой фармакотерапии актуальным клиническим рекомендациям (КР).

Перед этим была охарактеризована сформировавшаяся когорта амбулаторных пациентов со стабильной ИБС ($n = 281$). Так, средний возраст больных составил $69,83 \pm 9,43$ лет, женский пол был преобладающим (59,8%) (Таблица 2). Среднее значение ИМТ в изучаемой когорте составило $29,4 \pm 4,8$ кг/м². Выявлено, что более половины больных (52,7%) находились на обеспечении необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС).

Таблица 2 – Демографические характеристики пациентов изучаемой когорты ($n = 281$)

Характеристика		Значение
Пол	Женский, n (%)	168 (59,8)
	Мужской, n (%)	113 (40,2)
Возраст, лет	M \pm SD; Me (IQR)	69,83 \pm 9,43; 70,00 (63,00–78,00)
<i>Примечание</i> – M – среднее значение, SD – стандартное отклонение; Me – медиана, IQR – межквартильный размах		

Согласно анамнестическим данным по основному заболеванию примерно у половины пациентов когорты (52,0%) отмечалась стабильная стенокардия с преобладанием функционального класса (ФК) II (80,2%) (Рисунок 2). Пациентов с ФК IV стенокардии напряжения в исследовании не было. ФК стенокардии был определен у 126 пациентов из 146 с установленным диагнозом стабильной ИБС.

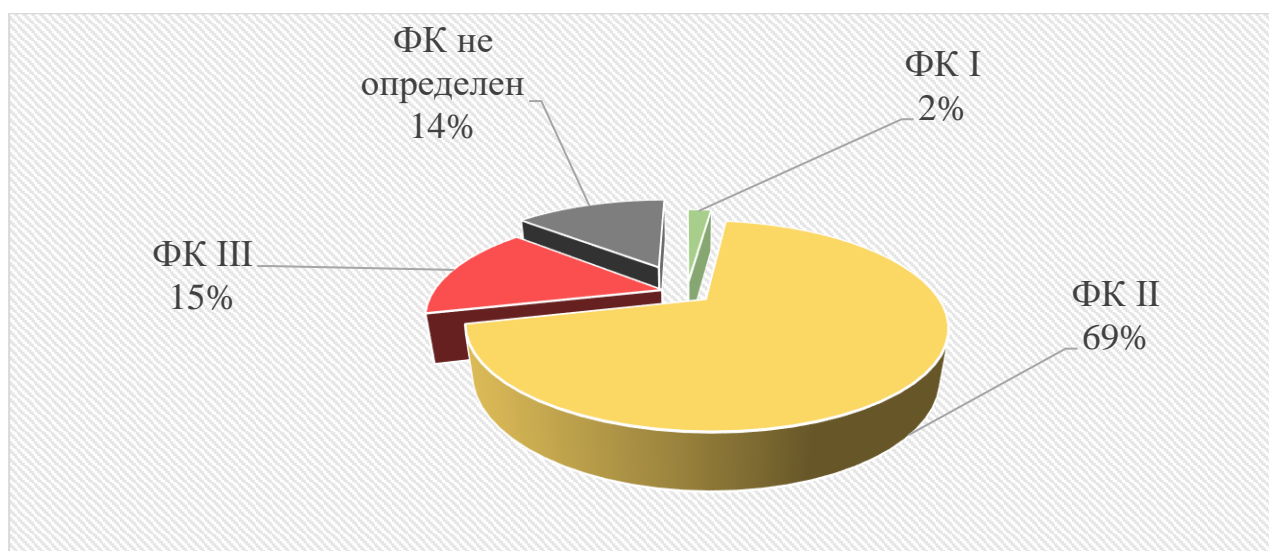


Рисунок 2 – Функциональные классы стабильной стенокардии у пациентов, включенных в исследование (n = 146)

Наличие в анамнезе ИМ (Таблица 3) было выявлено у 63,0% больных, а реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или АКШ) перенесли 51,3%. Следует отметить, что 122 пациента имели в анамнезе как ИМ, так и реваскуляризацию. Среди 177 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом большинство имели 1 ИМ (81,9%), при этом 87 – перенесли ИМ в течение года до включения в исследование. Кроме того, у 19 больных в анамнезе присутствовала плановая реваскуляризация, выполненная в течение года до исследования.

Таблица 3 – Анамнестические данные основного заболевания пациентов, включенных в исследование (n = 281)

Характеристика		Число пациентов, n (%)
Стабильная стенокардия		146 (52,0)
Перенесенный инфаркт миокарда	Всего инфарктов:	177 (63,0)
	1	145 (81,9)
	2	25 (14,1)
	3	7 (4,0)
Реваскуляризация миокарда	ЧКВ	131(46,2)
	АКШ	21 (7,5)

Лидерами среди сопутствующих заболеваний (Таблица 4) в изучаемой когорте больных ИБС явились артериальная гипертензия (АГ) и ХСН, треть пациентов имели фибрилляцию предсердий и почти четверть – сахарный диабет 2-го типа.

Таблица 4 – Сопутствующие заболевания пациентов изучаемой когорты (n = 281)

<i>Характеристика</i>	<i>Число пациентов, n (%)</i>
Артериальная гипертензия	257 (91,5)
Хроническая сердечная недостаточность	249 (88,6)
Фибрилляция предсердий	87 (31,0)
Сахарный диабет 2-го типа	67 (23,8)
Заболевания органов дыхания	29 (10,3)
Хроническая болезнь почек	51 (18,2)

Невзирая на наличие сопутствующей АГ у изучаемых пациентов, средние значения систолического и диастолического АД, измеренные на приеме врача, находились в диапазоне целевых значений: $132,2 \pm 18,6$ (медиана 130, IQR 120–140) мм рт. ст. и $77,9 \pm 9,6$ (медиана 80, IQR 70–80) мм рт. ст. соответственно.

Результаты лабораторных показателей, имеющих значение для прогноза основного заболевания, приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты лабораторных исследований пациентов, включенных в исследование (n = 281)

<i>Лабораторный показатель</i>	<i>Значение</i>
Глюкоза натощак, ммоль/л: M \pm SD; Me (IQR)	$6,5 \pm 2,5$; 5,7 (4,9–7,5)
HbA1c, %: M \pm SD; Me (IQR)	$6,9 \pm 1,2$; 6,7 (6,3–7,2)
ОХС, ммоль/л: M \pm SD; Me (IQR)	$4,7 \pm 1,4$; 4,3 (3,7–5,7)
ХС-ЛПНП, ммоль/л: M \pm SD; Me (IQR)	$2,5 \pm 1,0$; 2,2 (1,7–2,7)
ХС-ЛПОНП, ммоль/л: M \pm SD; Me (IQR)	$0,7 \pm 0,4$; 0,8 (0,4–0,9)
ХС-ЛПВП, ммоль/л: M \pm SD; Me (IQR)	$1,3 \pm 0,3$; 1,3 (1,1–1,5)
ТГ, ммоль/л: M \pm SD; Me (IQR)	$1,9 \pm 1,3$; 1,5 (1,1–2,3)

Согласно данным гликемического профиля, средние значения глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) были равны соответственно $6,5 \pm 2,5$ ммоль/л и $6,9 \pm 1,2\%$, превышая целевые значения.

Средние значения общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) превышали целевые значения для пациентов с очень

высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся пациенты с ишемической болезнью сердца, и составили $4,7 \pm 1,4$ ммоль/л и $2,5 \pm 1,0$ ммоль/л соответственно.

К сожалению, провести анализ поведенческих факторов риска ИБС (употребление алкоголя, уровень физической активности, характер питания) не удалось по причине отсутствия фиксации данной информации врачами в ЭМК, за исключением курения, которое было отмечено у 31 из 69 пациентов с установленным статусом курения.

3.2. Анализ фармакологического лечения стабильной ишемической болезни сердца в изучаемой выборке пациентов

Анализ фармакотерапии был проведен с учетом актуальных на момент исследования клинических рекомендаций (КР) Минздрава РФ по лечению стабильной ИБС от 2016 г. Оценивались частота назначения и дозы антиишемических препаратов 1-й и 2-й линий, а также препаратов, применяемых для предупреждения сердечно-сосудистых событий (Таблица 6).

Таблица 6 – Профиль фармакотерапии ИБС в изучаемой выборке пациентов (n = 281)

Фармакологическая группа		n	%
Антиангинальные ЛС 1-й линии	БАБ	223	79,4
	АК-НДП	122	43,4
	АК-ДП	7	2,5
Антиангинальные ЛС 2-й линии	Пролонгированные нитраты	18	6,4
	Триметазидин	62	73,8
	Ивабрадин	15	17,9
	Молсидомин	11	13,1
	Никорандил	1	1,2
ЛС, влияющие на гемостаз	Антиагреганты	211	75,1
	Антикоагулянты	87	31,0
Гиполипидемические ЛП	Статины	247	88,0
	Статины + Эзетимиб	10	3,6
Ингибиторы РААС	И-АПФ	130	46,3
	БРА	115	40,9

Далее последовательно рассмотрены профили антиангинальной и улучшающей прогноз фармакотерапии.

3.2.1. Антиангинальная фармакотерапия

В первую очередь была проанализирована структура назначений антиишемических препаратов 1-й линии (Рисунок 3). В изучаемой выборке данная терапия была рекомендована 260 пациентам (92,5%).

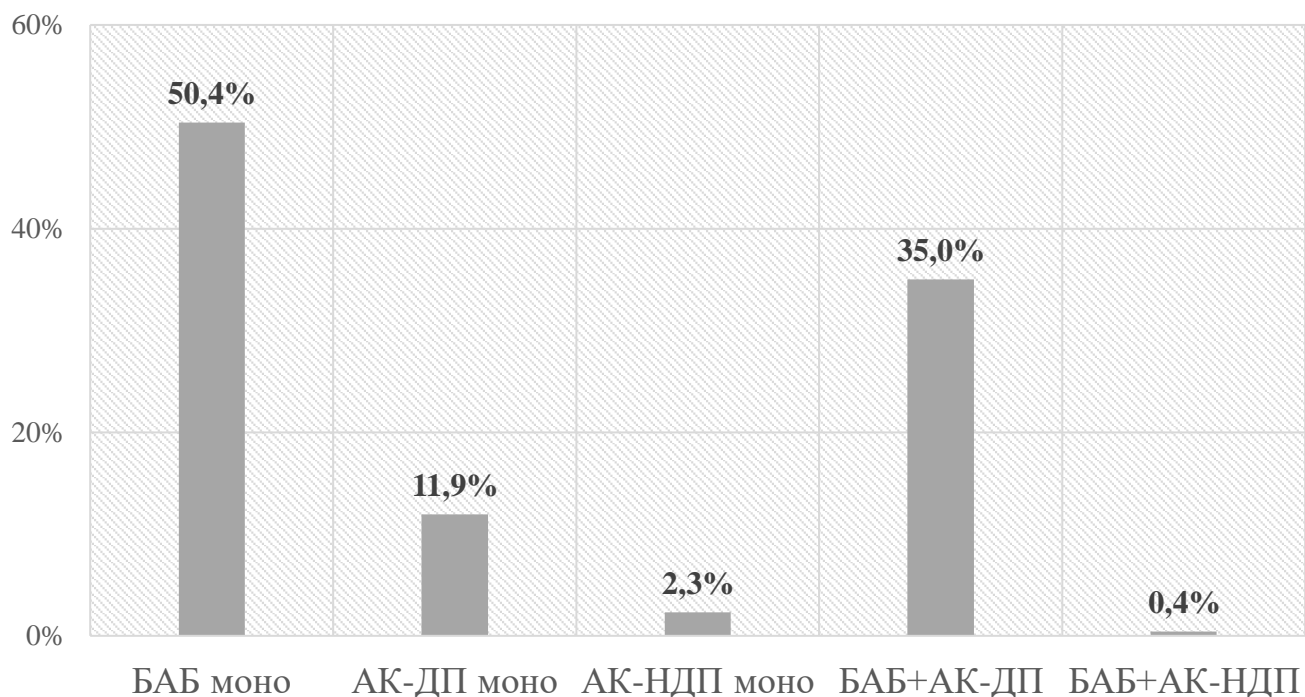


Рисунок 3 – Структура назначений антиангинальных препаратов 1-й линии пациентам со стабильной ИБС (n = 260)

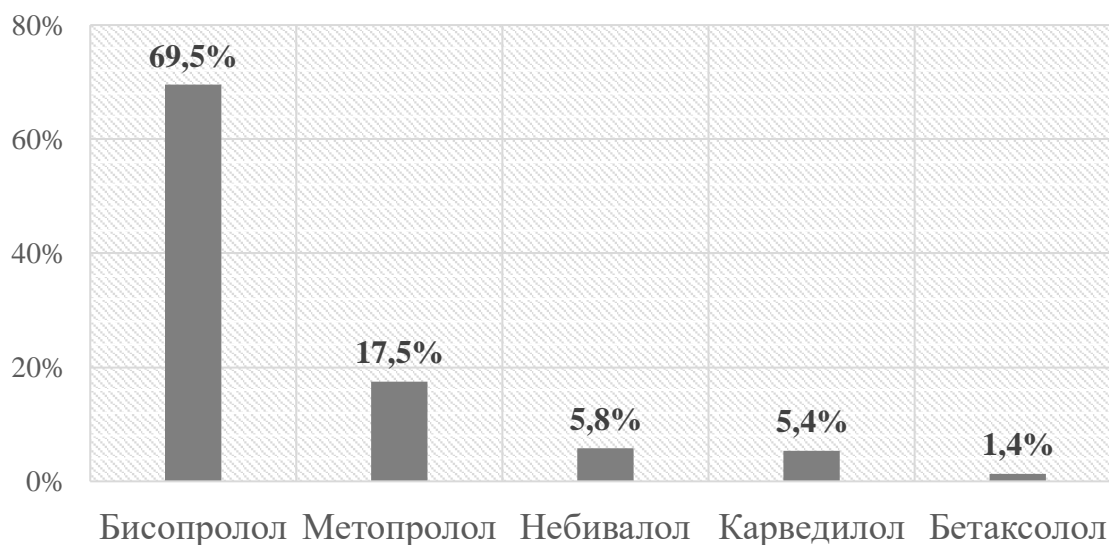


Рисунок 4 – Структура фармакотерапии БАБ у пациентов со стабильной ИБС (n = 223)

Среди пациентов, получавших антиангинальные препараты 1-й линии, в более половине случаев (64,6%) был назначен один препарат – в основном из группы БАБ (n = 131). Монотерапия АК-ДП была рекомендована 31 пациенту, АК-НДП – 6. Комбинация БАБ и АК-ДП была назначена 91 пациенту. Стоит отметить, что 1 человеку нерационально были назначены БАБ вместе с АК-НДП.

Наиболее часто назначаемым БАБ был бисопролол, его рекомендовали около 70% пациентов. Такие препараты, как карведилол (5,4%), метопролол (17,5%), небивалол (5,8%) и бетаксоллол (1,4%) назначались врачами значительно реже.

Также внимание уделялось суточным дозам БАБ, которые назначались пациентам. Лидер назначений бисопролол рекомендовался наиболее часто в суточных дозах 2,5 мг и 5 мг (соответственно 36,8% и 37,4% пациентов), дозировка 10 мг встречалась в 3,2% назначений (Таблица 7). В комбинации с АК-ДП (чаще с амлодипином) бисопролол был назначен 59 пациентам (Таблица 8) преимущественно в дозе 5 мг (45,8%).

Таблица 7 – Структура доз бисопролола в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 142)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
1,25	21	13,6
2,5	57	36,8
3,75	1	0,7
5	58	37,4
10	5	3,2

Таблица 8 – Структура доз бисопролола в комбинации с АК-ДП в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 59)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
1,25	6	10,2
2,5	16	27,1
5	27	45,8
7,5	3	5,1
10	7	11,9

Режим дозирования метопролола в исследуемой выборке представлен в Таблице 9. Согласно полученным данным, препарат чаще всего назначался в минимальных и средних терапевтических дозах.

Таблица 9 – Структура доз метопролола в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 39)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
18,75	1	2,6
25	6	15,4
37,5	3	7,7
50	7	18,0
75	4	10,3

Среди препаратов группы АК чаще назначались препараты дигидропиридинового ряда (94,6%; n = 122) в сравнении с препаратами недигидропиридинового ряда (5,4%; n = 7), 6 пациентов принимали верапамил и всего 1 пациент – дилтиазем.

Самым часто назначаем препаратом из группы антагонистов кальция был амлодипин (Рисунок 5), его принимали более 70% пациентов (73,0%; n = 89).

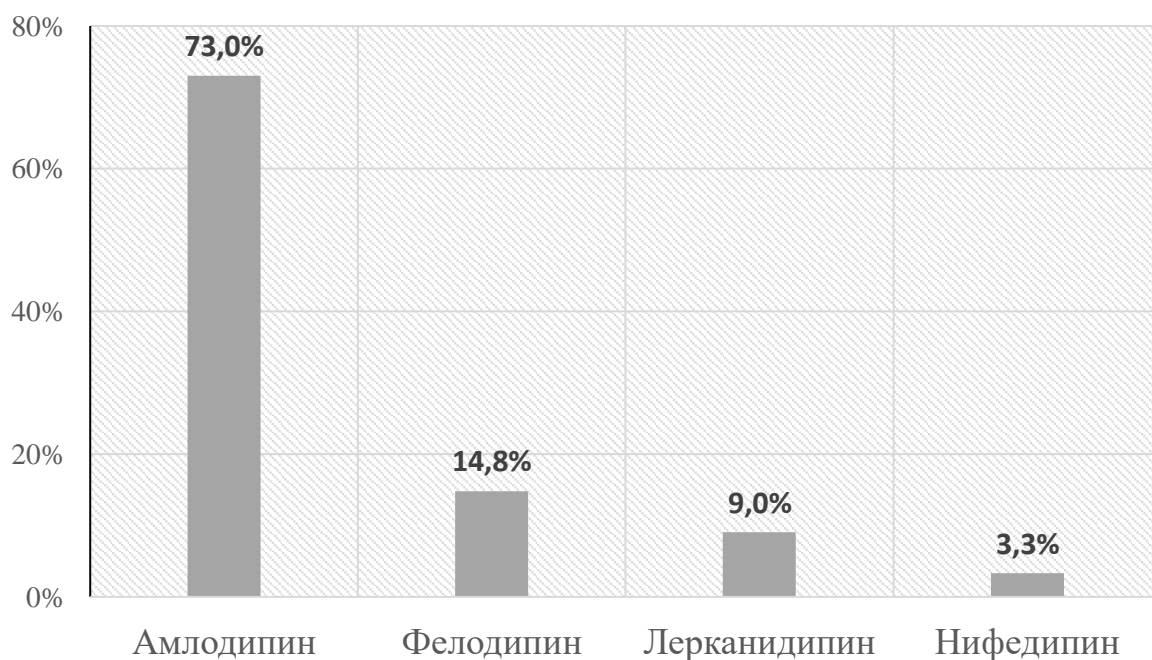


Рисунок 5 – Структура фармакотерапии АК дигидропиридинового ряда у пациентов со стабильной ИБС (n = 122)

Реже всего из данной группы (АК-ДГП) назначался нифедипин (3,3%; n = 4), который выписывался без указания лекарственной формы. Режим дозирования самого часто назначаемого представителя АК-ДП – амлодипин – представлен в Таблице 10. Согласно полученным данным, больше половины пациентов (почти 60%) со стабильной ИБС, которым был назначен амлодипин в качестве антиангинальной терапии, получали его среднюю терапевтическую дозу, составляющую 5 мг. Лишь 2 пациента получали данный препарат в дозе (15 мг), превышающей максимально допустимую.

Таблица 10 – Структура доз амлодипина в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 89)

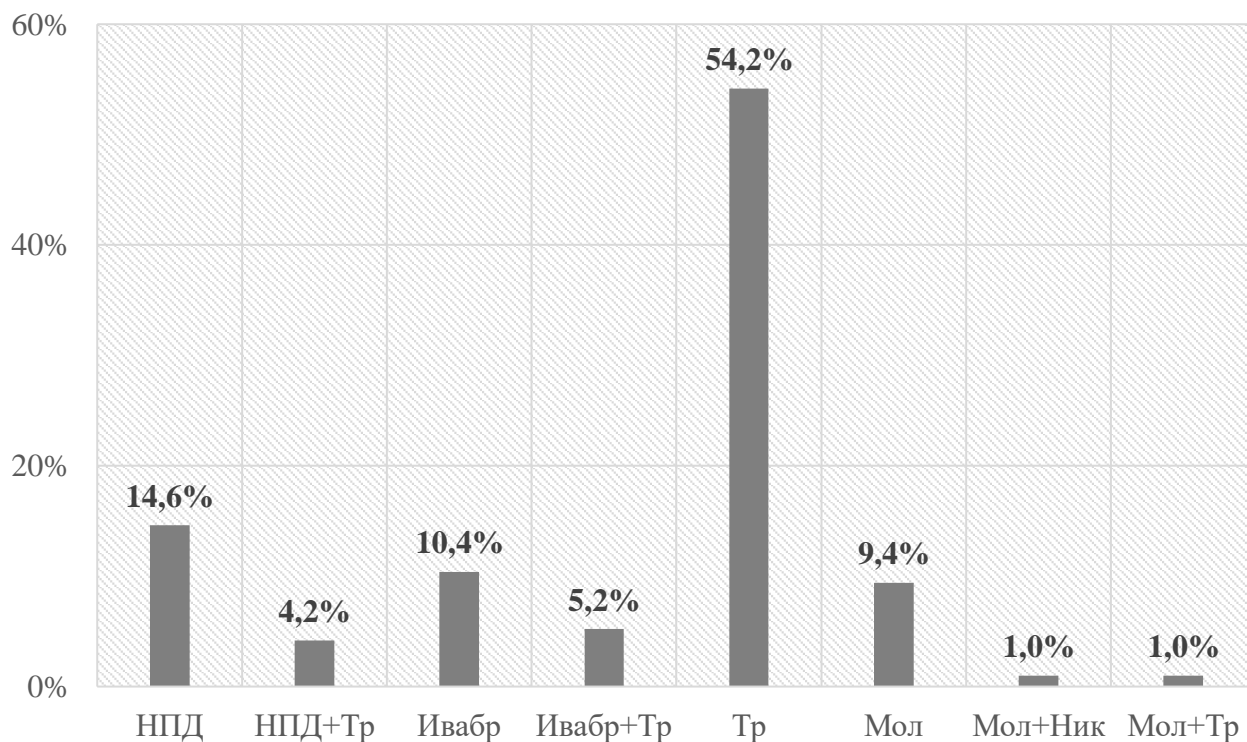
Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
2,5	10	11,2
5	53	59,6
10	24	27,0
15	2	2,2

В некоторых клинических случаях (18 пациентов) врачи отдавали предпочтение фелодипину (например, при выраженном отеке лодыжек на фоне применения амлодипина), который назначался в средней терапевтической дозе половине пациентов (50%) (Таблица 11).

Таблица 11 – Структура доз фелодипина в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 18)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
2,5	7	38,9
5	9	50,0
10	2	11,1

В качестве антиангинальной монотерапии при лечении больных с ИБС препараты 2-й линии не назначались ни одному пациенту. В комбинации с представителями 1-й линии антиишемических ЛС препараты 2-го ряда были рекомендованы 96 пациентам (Рисунок 6).



Примечание – НПД – нитраты пролонгированного действия; Тр – триметазидин; Ивабр – ивабрадин; Мол – молсидомин; Ник – никорандил

Рисунок 6 – Структура назначения антиангинальных препаратов 2-й линии пациентам со стабильной ИБС (n = 96)

При этом врачи большее предпочтение отдавали триметазидину, который был назначен 62 пациентам. Стоит отметить, что 10 человек принимали триметазидин в комбинации с другими антиангинальными препаратами 2-й линии: 4 пациента – с нитратами пролонгированного действия (НПД), 5 человек – с ивабрадином и 1 – с молсидомином.

Пролонгированные нитраты были назначены 18 пациентам, т.е. 6,4% от общей выборки. В качестве пролонгированного нитрата чаще назначался изосорбида динитрат (n = 14), изосорбида моонитрат был рекомендован 4 пациентам.

Молсидомин, который является альтернативой пролонгированным нитратам при невозможности их применения, был рекомендован 10 пациентам (9,4%), 1 из которых принимал молсидомин совместно с никорандилом.

Представитель группы ингибиторов If-каналов – ивабрадин – был рекомендован 15 пациентам, при этом, как уже отмечалось выше, 5 человек принимали ивабрадин совместно с триметазидином (Рисунок 6).

3.2.2. Фармакотерапия, влияющая на прогноз

Далее анализу была подвергнута фармакотерапия, направленная на снижение риска ССО. Так, в изучаемой выборке амбулаторных больных ИБС антитромботическая терапия была назначена 96,8% пациентов, гиполипидемическая – 87,9%, а ингибиторы РААС были рекомендованы в 87,2% случаев (Рисунок 7). Разумеется, БАБ также имеют важное значение для улучшения прогноза больных стабильной ИБС, однако, являясь препаратами 1-й линии для медикаментозной коррекции ангинозной составляющей, были рассмотрены в предыдущем разделе.

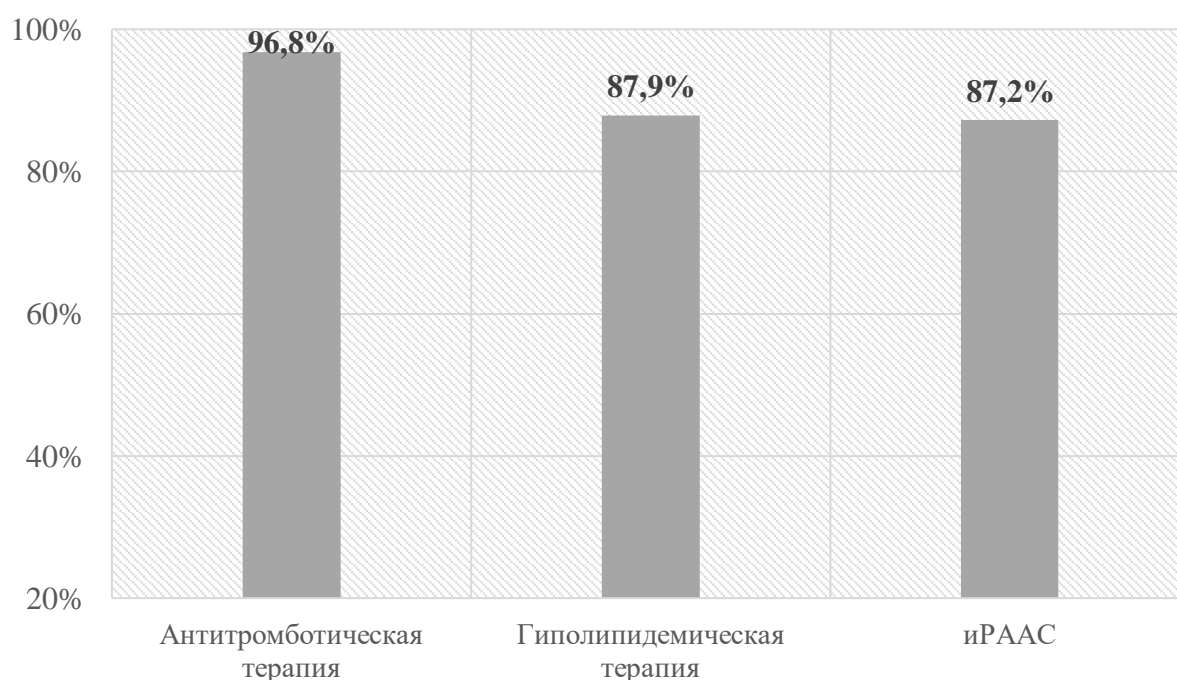


Рисунок 7 – Частота назначения препаратов для профилактики ССО пациентам со стабильной ИБС (n = 281)

Проведенный анализ антитромбоцитарной терапии, которая была рекомендована 211 больным, показал, что монотерапию получали 99 человек (46,9%). Основным препаратом в данном случае была ацетилсалициловая кислота (АСК), рекомендованная подавляющему числу пациентов (Рисунок 8). При этом ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов фигурировали в 21,2% назначений: клопидогрел в качестве монотерапии был рекомендован 20 пациентам, а тикагрелор – одному, что противоречит клиническим рекомендациям.

Двойная антиромбоцитарная терапия (Рисунок 9), которая показана пациентам в течение двенадцати месяцев после острого коронарного события и планового ЧКВ (длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от риска ССО и типа установленных стентов) была назначена 112 пациентам (39,9%). Наиболее распространенной комбинацией была АСК + клопидогрел (71,4%), а совместное назначение АСК + тикагрелор имело место у 28,6% больных.

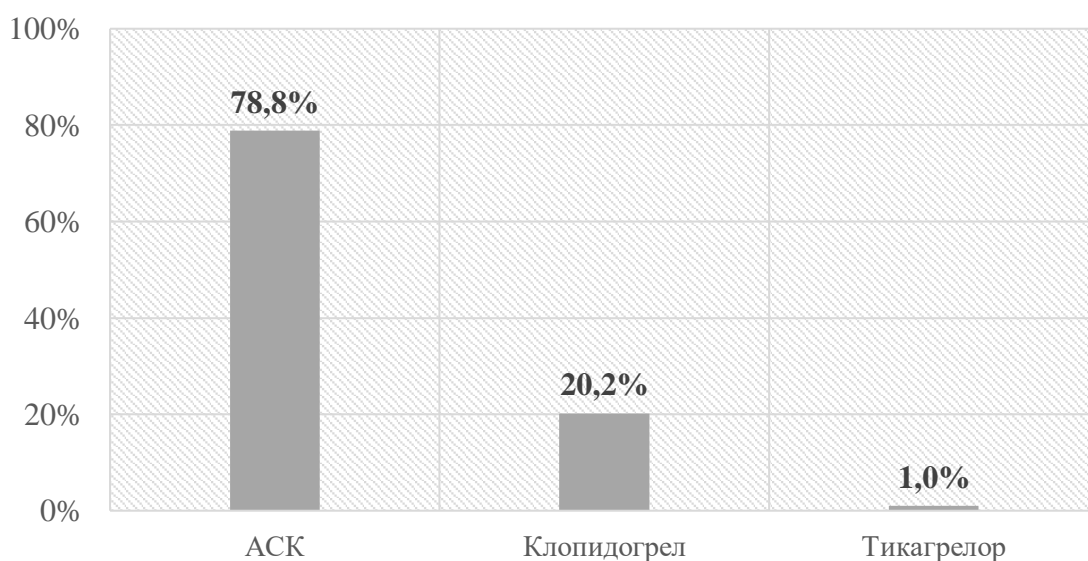


Рисунок 8 – Структура антиромбоцитарной монотерапии у пациентов со стабильной ИБС (n = 99)

Анализ режима дозирования АСК (Таблица 12) в качестве антиангинального препарата, показал, что почти все пациенты со стабильной ИБС (98,9%) получали АСК в дозах 75–100 мг. И только лишь 2 пациента получали АСК в дозе (150 мг).

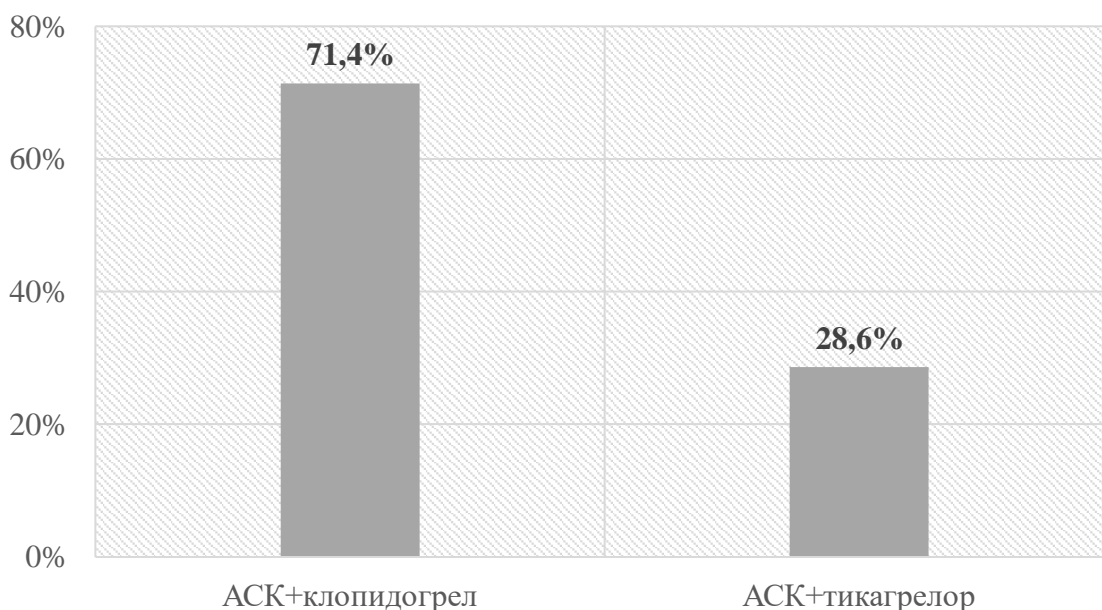


Рисунок 9 – Структура двойной антитромбоцитарной терапии у амбулаторных больных стабильной ИБС (n = 112)

Таблица 12 – Структура доз АСК в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 190)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
75	47	24,7
100	141	74,2
150	2	1,1

В качестве антитромбоцитарного препарата клопидогрел (35,6%; n = 100) назначался гораздо большему количеству пациентов по сравнению с тикагрелором (11,7%; n = 33). Клопидогрел всем пациентам был назначен в рекомендованной дозе 75 мг в сутки. Тикагрелор же был назначен 2 пациентам в дозах ниже рекомендованной (180 мг в сутки): один пациент – 90 мг, другой – 120 мг в сутки.

Особой группой в рамках профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной формой ИБС являются пациенты с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП), так как им показано применение антитромботических ЛС с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, включая инсульт.

Среди пациентов со стабильной ИБС более 35% (101 человек), включенных в исследование, имели сопутствующую ФП и, соответственно, нуждались в назначении антитромботической терапии.

Стоит отметить, что не всем пациентам из этой группы была назначены антикоагулянты. Так, у всех пациентов мужского пола с ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc было набрано ≥ 3 баллов, а у всех пациенток женского пола ≥ 2 баллов. При этом антикоагулянты были назначены только 87 пациентам.

Анализ структуры антикоагулянтной фармакотерапии у пациентов со стабильной ИБС и сопутствующей ФП показал, что большая часть назначений (62,1%) приходилась на прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), что соответствует КР по фармакотерапии пациентов стабильной ИБС и ФП. Наиболее часто назначаемым препаратом из ПОАК был ривароксабан (n = 35), дабигатран (n = 14) и апиксабан (n = 11) назначались реже (Рисунок 10).

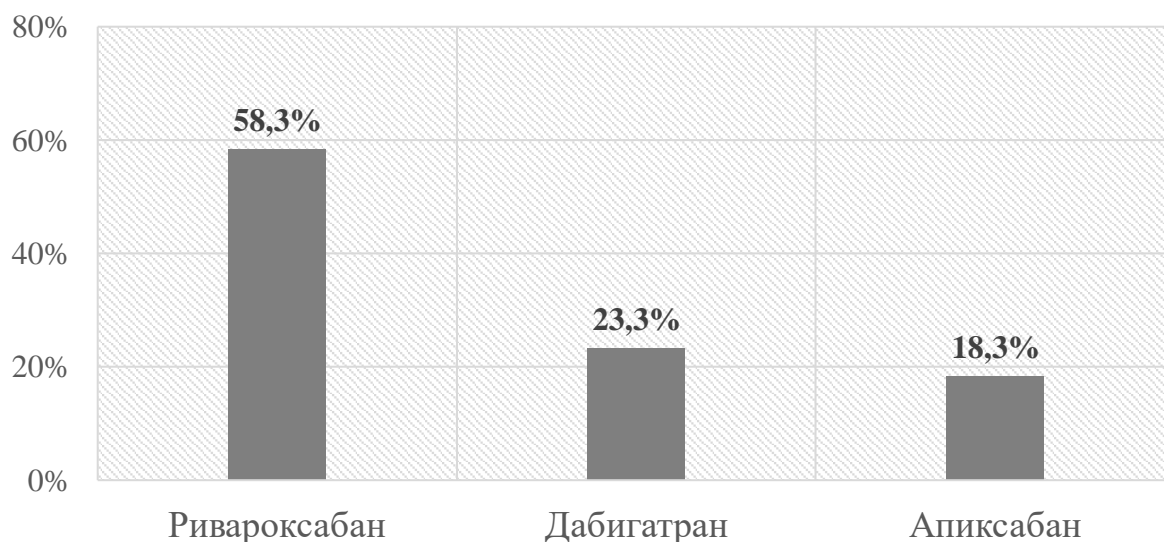


Рисунок 10 – Структура фармакотерапии ПОАК у амбулаторных больных стабильной ИБС (n = 60)

Непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) менее предпочтительны для антитромботической фармакотерапии пациентов с ИБС и сопутствующей ФП. Варфарин был назначен 27 пациентам (31,0%) с сопутствующей ФП.

Важным аспектом эффективной и безопасной антитромботической терапии больных ИБС и сопутствующей ФП является режим дозирования ПОАК (Таблицы 13–15) и варфарина (Таблица 16). Ривароксабан, согласно КР, пациентам с ИБС и ФП, должен быть назначен в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Больше половины таких больных в изучаемой выборке (54,3%), получали ривароксабан данной дозе (Таблица 13).

Таблица 13 – Структура доз ривароксабана в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 35)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
5	1	2,9
15	15	42,9
20	19	54,3

Для пациентов, у которых есть высокий риск кровотечения, преобладающий над риском тромбоза коронарных артерий и риском инсульта, суточная доза ривароксабана, согласно КР, должна быть снижена до 15 мг. В исследование было включено всего 9 пациентов с высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED, именно эти пациенты получали ривароксабан в дозе 15 мг в сутки, что соответствует КР. Остальные 6 пациентов получали ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки в связи с наличием ХБП (клиренс креатинина менее 50 мл/мин). Всего 1 пациент без сопутствующей ФП получал ривароксабан в суточной дозе 5 мг.

Дабигатран больным ИБС и ФП чаще (64,3%) назначался в дозе 300 мг в сутки. Из 5 пациентов, которым была рекомендована суточная доза 220 мг, 1 имел сопутствующую ХБП с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин, что требовало назначение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки.

Таблица 14 – Структура доз дабигатрана в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 14)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
220	5	64,3
300	9	35,7

Рекомендуемый режим дозирования апиксабана для пациентов с сохранной функцией почек составляет 5 мг 2 раза в сутки, таким образом рекомендуемая суточная доза равна 10 мг. Однако, среди пациентов со стабильной ИБС и ФП 5 пациентов из 6 (Таблица 15) принимали апиксабан в дозе 5 мг в сутки. Только у 1 пациента из 5, получавших апиксабан в суточной дозе 5 мг, была сопутствующая ХБП, требующая коррекции дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки.

Таблица 15 – Структура доз апиксабана в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 11)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
5	6	54,6
10	5	45,5

Антиромботическая фармакотерапия варфарином представляет собой достаточно сложную клиническую задачу, так как варфарин имеет узкий терапевтический диапазон, и, как следствие, при его назначении определенным группам больных (группам риска) следует соблюдать особую осторожность. Варфарин пациентам с ИБС и ФП могут быть назначены только в случае возможности поддержания уровня МНО в пределах TTR (target therapeutic range) > 70%. Оценка режима дозирования варфарина (Таблица 16) показала, что чаще варфарин назначался в дозе 2,5 мг и 5 мг в сутки.

Таблица 16 – Структура доз варфарина в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 27)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
2,5	12	44,5
3,125	1	3,7
3,75	2	7,4
4,375	2	7,4
5	5	18,5
5,625	2	7,4
7,5	2	7,4
10	1	3,7

Не менее важным аспектом фармакотерапии, направленной на профилактику ССО, является назначение гиполипидемической терапии (ГЛТ) пациентам со стабильной ИБС. Поскольку пациенты со стабильной ИБС относятся к группе пациентов с очень высоким риском ССО, всем им показано назначение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) в максимально переносимых дозах, необходимых

для достижения целевого уровня ХС-ЛПНП или снижения его уровня на 50% от исходного.

Стоит отметить, что в отдельных клинических ситуациях, например, в случае невозможности достижения целевых значений ХС-ЛПНП или снижения его уровня на 50% от исходного при использовании максимальных доз статинов, необходимо добавить эзетимиб. Также эзетимиб является препаратом выбора при непереносимости ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Среди пациентов, включенных в исследование, почти 88% получали ГЛТ статинами. Рассматривая структуру ГЛТ в изучаемой популяции (Рисунок 8), было выявлено, что наиболее часто назначаемым препаратом был аторвастатин (67,2%; n = 166). Только в единичных случаях назначался симвастатин (2,4%; n = 6). Двойная ГЛТ (статин + эзетимиб) применялась всего у 10 пациентов.

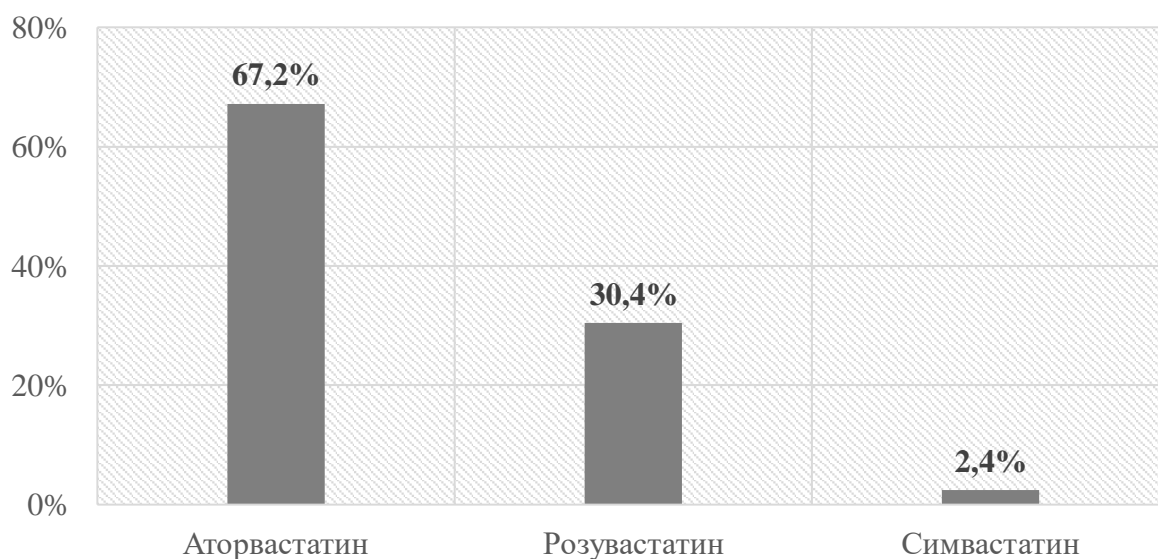


Рисунок 11 – Структура статинотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС (n = 88)

Дополнительно были оценены дозы, в которых назначался аторвастатин (Таблица 17) и розувастатин (Таблица 18). Согласно полученным данным, наиболее часто назначаемые дозы аторвастатина – 40 мг (48,2%) и 20 мг (40,4%) в сутки, розувастатина – 20 мг и 10 мг в сутки. Стоит отметить, что 3 пациента получали аторвастатин в дозе 30 мг

Таблица 17 – Структура доз аторвастатина в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 166)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
10	14	8,4
20	67	40,4
30	3	1,8
40	80	48,2
80	2	1,2

Таблица 18 – Структура доз розувастатина в исследуемой выборке пациентов со стабильной ИБС (n = 75)

Суточная доза (мг)	Частота назначения	
	n	%
5	2	2,7
10	30	40,0
20	39	52,0
40	4	5,3

Важным аспектом проводимой ГЛТ статинами является ее интенсивность, так как именно она влияет на эффективность терапии и прогноз пациента с ИБС. Анализ интенсивности статинотерапии согласно рекомендациям ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019 г. показал, что среди пациентов, включенных в исследование, большинство получало статинотерапию высокой (n = 125) и средней (n = 121) интенсивности (Рисунок 12), что соответствует КР. Стоит отметить, что всего 1 пациент получал статинотерапию низкой интенсивности (данному больному было 76 лет, что возможно являлось причиной снижения дозы).

При наличии сопутствующих заболеваний, которые могут существенно повлиять на прогноз больных стабильной ИБС (постинфарктный кардиосклероз, АГ, СД, ХСН), для профилактики ССО рекомендовано назначение иАПФ или АРА. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) были назначены подавляющему большинству пациентов (87,2%; n = 245). В этой группе незначительно чаще назначались иАПФ (46,3%; n = 130) по сравнению с сартанами (40,9%; n = 115).

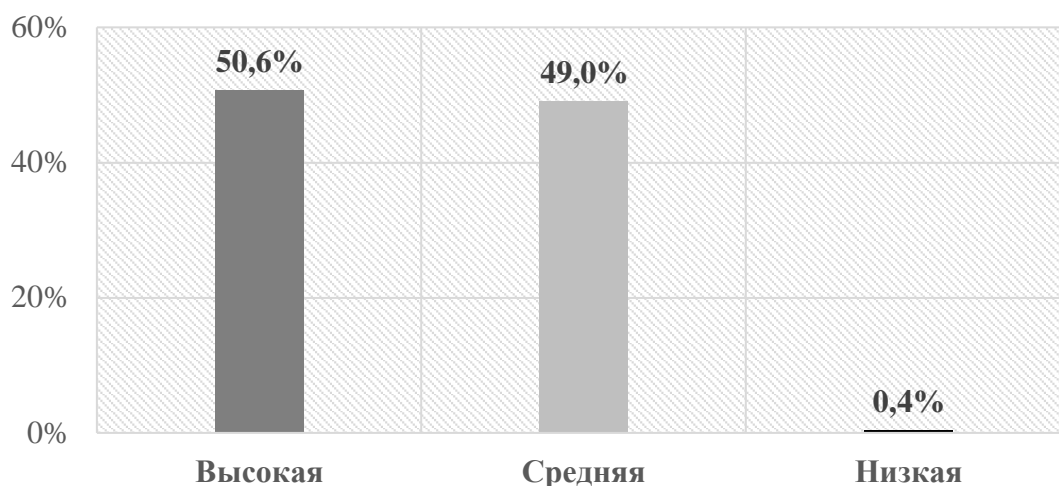


Рисунок 12 – Интенсивность статинотерапии у пациентов с ИБС (n = 247)

Изучение структуры фармакотерапии иАПФ (Рисунок 13) показало, что чаще всего врачи при выборе иАПФ отдавали предпочтение эналаприлу (39,2%) и периндоприлу (34,6%). Крайне редко назначались зофеноприл (2,3%), хинаприл (0,7%) и рамиприл (0,7%).

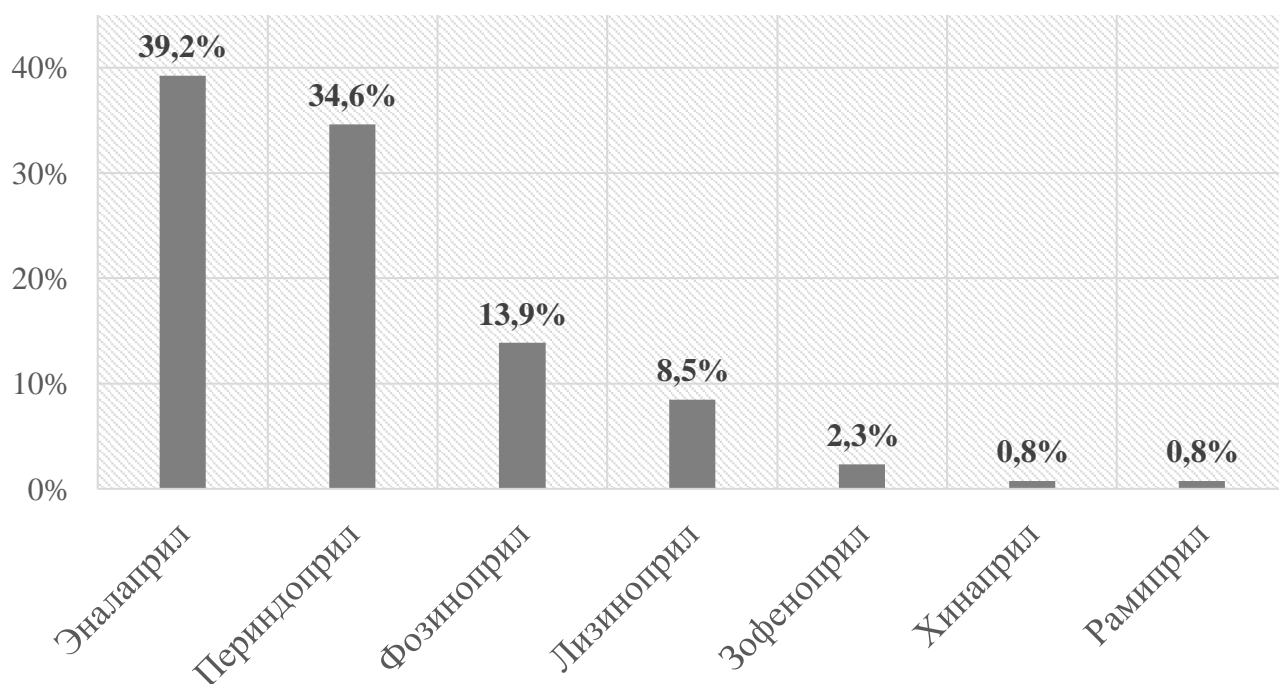


Рисунок 13 – Структура фармакотерапии иАПФ у пациентов со стабильной ИБС (n = 130)

Как уже отмечалось выше, сартаны назначались незначительно реже, чем иАПФ. Среди сартанов наиболее популярным препаратом в структуре назначений

(Рисунок 14) был лозартан (59,1%). Валсартан принимали в почти 3 раза меньше пациентов (20,0%). Другие представители данной группы назначались крайне редко.

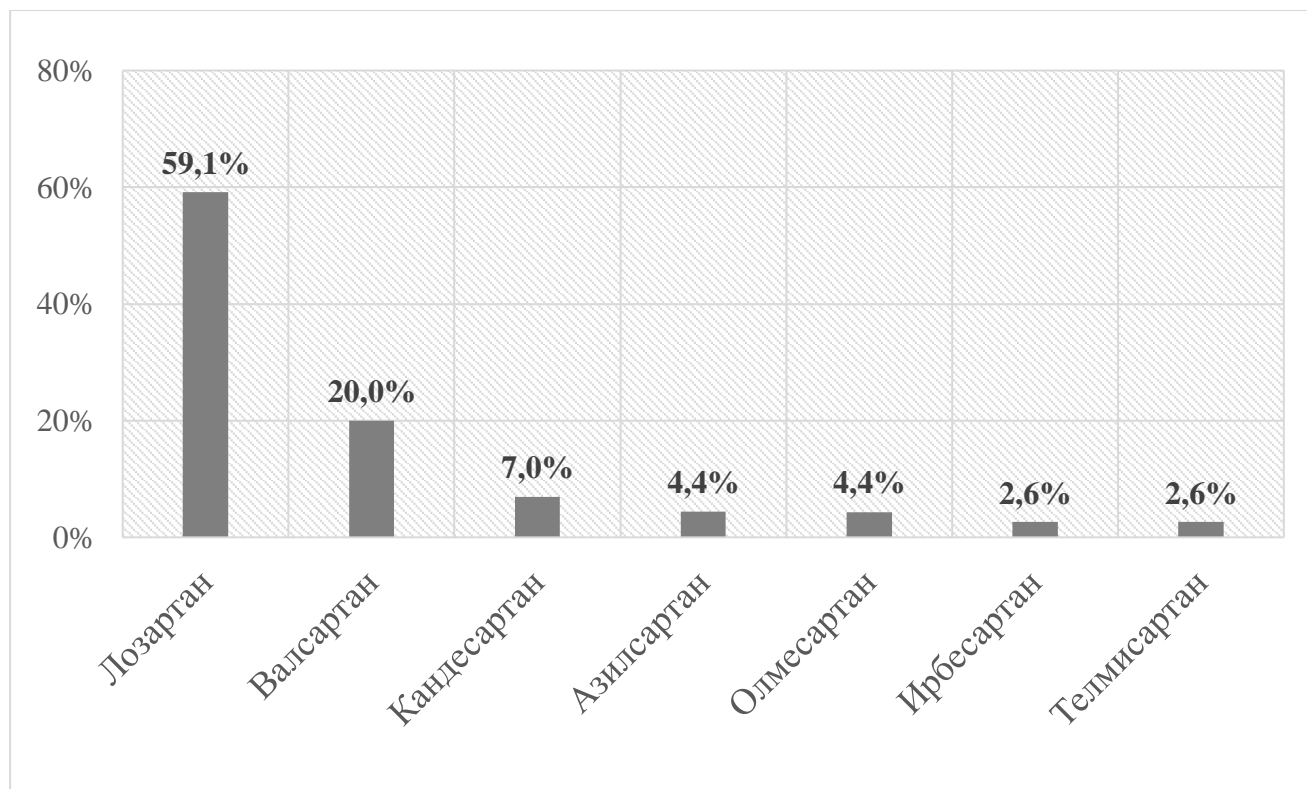


Рисунок 14 – Структура фармакотерапии сартанами пациентов со стабильной ИБС (n = 115)

Таким образом, в изучаемой выборке амбулаторных больных стабильной ИБС антитромботическая фармакотерапия назначена 96,8% пациентов, гиполипидемическая терапия – 87,9%, ингибиторы РААС – 87,2%, антиангинальная терапия 1-й линии (БАБ или АК) – 92,5%, что в целом демонстрирует достижение приемлемого уровня медикаментозного лечения.

Также, стоит отметить, что степень соответствия лекарственных назначений КР в части фармакологического лечения стабильной ИБС составила 75% согласно композитной оценке с помощью фармакотерапевтического индекса соответствия клиническим рекомендациям (ФИСКР), что можно признать удовлетворительным результатом с позиций международной практики.

В Таблицах 19 и 20 представлено детальное распределение больных ИБС изучаемой когорты по количеству набранных баллов по ФИСКР: от 1 до 4 для пациентов с ИМ в анамнезе и от 1 до 3 – без ИМ.

Таблица 19 – Композитная оценка степени соответствия лекарственных назначений клиническим рекомендациям с помощью ФИСКР у амбулаторных больных стабильной ИБС с ИМ в анамнезе (n = 178)

<i>Балл по ФИСКР</i>	<i>Число и доля пациентов</i>	
	n	%
1	0	0
2	5	2,8
3	34	19,1
4	139	78,1

Таблица 20 – Композитная оценка степени соответствия лекарственных назначений клиническим рекомендациям с помощью ФИСКР у амбулаторных больных стабильной ИБС без ИМ в анамнезе (n = 103)

<i>Балл по ФИСКР</i>	<i>Число и доля пациентов</i>	
	n	%
1	7	6,8
2	24	23,3
3	72	69,9

Интересно, что среди больных ИБС, перенесших ИМ, доля пациентов с лекарственными назначениями, полностью соответствовавшими основным положениям КР, была больше, чем среди больных с неотягощенным анамнезом по ИМ – 78,1% и 69,9% соответственно.

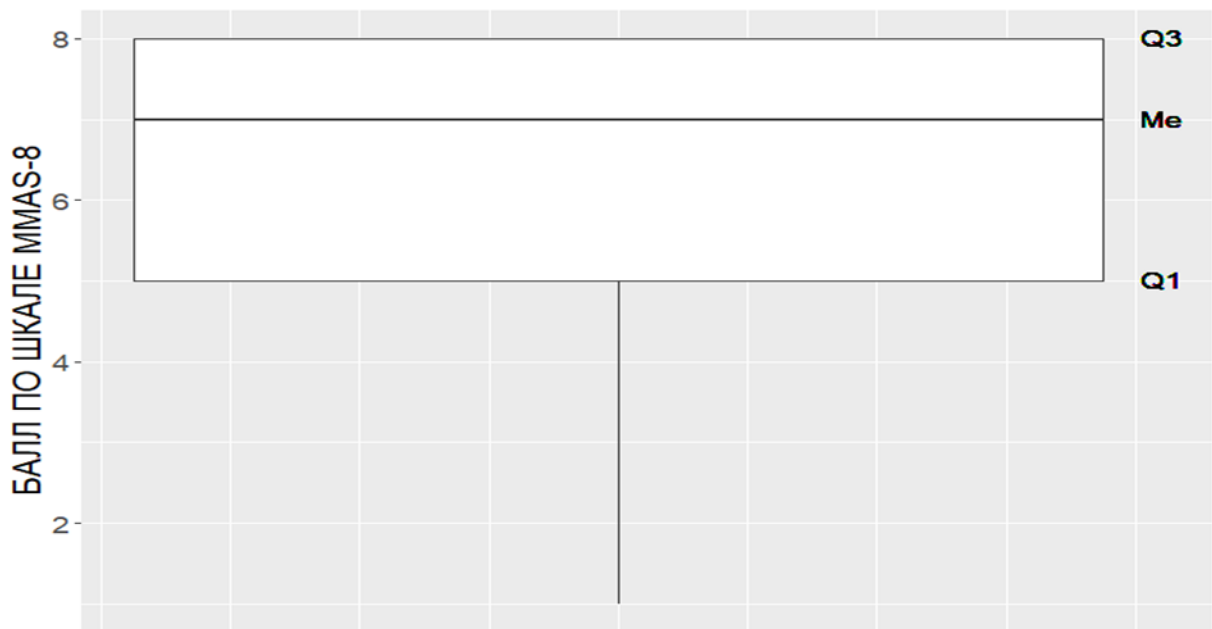
Глава 4. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НАЗНАЧЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА

4.1. Оценка приверженности пациентов назначенному фармакологическому лечению

Убедившись в том, что фармакологическое лечение больных изучаемой когорты осуществлялось в целом согласно КР, мы перешли к следующему этапу работы, который заключался в оценке приверженности наших пациентов назначенной фармакотерапии.

Оценка приверженности назначенной фармакотерапии стабильной ИБС среди пациентов, включенных в исследование, проводилась посредством валидизированного опросника – 8-вопросной шкалы Мориски–Грина.

В условиях поликлинического звена средний уровень приверженности фармакотерапии у пациентов с ИБС анализируемой выборки составил $6,5 \pm 1,7$ (медиана 7,0) балла по шкале Мориски (Рисунок 15).



Примечание – Me – медиана, Q1 – 1-й квартиль, Q3 – 3-й квартиль

Рисунок 15 – Приверженность пациентов со стабильной ИБС фармакотерапии согласно 8-вопросной шкале Мориски (n = 281)

Кроме того, согласно стандартной интерпретации результатов шкалы Мориски, все пациенты изучаемой выборки были охарактеризованы разной степенью приверженности фармакотерапии (Рисунок 16).

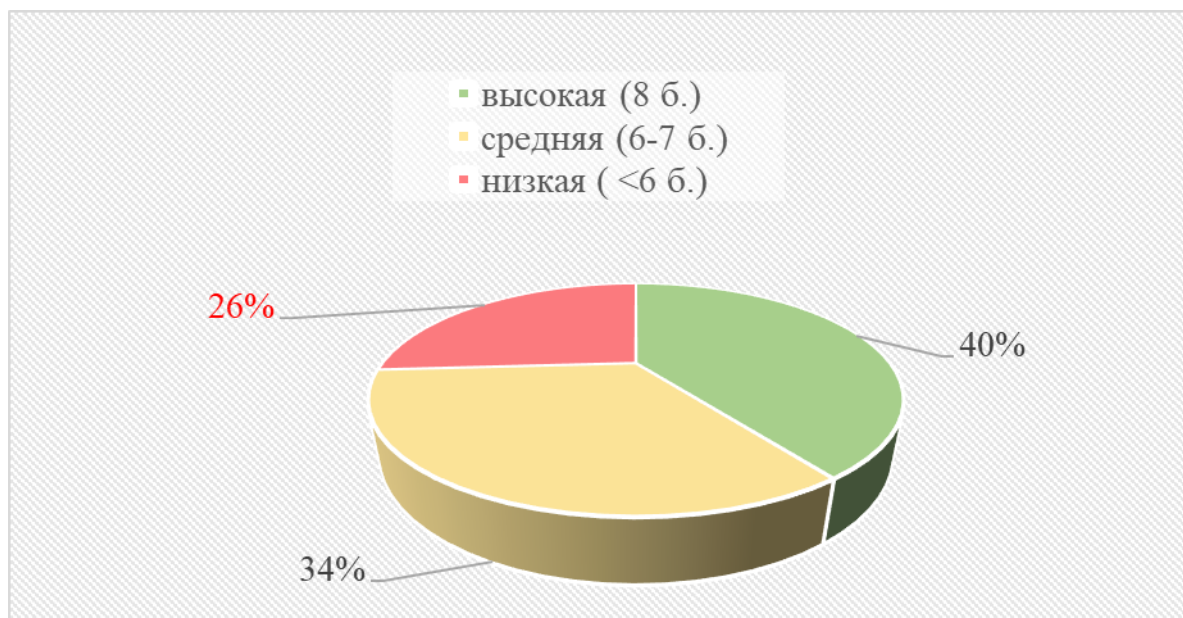


Рисунок 16 – Распределение степени приверженности пациентов со стабильной ИБС фармакотерапии согласно 8-вопросной шкале Мориски (n = 281)

Обращает на себя внимание тот факт, что более четверти больных ИБС были очень плохо привержены назначенному лечению, то есть имели низкую степень (менее 6 баллов).

Таким образом, существенная доля больных имела серьезное препятствие к получению полной терапевтической выгоды от назначенной им фармакотерапии.

4.2. Причины намеренной и ненамеренной неприверженности фармакотерапии пациентов со стабильной ИБС в рамках первичного звена оказания медицинской помощи

Далее нам представлялось интересным использовать все возможности опросника Мориски и провести более детальный анализ ответов на отдельные вопросы шкалы среди средне и низко приверженных пациентов со стабильной ИБС, что позволило выявить основные причины намеренной и ненамеренной неприверженности.

Основной причиной ненамеренной неприверженности пациентов являлась забывчивость. Согласно полученным результатам (Рисунок 17), почти половина

(48,9%) низко приверженных пациентов просто забывали принимать назначенные врачом препараты.

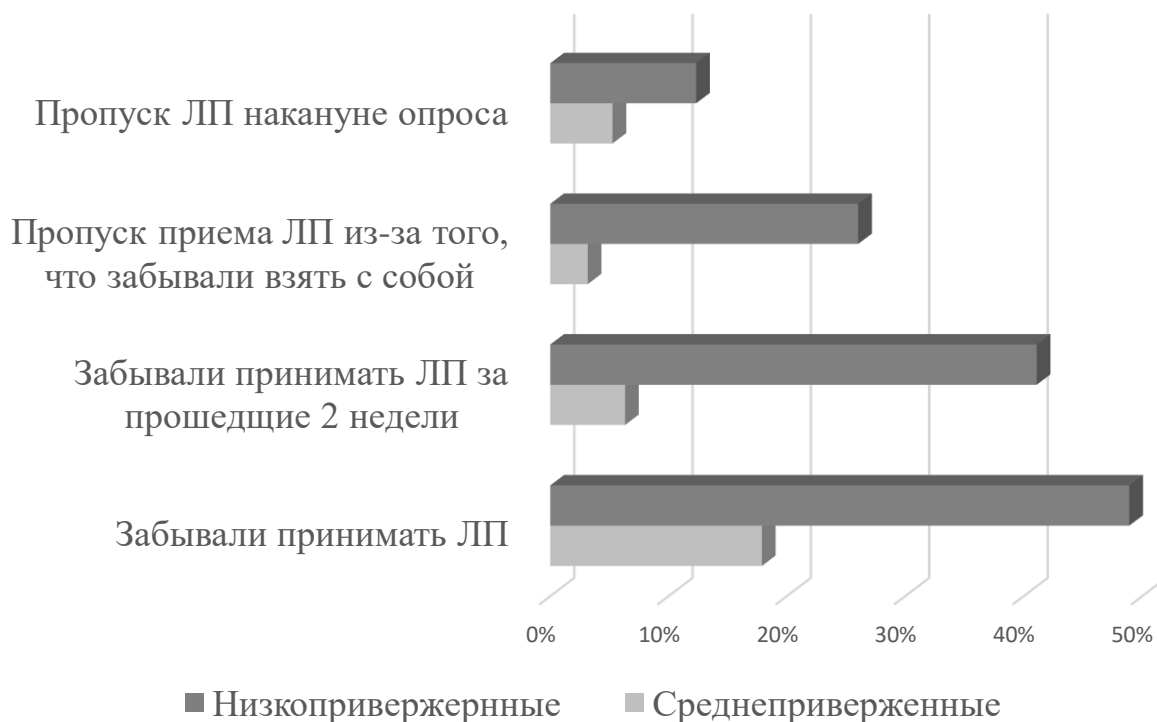


Рисунок 17 – Причины ненамеренной неприверженности среди амбулаторных пациентов со стабильной ИБС

Примечательно, что также примерно четверть больных с низкой степенью приверженности забывали брать с собой лекарства в поездки.

Наиболее интересны для изучения причины намеренной неприверженности пациентов с ИБС в амбулаторных условиях (Рисунок 18). Анализируя ответы на вопросы, направленные на выявление намеренной неприверженности, было установлено, что почти половина низко приверженных больных (48,9%) осознанно пропускала прием назначенных препаратов по причине ухудшения самочувствия на фоне проводимой фармакотерапии. Была выявлена и обратная ситуация, когда более 40% низко приверженных пациентов переставали принимать препараты на фоне улучшения самочувствия. Также более четверти низко приверженных субъектов были огорчены необходимостью строго соблюдать предписанную им схему лечения. Явление намеренной неприверженности пациентов назначенной фармакотерапии безусловно должно быть в поле зрения лечащего врача с самого первого

контакта с такими больными, и усилия по устранению этих барьеров с самого начала лечения будут способствовать повышению его результативности.

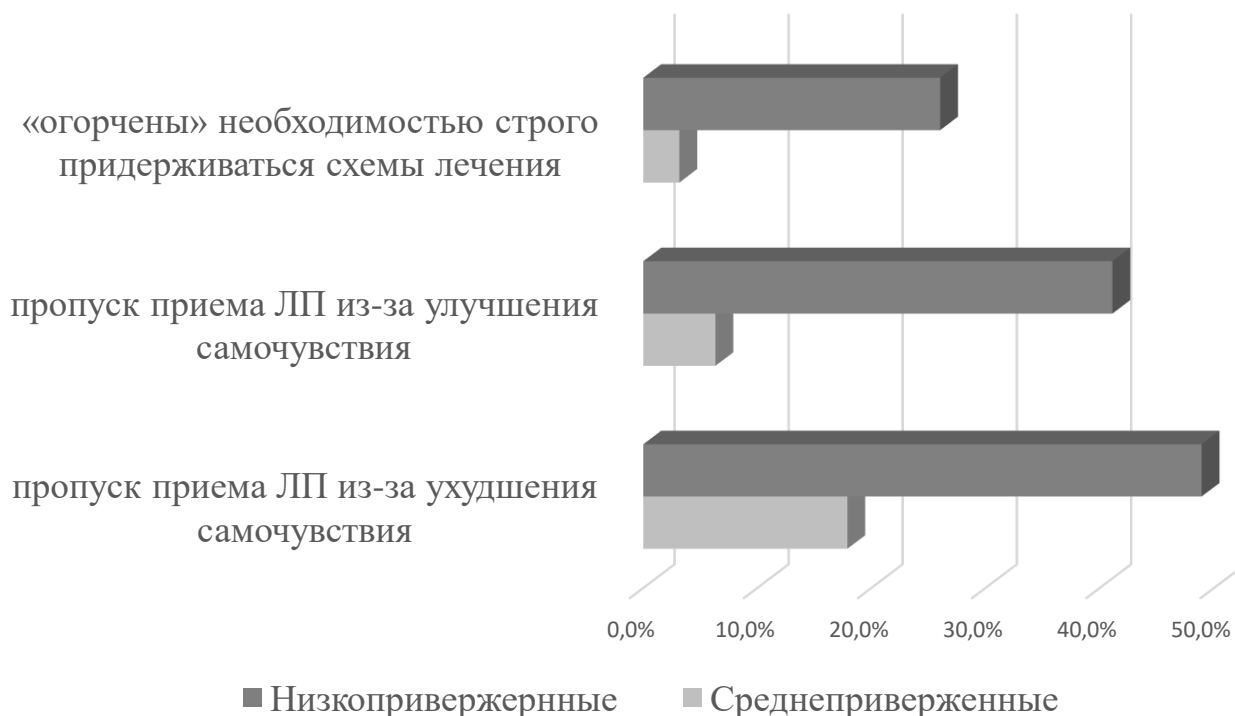


Рисунок 18 – Причины намеренной неприверженности фармакотерапии стабильной ИБС среди амбулаторных пациентов

Проведя оценку приверженности фармакотерапии, мы посчитали необходимым попытаться определить, какие факторы могут быть связаны с ее низкой степенью.

4.3. Анализ независимых предикторов, влияющих на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС

Для анализа независимых предикторов, способных влиять на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС, общая выборка пациентов была разделена на 2 подгруппы: высоко/средне приверженные больные ($n = 208$) и низко приверженные ($n = 73$). Как уже было указано в главе «Материалы и методы», мы применили дихотомическое распределение по степени приверженности фармакотерапии. Соответственно высокая и средняя приверженность (6 и более баллов по шкале Мориски) была совокупно охарактеризована как «удовлетворительная». При этом именно низкая степень приверженности вызывает

наибольшую тревогу и побуждает осуществлять поиск факторов, с помощью которых будет возможно выявлять наиболее уязвимых с точки зрения приверженности пациентов. Сравнение удовлетворительно приверженных пациентов с низко приверженными по демографическим и анамнестическим характеристикам выявило (Таблица 21), что данные группы больных отличались на уровне тенденции по гендерному составу и достоверно по наличию ИМ в анамнезе. По возрасту пациентов и другим анамнестическим данным достоверных различий между группами выявлено не было.

Таблица 21 – Сравнение удовлетворительно и низко приверженных пациентов по демографическим и анамнестическим характеристикам

<i>Характеристика</i>	<i>Удовлетворительно приверженные, n (%)</i>	<i>Низко приверженные, n (%)</i>	<i>P</i>
Мужской пол	76 (36,5)	37 (50,7)	0,096
Женский пол	132 (63,5)	36 (49,3)	0,096
Возраст (лет), M ± SD	70,2±9,3	68,8±9,9	0,272
Инфаркт миокарда в анамнезе	139 (66,8)	38 (52,1)	0,035
Стабильная стенокардия	108 (51,9)	38 (52,1)	0,867
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	113 (54,3)	31 (42,5)	0,180
Артериальная гипертензия	194 (93,3)	63 (86,3)	0,481
Хроническая сердечная недостаточность	185 (88,9)	64 (87,7)	0,800
Фибрилляция предсердий	60 (28,9)	27(37,0)	0,180
Сахарный диабет	54 (26,0)	13 (17,8)	0,269
Заболевания органов дыхания (ХОБЛ + БА)	20 (9,6)	9 (12,3)	0,597

Далее пациенты с разной степенью приверженности были подвергнуты сравнению по антропометрическим характеристикам (ИМТ), а также по результатам инструментальных и лабораторных исследований (Таблица 21). Выявлены статистически значимые различия уровня показателей ОХС и ХС-ЛПНП у удовлетворительно приверженных больных в сравнении с низко приверженными. Пациенты с удовлетворительной приверженностью имели более низкие значения данных показателей. Значения ИМТ, САД и ДАД у пациентов с разной степенью приверженности не имели значимых различий.

Таблица 22 – Сравнение удовлетворительно приверженных и низко приверженных пациентов по антропометрическим, инструментальным и лабораторным характеристикам

<i>Характеристика</i>	<i>Удовлетворительно приверженные, n (%)</i>	<i>Низко приверженные, n (%)</i>	<i>p</i>
ИМТ, М ± SD	29,5±9,4	29,2±4,5	0,628
САД, Ме (Q1; Q3)	130,0 (120,0; 140,0)	130,0 (120,0; 140,0)	0,599
ДАД, Ме (Q1; Q3)	80,0 (70,0; 80,0)	80,0 (70,0; 80,0)	0,117
ОХС, Ме (Q1; Q3)	4,1 (3,6; 5,4)	4,8 (4,0; 6,3)	0,010
ХС-ЛПНП, Ме (Q1; Q3)	2,1 (1,7; 2,6)	2,6 (2,0; 4,0)	0,019

Следующим шагом нашего анализа, направленного на поиск независимых предикторов, способных влиять на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС, стал однофакторный анализ методом логистической регрессии (Таблица 23).

Таблица 23 – Однофакторный анализ независимых предикторов, влияющих на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС

<i>Предикторы</i>		<i>ОШ</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>p</i>
Демография	Мужской пол	0,60	0,35–1,04	0,067
	Возраст	1,02	0,99–1,05	0,257
Социальные факторы	ОНЛС	1,74	1,02–3,00	0,044
Медицинский анамнез	Стабильная стенокардия	0,92	0,54–1,58	0,771
	ИМ в анамнезе	1,90	1,08–3,20	0,026
	ХСН	0,78	0,30–1,80	0,575
	АГ	1,50	0,58–3,52	0,393
	СД	1,44	0,76–2,88	0,279
	Фибрилляция предсердий	0,69	0,40–1,22	0,197
	Реваскуляризация	1,39	0,81–2,38	0,232
Врачебные назначения	ФИСКР	1,35	0,96–1,89	0,129
	Количество ЛП	1,00	0,80–1,25	0,982
	Фиксированные комбинации	2,62	0,87–11,34	0,129
	Антитромбоцитарная терапия	0,98	0,52–1,80	0,954
	ДАТ	1,01	0,59–1,75	0,979
	БАБ	0,99	0,50–1,89	0,982
	Гиполипидемическая терапия	0,86	0,35–1,92	0,729
	иРААС	1,51	0,69–3,15	0,284
	БКК	1,41	0,82–2,43	0,219
НОАК	0,70	0,40–1,32	0,259	
Лабораторные показатели	ОХС	0,7	0,53–0,92	0,011
	ХС-ЛПНП	0,6	0,35–0,85	0,008

Примечание – ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

По результатам однофакторного моделирования было установлено, что мужской пол ассоциирован (на уровне статистической тенденции – $p = 0,067$) с низкой приверженностью. Кроме того, у низко приверженных пациентов отмечались более высокие значения ОХС ($p = 0,011$) и ХС–ЛПНП ($p = 0,008$). Напротив, наличие у пациента ОНЛС ($p = 0,044$) или ИМ в анамнезе ($p = 0,026$) делало его более приверженным назначенной фармакотерапии.

Следующий этап регрессионного анализа был направлен на пошаговый поиск оптимальной многофакторной модели, описывающей с максимальной достоверностью взаимосвязь отдельных параметров с приверженностью пациента фармакотерапии.

По результатам было предложено 2 модели. Модель 1 (Таблица 24) включила 3 положительных предиктора приверженности (наличие у пациента ОНЛС, ИМ в анамнезе и прием им фиксированных комбинаций ЛС) и 1 отрицательный (мужской пол).

Таблица 24 – Многофакторный анализ независимых предикторов, влияющих на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС (модель 1)

<i>Параметр</i>	<i>ОШ</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>p</i>
Мужской пол	0,58	0,33–1,01	0,053
ОНЛС	1,60	0,92–2,81	0,098
ИМ в анамнезе	2,03	1,15–3,61	0,016
Фиксированные комбинации ЛС	3,23	1,02–14,41	0,073
<i>Примечание</i> – ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал			

Следует отметить, что высокой достоверностью ($p = 0,016$) обладал только фактор перенесенного ИМ.

При этом в модели 2 (Таблица 25) наряду с высокой достоверностью фактора ОНЛС (помимо наличия у пациента ИМ в анамнезе), было обнаружено довольно интересное взаимодействие двух зависимых переменных – мужской пол и наличие у больного ОНЛС.

Таблица 25 – Многофакторный анализ независимых предикторов, влияющих на приверженность амбулаторных больных стабильной ИБС фармакотерапии (модель 2)

<i>Параметр</i>	<i>ОШ</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>p</i>
Мужской пол	1,04	0,50–2,24	0,916
ОНЛС	2,95	1,38–6,57	0,007
ИМ в анамнезе	2,22	1,24–4,01	0,008
Фиксированные комбинации ЛС	3,23	1,02–14,38	0,074
<i>Мужской пол: ОНЛС</i>	<i>0,27</i>	<i>0,08–0,81</i>	<i>0,022</i>
<i>Примечание – ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал</i>			

Другими словами, именно мужчины, получающие ЛП по ОНЛС, имели низкую степень приверженности фармакотерапии, несмотря на тот факт, что в общей выборке пациентов наличие ОНЛС, наоборот, повышало шансы на более высокую приверженность.

Таким образом, по результатам многофакторного анализа в качестве независимых предикторов, влияющих на приверженность, были выявлены наличие ИМ в анамнезе, наличие ОНЛС и прием фиксированных комбинаций (на уровне статистической тенденции), а также мужской пол для пациентов с ОНЛС.

Глава 5. ВЛИЯНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ СТАБИЛЬНОЙ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С учетом выявленной нами высокой распространенности низких значений приверженности в изучаемой выборке пациентов представлялось крайне важным оценить «протективный» эффект удовлетворительной приверженности, особенно с учетом полученных нами данных о вполне приемлемой степени соответствия назначаемого таким больным фармакологического лечения актуальным клиническим рекомендациям.

Соответственно завершающим этапом нашей работы стала попытка проанализировать взаимосвязь приверженности фармакотерапии с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у амбулаторных больных стабильной ИБС за 24-месячный период наблюдения.

Следует напомнить, что в качестве основной конечной точки для такого анализа нами была введено понятие комбинированного сердечно-сосудистого события (КССС) Следующие индивидуальные компоненты вошли в нашу композитную конечную точку: смерть по любой причине, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда, острая сердечная недостаточность или декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

При этом по аналогии с описанным выше факторным анализом приверженности, мы использовали дихотомическое распределение по степени приверженности: удовлетворительная (высокая и средняя) и низкая.

5.1. Оценка кумулятивной вероятности наступления основных сердечно-сосудистых событий у больных стабильной ишемической болезнью сердца с разной степенью приверженности за 24-месячный период наблюдения

В качестве первого шага был проведен анализ периода времени до наступления конечной точки (КССС) методом Каплана – Мейера. В общей сложности КССС было зарегистрировано у 115 больных выборки (40,9%). Показательна относительная частота КССС в группах пациентов с различной степенью приверженности за

2-летний период наблюдения: среди низко приверженных больных ИБС она составила 46,6%, в то время как у больных с удовлетворительной приверженностью частота наступления КССС оказалась ниже – 38,9% (Рисунок 19).

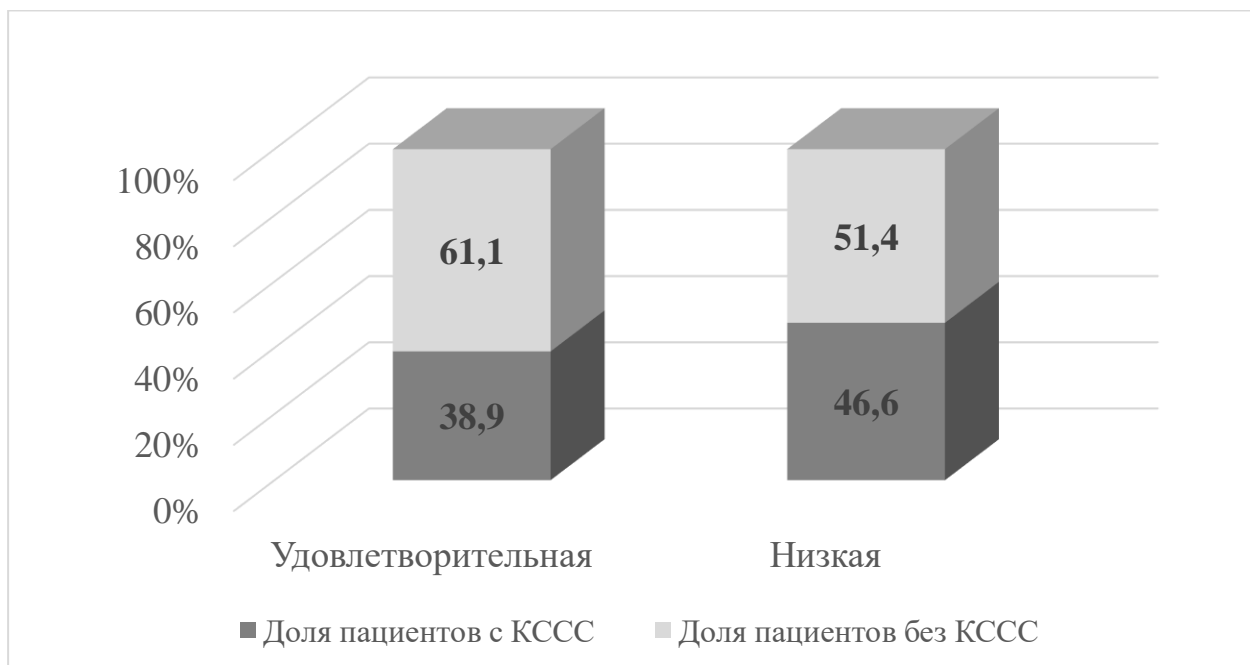


Рисунок 19 – Частота наступления КССС в группах амбулаторных больных стабильной ИБС с удовлетворительной ($n = 208$) и низкой ($n = 73$) степенями приверженности за период наблюдения

Распределение отдельных событий, которые являлись компонентами КССС, по группам пациентов с разной степенью приверженности представлено в Таблице 26.

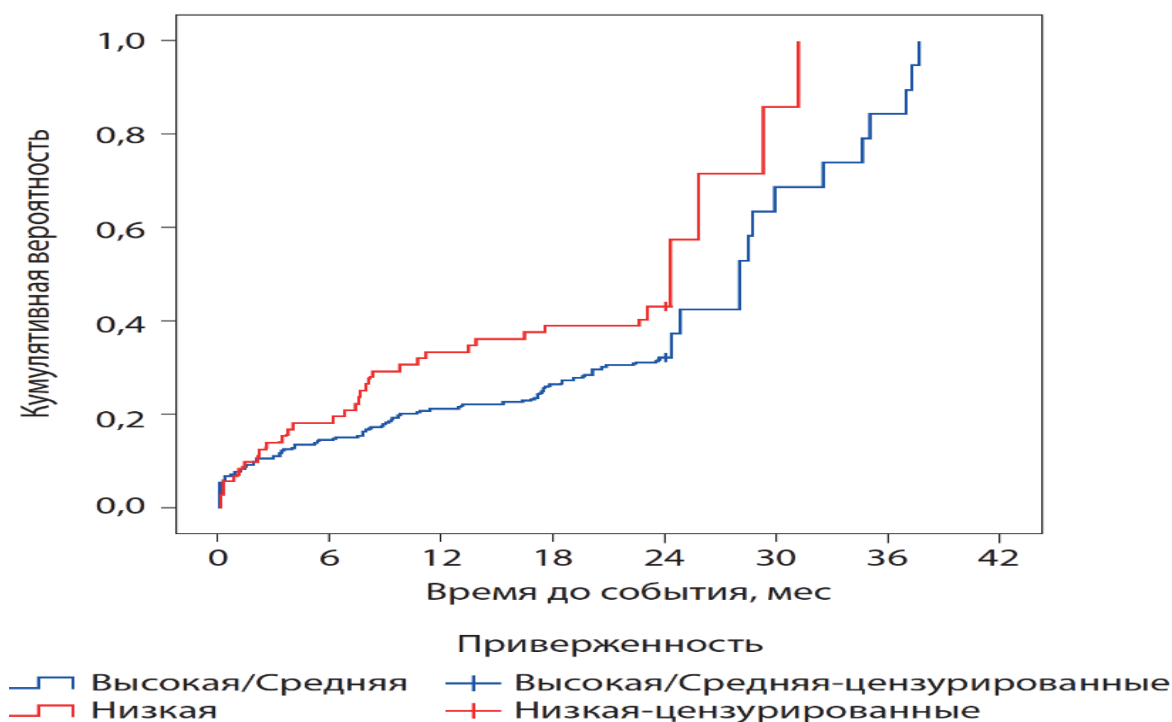
Таблица 26 – Структура КССС, возникших в группах пациентов с разной степенью приверженности

<i>Зарегистрированное событие</i>	<i>Всего в общей выборке ($n = 115$)</i>	<i>Группа удовлетворительной приверженности ($n = 81$)</i>	<i>Группа низкой приверженности ($n = 34$)</i>
Смерть по любой причине, n (%)	13 (11,3)	9 (11,1)	4 (11,7)
Острый инфаркт миокарда, n (%)	13 (11,3)	8 (9,9)	5 (14,7)
Нестабильная стенокардия, n (%)	61 (53,0)	47 (58,0)	14 (41,2)
Реваскуляризация миокарда (ЧКВ + АКШ), n (%)	18 (15,7) (15 + 3)	10 (12,3) (8 + 2)	8 (23,5) (7 + 1)
Острая СН, n (%)	1 (0,9)	1 (1,2)	0 (0,0)
Декомпенсация ХСН	9 (7,8)	6 (7,4)	3 (8,8)

Наиболее частыми событиями стали нестабильная стенокардия (53,0%) и ре-васкуляризация миокарда (15,7%). Инфаркт миокарда и смерть в структуре КССС заняли равные позиции – по 11,3%, а декомпенсация ХСН составила 7,8%.

Что касается ключевой переменной интереса анализа «выживаемости», то время до наступления события было меньше в группе пациентов с низкой степенью приверженности по сравнению с больными, имевшими удовлетворительную степень – медиана 24,2 (IQR 7,5–29,2) месяца против медианы 27,9 (IQR 17,4–34,5) месяцев.

Таким образом, на основании полученных хронологических данных КССС были построены кривые выживаемости Каплана–Мейера для оценки кумулятивной вероятности («скорости») возникновения комбинированного события в зависимости от дихотомического распределения по степени приверженности больных ИБС фармакотерапии (Рисунок 20).



Примечание – $p = 0,032$ (лог-ранг тест)

Рисунок 20 – Кривые Каплана – Мейера для показателя «время до КССС» в зависимости от степени приверженности пациентов (дихотомическое распределение)

Вероятность наступления КССС оказалась выше в группе низко приверженных пациентов в сравнении группой больных с удовлетворительной (высокая +

средняя) приверженностью. В частности, наибольшая разница между данными группами наблюдалась в периоде наблюдения с 8-го по 24-й месяц.

Как уже упоминалось в главе «Материалы и методы», изучаемая нами выборка больных была достаточно неоднородной с точки зрения анамнеза перенесенных ранее основных («больших») ССС, что, могло влиять в той или иной степени на дальнейший прогноз. Соответственно в качестве ковариаты была введена дополнительная характеристика пациентов изучаемой выборки, отражающая разную степень риска возникновения неблагоприятных событий позиций анамнестических данных. Для этого общая группа больных ИБС была разделена на три подгруппы (Таблица 27) на основании данных анамнеза по событиям из числа компонентов КССС. Подгруппа 1 включала пациентов с событием в течение 1-го года до включения в исследование, подгруппа 2 – с событием более 1-го года до включения, подгруппа 3 – событий в анамнезе не было. При этом группы больных с разной степенью приверженности оказались сопоставимы по анамнезу ССС (Таблица 28).

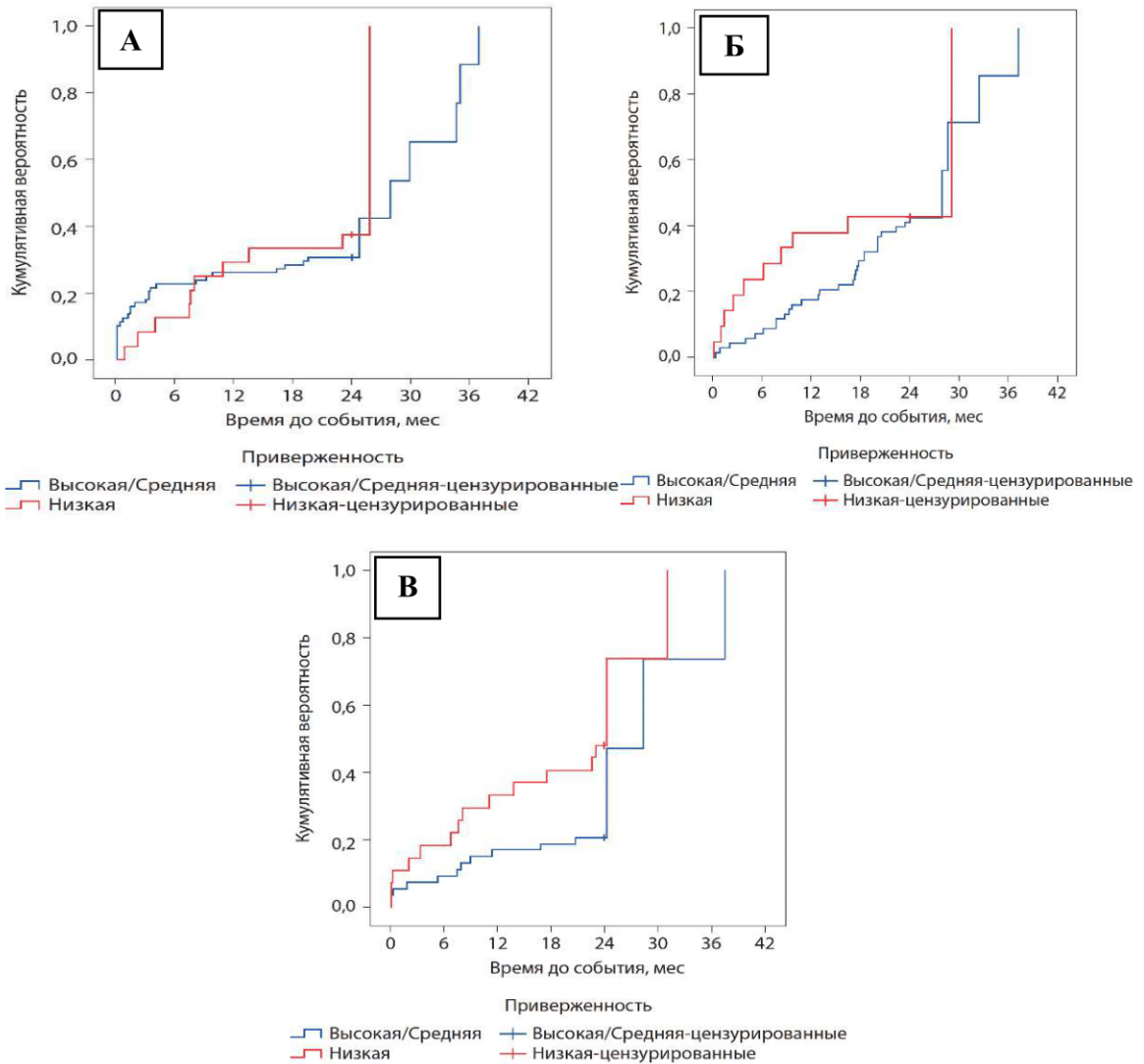
Таблица 27 – Распределение больных стабильной ИБС изучаемой выборки по подгруппам с учетом анамнестических данных по сердечно-сосудистым событиям

<i>Подгруппа пациентов</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Подгруппа 1 (ССС в анамнезе в течение 1 года)	112	39,9
Подгруппа 2 (ССС в анамнезе более 1 года)	89	31,7
Подгруппа 3 (ССС в анамнезе отсутствуют)	80	28,5
Всего	281	100,0

Таблица 28 – Распределение пациентов подгрупп 1, 2, 3 среди больных с разной степенью приверженности

<i>Подгруппа анамнеза по ССС</i>	<i>Удовлетворительная приверженность (n=208)</i>	<i>Низкая приверженность (n=73)</i>	<i>P</i>
Подгруппа 1, n (%)	89 (42,8)	23 (31,5)	0,105
Подгруппа 2, n (%)	68 (32,7)	21 (28,8)	
Подгруппа 3, n (%)	51 (24,5)	29 (39,7)	

В качестве следующего шага представлялось целесообразным оценить методом Каплана – Мейера вероятность возникновения КСС в зависимости от приверженности пациентов с учетом корректировки по подгруппам с разным анамнезом по ССС (Рисунок 21).



Примечание – $p = 0,033$ (лог–ранг–тест с корректировкой по подгруппам)

Рисунок 21 – Кривые Каплана – Мейера для подгруппы 1 (ССС произошло в течение 1-го года до включения в исследование) (А), подгруппы 2 (ССС возникло более одного года до включения в исследование) (Б), подгруппы 3 (анамнез по ССС не отягощен) (В)

Таким образом, амбулаторные пациенты со стабильный ИБС с высокой или средней степенью приверженности фармакотерапии имели лучшую «выживаемость», или, другими словами, вероятность наступления комбинированного сердечно-сосудистого события за 24-месячный период наблюдения ($p = 0,033$).

5.2. Многомерный анализ влияния приверженности на риск неблагоприятных исходов

Завершающим этапом оценки влияния приверженности фармакотерапии на риск возникновения «конечной точки» в нашем исследовании стал анализ показателя «время до КССС» с помощью регрессии пропорциональных рисков Кокса.

Так, в Таблице 29 представлена многофакторная модель, в которую в качестве независимых переменных введены наличие у пациента с ИБС удовлетворительной (высокой или средней) степени приверженности фармакотерапии, а также (в качестве ковариат) принадлежность пациента к подгруппам более высокого риска развития сердечно-сосудистого события по причине отягощенного анамнеза.

Таблица 29 – Многофакторная модель оценки влияния приверженности на риск развития комбинированного события

<i>Характеристика</i>	<i>ОР</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>p</i>
Удовлетворительная приверженность	0,63	0,42–0,94	0,025
ССС в анамнезе < 1 года	1,19	0,74–1,93	0,472
ССС в анамнезе > 1 года	1,44	0,89–2,33	0,134
<i>Примечание</i> – ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал			

Анализ продемонстрировал, что при высокой или средней приверженности риск возникновения КССС снижается на 37% ($p = 0,025$). При этом такой выраженный «протективный» эффект приверженности лечению не зависит от анамнеза больного в отношении основных сердечно-сосудистых событий.

Положительное независимое влияние на риск развития КССС показано также в модели, где приверженность фармакотерапии введена в качестве порядковой (непрерывной) переменной (балл по шкале Мориски) (Таблица 30). Модель демонстрирует, что с ростом балла по шкале на единицу, риск комбинированного сердечно-сосудистого события снижается на 11% ($p = 0,044$).

В изучаемой выборке амбулаторных больных ИБС была существенная доля пациентов, перенесших в качестве «большого» сердечно-сосудистого события инфаркт миокарда (63%). Безусловно, это могло повлиять на риск развития КССС за

изучаемый период наблюдения, что побудило нас отдельно проанализировать данный аспект и включить фактор ИМ в модель в виде непрерывной (порядковой) переменной – число ИМ в анамнезе (Таблица 31).

Таблица 30 – Многофакторная модель оценки влияния приверженности (в баллах) на риск развития комбинированного события

<i>Характеристика</i>	<i>ОР</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>p</i>
Удовлетворительная приверженность	0,89	0,80–0,99	0,044
ССС в анамнезе < 1 года	1,22	0,75–1,99	0,415
ССС в анамнезе > 1 года	1,48	0,91–2,40	0,112
<i>Примечание</i> – ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал			

Таблица 31 – Многофакторная модель оценки влияния приверженности на риск развития комбинированного события, учитывая число ИМ в анамнезе

<i>Характеристика</i>	<i>ОР</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>p</i>
Удовлетворительная приверженность	0,61	0,41–0,92	0,018
Число ИМ в анамнезе	1,28	1,01–1,62	0,046
<i>Примечание</i> – ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал			

Вполне ожидаемо, что данный параметр показал статистическую значимость в отношении повышения риска КССС (ОР 1,28; 95%-й ДИ 1,01–1,62). Другими словами, каждый (очередной) перенесенный инфаркт увеличивал риск на 28% ($p = 0,046$), но при удовлетворительной приверженности пациента фармакотерапии риск возникновения КССС достоверно снижался почти на 40%.

Практически аналогичная картина показана и в модели, где приверженность фармакотерапии представлена в виде балла по шкале Мориски (Таблица 32).

Таблица 32 – Многофакторная модель оценки влияния приверженности (в баллах) на риск развития комбинированного события, учитывая число ИМ в анамнезе

<i>Характеристика</i>	<i>ОР</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>p</i>
Балл приверженности	0,89	0,80–0,99	0,031
Число ИМ в анамнезе	1,29	1,02–1,64	0,037
<i>Примечание</i> – ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал			

Таким образом, более высокая приверженность лечению значимо снижала риск развития у больного ИБС комбинированного сердечно-сосудистого события в независимости от анамнеза по инфаркту миокарда.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Неопровержимым фактом является то, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) стала основной причиной высокой смертности не только во всем мире, но и в Российской Федерации (РФ) [40]. Осложнения ИБС являются основной причиной стойкой утраты трудоспособности среди населения РФ. Таким образом перед системой здравоохранения всех стран встал вопрос о способах снижения показателей смертности и инвалидизации от ИБС.

В качестве профилактики смертности и инвалидизации трудоспособного населения по причине ИБС выступают: своевременная диагностика заболевания (подтвержденный диагноз ИБС), коррекция модифицируемых факторов риска (снижение веса, отказ от курения, гиполипидемическая диета и т. д.), рационально назначенная фармакотерапия ИБС, приверженность пациента лечению назначенному врачом в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и своевременное хирургическое вмешательство (в определенных клинических ситуациях).

Важным аспектом рациональной и эффективной фармакотерапии ИБС является комплексное назначение пациентам антиангинальных и влияющих на прогноз препаратов. Среди амбулаторных больных ИБС, включенных в исследование, антитромботическая фармакотерапия была назначена 96,8% пациентов, статинотерапия – 87,9%, ингибиторы РААС – 87,2%, БАБ – 79,4%, антагонисты кальция – 45,9%, пролонгированные нитраты – 6,4%, другие антиангинальные препараты – 29,9%.

По данным 5-го этапа EUROASPIRE (международное многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование, проведенные у коронарных пациентов и лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний), который был проведен в 2016–2017 гг. в 27 странах, в том числе и РФ, антитромбоцитарные препараты были назначены 93% пациентов, БАБ – 81%, и АПФ/АРА – 75%, гиполипидемические препараты – 84% [68].

Таким образом, структура фармакотерапии в изучаемой популяции пациентов соответствует назначениям врачей в международной практике. Стоит

отметить, что частота назначения фармакологических групп, влияющих на прогноз пациентов с ИБС, среди больных, включенных в исследование, была выше в сравнении с частотой назначения данных групп препаратов по данным EUROASPIRE V.

В результате расчета в нашем исследовании Фармакотерапевтического Индекса Соответствия Клиническим Рекомендациям (ФИСКР) в отношении назначенной фармакотерапии пациентам со стабильной ИБС было выявлено, что у 75% больных изучаемой выборки фармакотерапия полностью соответствовала актуальным КР в части фармакологического лечения стабильной ИБС. Такой процент соответствия врачебных назначений КР, опираясь на данные международных программ по оценке и увеличению степени приверженности врачей КР («The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative»; «Get With The Guidelines (GWTG)») [52; 76; 96; 104], можно считать удовлетворительным.

Проанализировав возможные пути снижения высоких показателей смертности и инвалидизации пациентов с ИБС, мировое сообщество пришло к выводу, что основной причиной неэффективности проводимого лечения и, как следствие, развития как нефатальных, так и фатальных исходов ИБС, является низкая приверженность пациентов рекомендованному врачом лечению [42]. Неприверженность сердечно-сосудистым препаратам является глобальной проблемой системы здравоохранения и, согласно международным данным, варьирует от 30% до 70% [67].

В соответствии с результатами исследования американских авторов, направленного на повышение приверженности сердечно-сосудистым препаратам, почти половина пациентов не принимают назначенные им лекарства, что приводит к увеличению смертности и расходов на здравоохранение [38]. Другие авторы также обращают внимание на низкую приверженность пациентов с установленным диагнозом стабильной ИБС антиангинальной фармакотерапии и препаратам, направленным на улучшение прогноза [56].

Согласно результатам нашего исследования 26% пациентов со стабильной ИБС имели низкую приверженность рекомендованной терапии. Полученные

результаты соотносятся с данными мировой практики. Другими словами, почти треть наших поликлинических больных ИБС, по сути, не получает должного лечения, что является серьезным препятствием для проведения эффективной фармакотерапии. Проведенное нами исследование подтвердило значимость изучения проблемы неприверженности отечественных пациентов с ИБС рекомендованному лечению в поликлинических условиях.

Учитывая наличие в популяции больных ИБС неприверженных пациентов, возникла необходимость выявления факторов, влияющих на формирование приверженности среди таких пациентов. Для решения данного вопроса был проведен многофакторный анализ предикторов низкой приверженности у пациентов со стабильной ИБС. С помощью такого анализа были выявлены следующие предикторы, ассоциированные с удовлетворительной приверженностью: наличие ИМ в анамнезе – ОШ 2,22 (95%-й ДИ 1,24–4,01; $p = 0,008$); наличие ОНЛС – ОШ 2,95 (95%-й ДИ 1,38–6,57; $p = 0,007$); наличие в лекарственных назначениях фиксированных комбинаций – ОШ 3,23 (95%-й ДИ 1,02–14,38; $p = 0,074$), а также мужской пол для пациентов с ОНЛС – ОШ 0,27 (95%-й ДИ 0,08–0,81; $p = 0,022$).

Тот факт, что перенесенный инфаркт миокарда у пациента с ИБС в анамнезе является предиктором хорошей приверженности подтверждает и исследование, проведенное в Китае. Это исследование было посвящено оценке предикторов приверженности долгосрочной терапии препаратами для вторичной профилактики у амбулаторных больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Полученные результаты показали, что пациенты, перенесшие нефатальный ИМ или перенесшие коронарную ангиопластику или стентирование во время наблюдения, были более привержены по сравнению с пациентами без данных событий (ОШ 1,73 [95%-й ДИ 1,25–2,38] и ОШ 2,15 [95%-й ДИ 1,72–2,67] соответственно) [103].

Еще одним фактором приверженности пациента со стабильной ИБС рекомендованному лечению в исследуемой популяции является обеспечение необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС). Зарубежные исследования, посвященные проблеме приверженности больных ИБС, также подтверждают, что высокая

стоимость назначенных препаратов [30; 80], низкая доступность лекарств [30] являлись распространенными причинами неприверженности пациентов лечению.

В двух российских исследованиях были получены похожие результаты: главными причинами низкой неприверженности пациентов, кроме личностных факторов пациентов (забывчивости), была высокая стоимость рекомендованных лекарственных препаратов [6] и неготовность оплачивать лечение [116].

В современной клинической практике назначение фиксированных комбинаций препаратов является одним из основных и простых способов повышения приверженности пациентов с хроническими заболеваниями, нуждающихся в длительной или пожизненной фармакотерапии.

Особенно много исследований, посвященных применению фиксированных комбинаций как способа повышения приверженности, проводится в популяции больных артериальной гипертензией, чего нельзя сказать о подобных научных изысканиях среди больных ИБС, хотя, опубликованы единичные данные, отражающие эффективность назначения фиксированных комбинации с целью увеличения степени приверженности пациентов с АГ и сопутствующей ИБС [2], либо среди пациентов, перенесших АКШ [30].

Назначение фиксированных комбинаций пациентам со стабильной формой ИБС, по результатам проведенного нами анализа, также было ассоциировано (на уровне тенденции) с приверженностью рекомендованной фармакотерапии – ОШ 3,23 (95%-й ДИ 1,02–14,38).

Также, общеизвестным фактом является то, что пациенты мужского пола менее привержены рекомендованному лечению, как медикаментозному, так и немедикаментозному в лечении хронических заболеваний [19; 21; 20; 45; 58; 82; 105; 109].

Подобные данные были получены и в нашем исследовании: на уровне статистической тенденции мы выявили, что мужской пол является фактором неприверженности – ОШ 0,58 ($p = 0,058$). Справедливости ради следует отметить, что имеются данные по высокой приверженности амбулаторных пациентов мужского пола

с ИБС и соблюдение ими рекомендаций в течение 4 недель после выписки из больницы [121], но подобная решительность следовать предписаниям стационара снижалась уже через 3 месяца пребывания в домашних условиях [87].

Нами была выявлена интересная взаимосвязь двух факторов: мужской пол и ОНЛС. Пациенты мужского пола, получающие обеспечение необходимыми лекарственными средствами, были менее привержены фармакотерапии, чем пациенты мужского пола без ОНЛС – ОШ 0,27 ($p = 0,022$). Подобное взаимодействие данных факторов в литературе ранее описано не было. На наш взгляд это весьма интересная находка, которая требует более глубокого изучения и подтверждения при дальнейших исследованиях.

С целью решение задачи по оценке риска развития неблагоприятных клинических исходов за 24-месячный период наблюдения у амбулаторных больных стабильной ИБС в зависимости от уровня их приверженности был проведен анализ выживаемости Каплана – Мейера и многофакторный анализ влияния приверженности на риск неблагоприятных исходов.

Проведенный анализ выживаемости позволил выявить, что высоко и средне приверженные амбулаторные пациенты со стабильной ИБС имели лучшую «выживаемость» (более низкую вероятность наступления комбинированного сердечно-сосудистого события: смерти по любой причине, острого ИМ, нестабильной стенокардии, реваскуляризации миокарда, острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН) за 24-месячный период наблюдения ($p = 0,033$).

А по результатам многофакторного анализа, в условиях 24-месячного амбулаторно-поликлинического наблюдения больные стабильной ИБС с высокой или средней степенью приверженности фармакотерапии имели более низкий риск развития комбинированного сердечно-сосудистого события по сравнению с низко приверженными пациентами – ОР 0,63 (95%-й ДИ 0,42–0,94; $p = 0,025$).

Полученные данные совпадают с результатами международных исследований: большое количество исследований, проведенных по всему миру, подтверждает, что низкая приверженность пациентов к терапии ассоциирована с неблагоприятными исходами при наличии заболевания любой этиологии [3; 27; 25; 44; 49; 79; 114].

Наибольшее число исследований, посвященных анализу выживаемости пациентов с ИБС, было проведено в Европе, США, Китае и Японии. Согласно подсчетам зарубежных исследователей, у пациентов с высокой степенью приверженности наблюдалась более низкая частота госпитализаций (~25%) в сравнении с пациентами, имевшими низкую приверженность [42]. Еще в 1997 году по данным обзора, проведенного в США, около 125 тыс. случаев коронарной смерти в год возможно было предотвратить, если бы пациенты были приверженными, назначенной фармакотерапии [65].

Наибольшее число данных о влиянии степени приверженности на неблагоприятные исходы ишемической болезни сердца было опубликовано китайскими учеными. Как данные крупных метаанализов [50; 78], так и согласно результатам исследования, проведенного институтом клинических исследований Пекинского университета, опубликованного в 2017 году [97], высокая приверженность назначенной фармакотерапии была ассоциирована со значительно более низким риском развития сердечно-сосудистых событий у больных ИБС.

Исследование, также подтверждающее, что приверженность длительному приему аспирина, статинов, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина улучшает выживаемость и снижает риск развития неблагоприятных исходов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, было проведено испанскими исследователями в 2018 году [56]. В рамках исследования, изучающего влияние приверженности к приему лекарств для вторичной профилактики на смертность и сердечно-сосудистую заболеваемость, было показано, что пациенты, приверженные фармакотерапии препаратами, влияющими на прогноз, имели гораздо более низкий риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события у приверженных пациентов по сравнению с неприверженными лечению [111].

Российскими авторами на данный момент по исследуемой проблеме опубликованы единичные работы. Отечественные исследователи оценивали приверженность пациентов длительной медикаментозной терапии. Опубликованные данные

подтверждают полученные нами результаты: низкая приверженность приему препаратов, направленных на вторичную профилактику после перенесенного инфаркта миокарда, особенно статинов и ДАТТ, является предиктором развития неблагоприятного исхода [6].

Таким образом, опираясь на полученные результаты проведенного нами исследования, которые были сопоставимы с данными зарубежных и систематических обзоров, метаанализов и единичных отечественных исследований, можно сделать вывод о том, что в Российской Федерации проблема неприверженности пациентов с ИБС остается нерешенной и является существенной причиной неэффективности проводимой фармакотерапии.

Как следствие, неэффективность проводимой фармакотерапии приводит к развитию неблагоприятных исходов ишемической болезни сердца (смерть, острый ИМ, нестабильная стенокардия, реваскуляризация миокарда, острая сердечная недостаточность или декомпенсация ХСН) и снижает выживаемость больных. Исходя из полученных данных, необходимость контроля приверженности фармакотерапии у пациентов со стабильной формой ИБС в амбулаторно-поликлинических условиях для снижения риска развития основных неблагоприятных клинических исходов не вызывает сомнений, так как, именно контроль и повышение приверженности больных ИБС может способствовать увеличению выживаемости данной группы пациентов и снижению риска развития неблагоприятных исходов, что в свою очередь снизит бремя данного заболевания (снижение социально-экономических потерь, вызванных расходами системы здравоохранения на оказание медицинской помощи пациентам, и экономическими потерями в связи со смертью лиц трудоспособного возраста).

В рамках практической реализации результатов диссертационной работы мы предложили алгоритм ведения пациента с ИБС в отношении приверженности фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях (Приложение Б). Данная последовательность рекомендована для использования в рутинной работе врачей-кардиологов, врачей общей практики и терапевтов.

Согласно предложенному алгоритму, у всех пациентов с верифицированным диагнозом ИБС должна быть проведена оценка приверженности фармакотерапии с помощью опросника Мориски-8 через 3–6 месяцев от начала или корректировки фармакотерапии, но не реже 1 раза в год. Пациент, набравший от 6 до 8 баллов, считается удовлетворительно приверженными назначенной фармакотерапии. Такому больному рекомендуется провести оценку наличия предикторов низкой приверженности: отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе, отсутствие ОНЛС, а также обратить внимание на пациентов мужского пола, получающих ЛП в рамках ОНЛС. При выявлении предикторов низкой приверженности врачу рекомендовано провести профилактическое консультирование больного по вопросам приверженности лечению. Пациент, набравший от 0 до 5 баллов, считается низко приверженным рекомендованному лечению. В данном случае рекомендуется установить характер неприверженности (намеренная или ненамеренная). Для этого следует провести анализ ответов на отдельные вопросы опросника Мориски. При выявлении ненамеренной неприверженности (по причине забывчивости) врачу рекомендовано информировать такого пациента о существующих способах напоминания о регулярном приеме назначенных ЛП. При выявлении намеренной неприверженности рекомендуется провести беседу с пациентом, сделав акцент на выявленной причине данного явления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. В изучаемой выборке амбулаторных больных стабильной ИБС антитромботическая фармакотерапия назначена 96,8% пациентов, статинотерапия – 87,9%, ингибиторы РААС – 87,2%, БАБ – 79,4%, антагонисты кальция – 45,9%, пролонгированные нитраты – 6,4%, другие антиангинальные препараты – 29,9%, что в целом демонстрирует достижение приемлемого уровня медикаментозного лечения с высокими показателями частоты назначения лекарственных средств, улучшающих прогноз, и преобладанием антиангинальных препаратов первой линии.

2. Степень соответствия лекарственных назначений клиническим рекомендациям в части фармакологического лечения стабильной ИБС составила 75% согласно композитной оценке (ФИСКР), что можно признать удовлетворительным результатом с позиций международной практики.

3. В условиях поликлинического звена средний уровень приверженности фармакотерапии среди пациентов с ИБС анализируемой выборки составил $6,5 \pm 1,7$ (медиана 7,0) балла по шкале Мориски, при этом 26% больных имели низкую степень приверженности (менее 6 баллов), что подтверждает наличие серьезного препятствия к эффективной фармакотерапии в изучаемой популяции больных.

4. По результатам многофакторного анализа в качестве независимых предикторов, влияющих на приверженность амбулаторных больных стабильной ИБС фармакотерапии, были выявлены: наличие ИМ в анамнезе – ОШ 2,22 (95%-й ДИ 1,24–4,01; $p = 0,008$); наличие ОНЛС – ОШ 2,95 (95%-й ДИ 1,38–6,57; $p = 0,007$); а также мужской пол для пациентов с ОНЛС – ОШ 0,27 (95%-й ДИ 0,08–0,81; $p = 0,022$).

5. Высоко и средне приверженные амбулаторные пациенты со стабильной ИБС имели лучшую «выживаемость» (более низкую вероятность наступления комбинированного сердечно-сосудистого события: смерти по любой причине, острого ИМ, нестабильной стенокардии, реваскуляризации миокарда, острой сердечной недостаточности или декомпенсации ХСН) за 24-месячный период наблюдения ($p = 0,033$).

6. В условиях 24-месячного амбулаторно-поликлинического наблюдения больные стабильной ИБС с высокой или средней степенью приверженности фармакотерапии имели более низкий риск развития комбинированного сердечно-сосудистого события по сравнению с низко приверженными пациентами – ОР 0,63 (95%-й ДИ 0,42–0,94; $p = 0,025$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наряду с контролем приверженности врачей КР необходимо осуществлять мониторинг приверженности пациентов назначенному лечению, используя валидизированные опросники, позволяющие в том числе дать оценку характеру неприверженности (намеренная или ненамеренная).

2. Следует разрабатывать подходы к улучшению и контролю приверженности лечению больных ИБС в условиях поликлинической практики для оптимизации фармакотерапии и снижения риска развития неблагоприятных клинических исходов. С этой целью считаем необходимым ввести в качестве обязательных в ЕМИАС «всплывающие» модули для пациентов с ИБС для внесения результатов соответствующих опросов на выявление исходной и текущей приверженности лечению. Кроме того, следует отражать факт проведения беседы с пациентом (или другого вида воздействия на больного врачом), направленной на повышение или удержание приемлемого уровня следования пациента назначенной терапии. Эти профилактические меры должны быть постоянными в курации амбулаторных больных стабильной ИБС.

3. При назначении больному стабильной ИБС фармакологического лечения и прогнозировании его приверженности необходимо учитывать, что мужчины, получающие ЛП в рамках ОНЛС, и пациенты с неотягощенным анамнезом по ИМ, имеют более низкую приверженность фармакотерапии, поэтому эти группы больных нуждаются в более активном контроле выполнения врачебных рекомендаций.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное диссертационное исследование подтверждает актуальность проблемы неприверженности фармакотерапии пациентов со стабильной ИБС в условиях первичного амбулаторного звена. Для решения данной проблемы необходимо проводить дополнительные исследования по мониторингу приверженности амбулаторных пациентов со стабильной формой ИБС рекомендованной терапии, продолжить разработку и внедрение подходов по контролю и повышению приверженности лечению пациентов с ИБС в поликлиническую практику.

Результаты данного диссертационного исследования подтверждают необходимость контроля приверженности фармакотерапии у пациентов со стабильной формой ИБС в амбулаторно-поликлинических условиях для снижения риска развития основных неблагоприятных клинических исходов. Тем не менее в будущем стоит провести дополнительные исследования оценки влияния приверженности фармакотерапии пациентов со стабильной ИБС на экономическое бремя ИБС в условиях первичного амбулаторного звена, с целью оптимизации затрат системы здравоохранения на лечение больных ИБС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВК – антагонист витамина К
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АК – антагонисты кальция
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- БА – бронхиальная астма
- БАБ – бета–адреноблокаторы
- ББИМ – безболевого ишемия миокарда
- БИМ – болевая ишемия миокарда
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГЛТ – гиполипидемическая терапия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
- ЕМИАС – Единая медицинская информационно-аналитическая система
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- иРААС – ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- ИРК – индивидуальная регистрационная карта
- КССС – комбинированное сердечно-сосудистое событие
- ЛП – лекарственный препарат
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- ЛС – лекарственное средство
- МНО – международное нормализованное отношение
- ОАК – оральные антикоагулянты

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНЛС – обеспечения необходимыми лекарственными средствами

ОХС – общий холестерин

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СИМ – смешанная ишемия миокарда

СМП – скорая медицинская помощь

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ФИСКР – Фармакотерапевтический индекс соответствия клиническим рекомендациям

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПНОП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЭМК – электронная медицинская карта

МАСЕ – major adverse cardiovascular events

TTR – target therapeutic range

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеенкова, О. А. Анализ приверженности к терапии на постгоспитальном этапе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / О. А. Агеенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6.
2. Агеенкова, О. А. Применение фиксированных комбинаций препаратов в лечении пациентов артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца / О. А. Агеенкова, В. А. Милягин, О. В. Чудаева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 85–91.
3. Бирюкова, Л. А. Психоэмоциональные особенности личности, определяющие комплаентность больных с болевой и безболевой формой ишемической болезни сердца / Л. А. Бирюкова, Т. Н. Панова, Л. П. Великанова // Российский кардиологический журнал. – 2008. – Т. 13, № 6.
4. Бирюкова, Л. А. Психологические особенности и приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца / Л. А. Бирюкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – № 1 (55).
5. Герасимов, А. А. Приверженность врачей амбулаторно-поликлинической организации клиническим рекомендациям при проведении профилактики повторного инфаркта миокарда / А. А. Герасимов, Р. В. Полибин, А. Я. Миндлина // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 3. – URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Priverjennost-vrachei-ambulatorno-poliklinicheskoi-organizacii-klinicheskim-rekomendaciyam-pri-provedenii-profilaktiki-povtornogo-infarkta-miokarda.html> (дата обращения: 15.06.2022). – Текст: электронный.
6. Давидович, И. М. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск) / И. М. Давидович, Л. Н. Малай, Н. П. Кутишенко // Клиницист. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 36–44.
7. Зырянов, С. К. Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца / С. К. Зырянов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 1.

8. Зырянов, С. К. Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена / С. К. Зырянов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 178–185.

9. Койчуев, А. А. Приверженность в лечении: методики оценки, технологии коррекции недостаточной приверженности терапии / А. А. Койчуев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 3.

10. Кужелева, Е. А. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности лечению / Е. А. Кужелева, В. А. Федюнина, В. А. Александренко // РМЖ. Медицинское обозрение. – 30.10.2020. – № 7.

11. Лопатина, Е. В. Приверженность лечению у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. В. Лопатина // Научные исследования. – 2016. – № 2 (3).

12. Лукина, Ю. В. Изучение приверженности лечению статинами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и соответствия гиполипидемической терапии клиническим рекомендациям (по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС) / Ю. В. Лукина, Ю. Н. Полянская, С. Н. Толпыгина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – № 17 (4). – С. 39–43. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2014/4/031726-6130201446> (дата обращения: 27.05.2022). – Текст: электронный.

13. Лукина, Ю. В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю. В. Лукина [и др.] // Клиницист. – 2015. – Т. 6, № 2. – С. 41–49.

14. Лукина, Ю. В. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра “ПРОФИЛЬ”) / Ю. В. Лукина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 72–78.

15. Лукина, Ю. В. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций» / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23 (3). – С. 2042–2060.

16. Лукина, Ю. В. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 91–95.

17. Лукина, Ю. В. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 519–524.

18. Лукина, Ю. В. Шкала Мориски – Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 63–65.

19. Максименкова, В. В. Влияние пола на приверженность к лечению у пациентов с артериальной гипертензией / В. В. Максименкова, Д. С. Михалик // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2009. – С. 74–75. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-pola-na-priverzhennost-k-lecheniyu-u-patsientov-s-arterialnoy-gipertenziey> (дата обращения: 04.06.2022). – Текст: электронный.

20. Мачильская, О. В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) / О. В. Мачильская // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 3.

21. Нечесова, Т. А. Гендерные особенности приверженности к антигипертензивной терапии (по результатам программы «престиж») / Т. А. Нечесова // Медицинские новости. – 2017. – № 12. – С. 15–18.

22. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2019: коррекция нарушений липидного обмена для снижения сердечно-сосудистого риска.

23. Смертность по данным Росстат: официальная статистика. – URL: <https://rosinfostat.ru/smertnost/#i-7> (дата обращения: 11.06.2022). – Текст: электронный.

24. Соколова, Н. Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций / Н. Ю. Соколова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12, № 1.

25. Фофанова, Т. В., Психосоматические аспекты низкой приверженности больных артериальной гипертонией медикаментозной терапии / Т. В. Фофанова, Ф. Т. Агеев, Е. Б. Кадушина [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 11–16.

26. Хаишева, Л. А. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения) / Л. А. Хаишева, С. Е. Глова, В. А. Суроедов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 6. – С. 852–857.

27. Чазов, Е. И. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: первые результаты проспективного этапа российского многоцентрового исследования КООРДИНАТА / Е. И. Чазов, Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 10. – С. 24–30. – URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Depressivnaya-simptomatika-uhudshaet-prognoz-u-bolnyh-arterialnoi-gipertoniei-i-ishemicheskoi-boleznu-serdca-pervye-rezultaty-prospektivnogo-etapa-ros.html> (дата обращения: 12.06.2022). – Текст: электронный.

28. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Adherence to long-term therapies / eds. E. Sabaté, World Health Organization. – Geneva : World Health Organization, 2003. – 198 p.

29. Aghajani, H. Predictors of major adverse cardiac events following elective stenting of large coronary arteries / [et al.] // Indian Heart Journal. – 2018. – Vol. 70, № 1. – P. 20–23.

30. Ali, M. A. Frequency and predictors of non-adherence to lifestyle modifications and medications after coronary artery bypass grafting: A cross-sectional study / M. A. Ali [et al.] // *Indian Heart Journal*. – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 469–473.

31. Arero, A. G. Meta-Analysis of the Usefulness of Beta-Blockers to Reduce the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease Without Prior Myocardial Infarction or Left Ventricular Dysfunction / A. G. Arero, A. Vasheghani-Farahani, D. Soltani // *American Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 158. – C. 23–29.

32. Bansilal, S. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes / S. Bansilal [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68, № 8. – C. 789–801.

33. Baroletti, S. Medication adherence in cardiovascular disease / S. Baroletti, H. Dell’Orfano // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 12. – P. 1455–1458.

34. Berger, A. Incidence and Cost of Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events in Patients With Chronic Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease / A. Berger [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 123, № 12. – P. 1893–1899.

35. Berger, A. Real-World Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events Among Patients with Chronic Coronary Artery Disease and/or Peripheral Arterial Disease / A. Berger [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 240–252.

36. Biondi-Zoccai, G. G., Systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279 patients at risk for coronary artery disease / G. G. Biondi-Zoccai, M. Lotrionte, P. Agostoni // *European Heart Journal*. – 2006 Nov. – Vol. 27 (22). – P. 2667–2674. – URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/27/22/2667/2887446?login=false> (дата обращения: 12.06.2022). – Текст: электронный.

37. Bosworth, H. B. Medication adherence: A call for action / H. B. Bosworth [et al.] // *American Heart Journal*. – 2011. – Vol. 162, № 3. – P. 412–424.

38. Brown, M. T. Medication adherence: WHO cares? / M. T. Brown, J. K. Bussell // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2011. – Vol. 86, № 4. – P. 304–314.
39. Burkhart, P. V. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action / P. V. Burkhart, E. Sabaté // *Journal of Nursing Scholarship*. – 2003. – Vol. 35, № 3. – P. 207–207.
40. Cardiovascular diseases. – URL: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases> (дата обращения: 11.06.2022). – Текст: электронный.
41. Chow, C. K. Secondary prevention therapies in acute coronary syndrome and relation to outcomes: observational study / C. K. Chow [et al.] // *Heart Asia*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. e011122.
42. Chowdhury, R. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2940–2948.
43. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, № 7329. – P. 71–86.
44. Conn, V. S. Interventions to Improve Medication Adherence Among Older Adults: Meta-Analysis of Adherence Outcomes Among Randomized Controlled Trials / V. S. Conn [et al.] // *The Gerontologist*. – 2009. – Vol. 49, № 4. – P. 447–462.
45. Consolazio, D. Exploring gender differences in medication consumption and mortality in a cohort of hypertensive patients in Northern Italy / D. Consolazio, M. E. Gattoni, A. G. Russo // *BMC public health*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 768.
46. Cramer, J. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions / J. Cramer [et al.] // *Value in Health*. – 2008. – Vol. 11. – P. 44–47.
47. Cutler, D. M. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform / D. M. Cutler, W. Everett // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, № 17. – C. 1553–1555.
48. De las Cuevas, C. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS–8) in a psychiatric outpatient setting / C. De las Cuevas,

W. Peñate // *International Journal of Clinical and Health Psychology*. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 121–129.

49. Demyttenaere, K. Compliance With Antidepressants in a Primary Care Setting, 1: Beyond Lack of Efficacy and Adverse Events / K. Demyttenaere [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62, suppl. 22. – P. 3551.

50. Du, L. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: A meta-analysis / L. Du [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2017. – Vol. 24, № 9. – P. 962–970.

51. Düsing, R. Adverse events, compliance, and changes in therapy / R. Düsing // *Current Hypertension Reports*. – 2001. – Vol. 3, № 6. – P. 488–492.

52. Eagle, K. Taking the National Guideline for Care of Acute Myocardial Infarction to the Bedside: Developing the Guideline Applied in Practice (GAP) Initiative in southeast Michigan / K. Eagle [et al.] // *The Joint Commission journal on quality improvement*. – 2002. – Vol. 28. – P. 5–19.

53. Ellerbeck, E. F. Quality of Care for Medicare Patients With Acute Myocardial Infarction: A Four-State Pilot Study From the Cooperative Cardiovascular Project / E. F. Ellerbeck [et al.] // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273, № 19. – P. 1509–1514.

54. Florczak, E. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study / E. Florczak [et al.] // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. – 2015. – Vol. 125.

55. Fond, G. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset / G. Fond [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2017. – Vol. 182. – P. 84–89.

56. Giner-Soriano, M. Impact of Medication Adherence on Mortality and Cardiovascular Morbidity: Protocol for a Population-Based Cohort Study / M. Giner-Soriano [et al.] // *JMIR Research Protocols*. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. e8121.

57. Gu, H. Prognostic Value of Atherosclerosis Progression for Prediction of Cardiovascular Events in Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease / H. Gu [et al.] // *Academic Radiology*. – 2021. – Vol. 28, № 7. – P. 980–987.

58. Gürgöze, M. T. [et al.] Impact of sex differences in co-morbidities and medication adherence on outcome in 25 776 heart failure patients / M. T. Gürgöze [et al.] // ESC heart failure. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 63–73.

59. Haynes, R. B. Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment / R. B. Haynes // Compliance in health care / R. B. Haynes, D. W. Taylor, D. L. Sackett, eds. – Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1979.

60. Haynes, R. B. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications / R. B. Haynes [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2002. – № 2.

61. Ho, P. M. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease / P. M. Ho [et al.] // American Heart Journal. – 2008. – Vol. 155, № 4. – P. 772–779.

62. Hou, Y. Prevalence and association of medication nonadherence with major adverse cardiovascular events in patients with myocardial infarction / Y. Hou [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98, № 44. – P. e17826.

63. Huang, Z. Adversarial MACE Prediction After Acute Coronary Syndrome Using Electronic Health Records / Z. Huang, W. Dong // IEEE journal of biomedical and health informatics. – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 2117–2126.

64. Hussain, S. Medication adherence in post myocardial infarction patients / S. Hussain, S. Z. Jamal, F. Qadir // Journal of Ayub Medical College Abbottabad. – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 551–556.

65. Insull, W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy / W. Insull // Journal of Internal Medicine. – 1997. – Vol. 241, № 4. – P. 317–325.

66. Kähkönen, O. Predictors of adherence to treatment by patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention / O. Kähkönen [et al.] // Journal of Clinical Nursing. – 2018. – Vol. 27, № 5–6. – P. 989–1003.

67. Kolandaivelu, K. Non-adherence to cardiovascular medications / K. Kolandaivelu [et al.] // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 46. – P. 3267–3276.

68. Kotseva, K. The EUROASPIRE surveys: Lessons learned in cardiovascular disease prevention / K. Kotseva // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2017. – Vol. 7. – P. 633–639.

69. Kristensen, S. L. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / S. L. Kristensen [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2019. – Vol. 7, № 10. – P. 776–785.

70. Krueger, K. P. Medication adherence and persistence: a comprehensive review / K. P. Krueger, B. A. Berger, B. Felkey // *Advances in Therapy*. – 2005. – Vol. 22, № 4. – P. 313–356.

71. Kumbhani, D. J. Adherence to Secondary Prevention Medications and Four-year Outcomes in Outpatients with Atherosclerosis / D. J. Kumbhani [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 126, № 8. – P. 693–700.e1.

72. Kumbhani, D. J. Predictors of Adherence to Performance Measures in Patients with Acute Myocardial Infarction / D. J. Kumbhani [et al.] // *The American Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 126, № 1. – P. 74.e1–74.e9.

73. Kurlansky, P. Coronary Artery Bypass Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention / P. Kurlansky [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 17. – P. 1238–1246.

74. Lansberg, P. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box / P. Lansberg [et al.] // *Vascular Health and Risk Management*. – 2018. – Vol. 14. – P. 91–102.

75. Leslie, K. H. Adherence to cardiovascular medication: a review of systematic reviews / K. H. Leslie, C. McCowan, J.P. Pell // *Journal of Public Health*. – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. e84–e94.

76. Lewis, W. R. An organized approach to improvement in guideline adherence for acute myocardial infarction: results with the Get With The Guidelines quality improvement program / W. R. Lewis, E. D. Peterson, C. P. Cannon [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008 Sep 8. – Vol. 168 (16). – P. 1813–1819. – URL: <https://jamanetwork.com/>

journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414453 (дата обращения: 11.06.2022). – Текст: электронный.

77. Li, J. Laboratory Aspirin Resistance and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease on Confirmed Aspirin Adherence / J. Li [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 239–247.

78. Li, S. T. [Impact of adherence to statins on cardiovascular adverse events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis] / S. T. Li, J. Y. Xu, R. C. Huang // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2016. – Vol. 44, № 8. – P. 684–690.

79. Lichtman, J. H. Depression and Coronary Heart Disease / J. H. Lichtman [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 17. – P. 1768–1775.

80. López, V. H. Adherence to Secondary Prevention and Influential Factors in Individuals with Coronary Angioplasty / V. H. López, Z. T. Vargas // *Investigación y Educación en Enfermería*. – 2020. – Vol. 38, № 3.

81. Lu, M. Patterns of Adherence to Secondary Prevention Measures Among Chinese Patients With Coronary Artery Disease: A Longitudinal Study / M. Lu [et al.] // *Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. E61.

82. Manteuffel, M. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines / M. Manteuffel [et al.] // *Journal of Women's Health (2002)*. – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 112–119.

83. May, H. T. Antilipidemic adherence post-coronary artery disease diagnosis among those with and without an ICD-9 diagnosis of depression : Focus on Heart Disease / H. T. May [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2010. – Vol. 69, № 2. – P. 169–174.

84. McLaughlin, T. J. Adherence to National Guidelines for Drug Treatment of Suspected Acute Myocardial Infarction: Evidence for Undertreatment in Women and the Elderly / T. J. McLaughlin [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 1996. – Vol. 156, № 7. – P. 799–805.

85. Mehta, R. H. Improving Quality of Care for Acute Myocardial Infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative / R. H. Mehta, C. K. Montoye, M. Gallogly [et al.] // *AMA*. – 2002 Mar 13. – Vol. 287 (10). – P. 1269–1276. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/194725> (дата обращения: 11.06.2022). – Текст: электронный.

86. Mehta, R. H. Quality Improvement Initiative and Its Impact on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction / R. H. Mehta [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160, № 20. – P. 3057–3062.

87. Melloni, C. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome / C. Melloni [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 104, № 2. – С. 175–181.

88. Meyersohn, N. M. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease / N. M. Meyersohn [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. – 2021. – Vol. 19, № 7. – С. 1480–1488.e14.

89. Miao, B. Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Atherosclerotic Disease or Multiple Risk Factors / B. Miao [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. e014402.

90. Mitchell, J. D. Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring / J. D. Mitchell [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 72, № 25. – P. 3233–3242.

91. Morisky, D. E. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence and Long-Term Predictive Validity of Blood Pressure Control / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Medical care*. – 1986. – Vol. 24 (1). – P. 67–74.

92. Morisky, D. E. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting / D. E. Morisky [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 348–354.

93. Muntner, P. Predictors of Low Clopidogrel Adherence Following Percutaneous Coronary Intervention / P. Muntner [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 108, № 6. – P. 822–827.

94. Nieuwlaat, R. Interventions for enhancing medication adherence / R. Nieuwlaat [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – № 11.

95. O'Connor, P. J. Improving medication adherence: challenges for physicians, payers, and policy makers / P. J. O'Connor // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166, № 17. – P. 1802–1804.

96. Olomu, A. B. Evidence of disparity in the application of quality improvement efforts for the treatment of acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice Initiative in Michigan / A. B. Olomu [et al.] // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 159, № 3. – P. 377–384.

97. Osterberg, L. Adherence to Medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 353, № 5. – P. 487–497.

98. Pérez-Escamilla, B. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments / B. Pérez-Escamilla [et al.] // *Patient Preference and Adherence*. – 2015. – Vol. 9. – P. 569–578.

99. Poudel, I. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review / I. Poudel [et al.] // *Cureus*. – Vol. 11, № 7. – P. e5280.

100. Rand, C. S. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: Implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia / C. S. Rand // *American Journal of Cardiology*. – 1993. – Vol. 72, № 10. – P. D68–D74.

101. Risser, J. Development and Psychometric Evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in Low-Literacy Patients With Chronic Disease / J. Risser, T. A. Jacobson, S. Kripalani // *Journal of Nursing Measurement*. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 203–219.

102. Robin DiMatteo, M. [et al.] Patient Adherence and Medical Treatment Outcomes: A Meta-Analysis / M. Robin DiMatteo [et al.] // *Medical Care*. – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 794–811.

103. Rodriguez, F. Predictors of Long-term Adherence to Evidence-based Cardiovascular Disease Medications in Outpatients With Stable Atherothrombotic Disease: Findings From the REACH Registry / F. Rodriguez [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2013. – Vol. 36, № 12. – P. 721–727.

104. Rogers, A. M. The association between guideline-based treatment instructions at the point of discharge and lower 1-year mortality in Medicare patients after acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) initiative in Michigan / A. M. Rogers [et al.] // *American Heart Journal*. – 2007. – Vol. 154, № 3. – P. 461–469.

105. Rolnick, S. J. Patient characteristics associated with medication adherence / S. J. Rolnick [et al.] // *Clinical Medicine & Research*. – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 54–65.

106. Sackett, D. L. Patient compliance with antihypertensive regimens / D. L. Sackett, R. B. Haynes, E. S. Gibson [et al.] // *Patient Couns Health Educ*. – 1978 1st Quart. – № 1 (1). – P. 18–21.

107. Salari, A. Medication Adherence and its Related Factors in Patients Undergoing Coronary Artery Angioplasty / A. Salari [et al.] // *Journal of Caring Sciences*. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 213–218.

108. Shang, P. Association Between Medication Adherence and 1-Year Major Cardiovascular Adverse Events After Acute Myocardial Infarction in China / P. Shang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. e011793.

109. Shin J. Gender Differences in the Risk of Ischemic Heart Disease According to Healthcare Utilization and Medication Adherence among Newly Treated Korean Hypertensive Patients / J. Shin [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 1274.

110. Simon, S. T. Medication adherence in cardiovascular medicine / S. T. Simon [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2021. – Vol. 374. – P. n1493.

111. Sotorra-Figuerola, G. Impact of adherence to drugs for secondary prevention on mortality and cardiovascular morbidity: A population-based cohort study. IMPACT

study / G. Sotorra-Figuerola [et al.] // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2021. – Vol. 30, № 9.

112. Straka, R. J. Patient Self-Reporting of Compliance Does Not Correspond with Electronic Monitoring: An Evaluation Using Isosorbide Dinitrate as a Model Drug / R. J. Straka [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 1997. – Vol. 17, № 1. – P. 126–132.

113. Struthers, A. D. Nonadherence with ACE inhibitors is common and can be detected in clinical practice by routine serum ACE activity / A. D. Struthers [et al.] // *Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.)*. – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 43–46.

114. Sun, Y. Poor adherence to P2Y12 antagonists increased cardiovascular risks in Chinese PCI-treated patients / Y. Sun [et al.] // *Frontiers of Medicine*. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 53–61.

115. Svarstad, B. L. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence / B. L. Svarstad [et al.] // *Patient Education and Counseling*. – 1999. – Vol. 37, № 2. – P. 113–124.

116. Tsai, I.-T. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease / I.-T. Tsai [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2017. – Vol. 17. – P. 1.

117. Verma, S. Occurrence of First and Recurrent Major Adverse Cardiovascular Events With Liraglutide Treatment Among Patients With Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Events: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial / S. Verma [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2019. – Vol. 4.

118. Wada, H. Guideline adherence and long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a Japanese Registry of Acute Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET) substudy / H. Wada [et al.] // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 939–947.

119. Xie, G. Six-month adherence to Statin use and subsequent risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients discharged with acute coronary syndromes / G. Xie [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 155.

120. Yeaw, J. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes / J. Yeaw [et al.] // Journal of managed care pharmacy: JMCP. – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 728–740.

121. Zeymer, U. Secondary prevention in outpatients with coronary artery disease. Adherence with recommendations within 4 weeks after hospital discharge / U. Zeymer ; ATKA-Register-Teilnehmer // Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946). – 2007. – Vol. 132, № 45. – P. 2367–2370.

**Приложение А
(справочное).
Опросник ММАС-8**

Дата _____

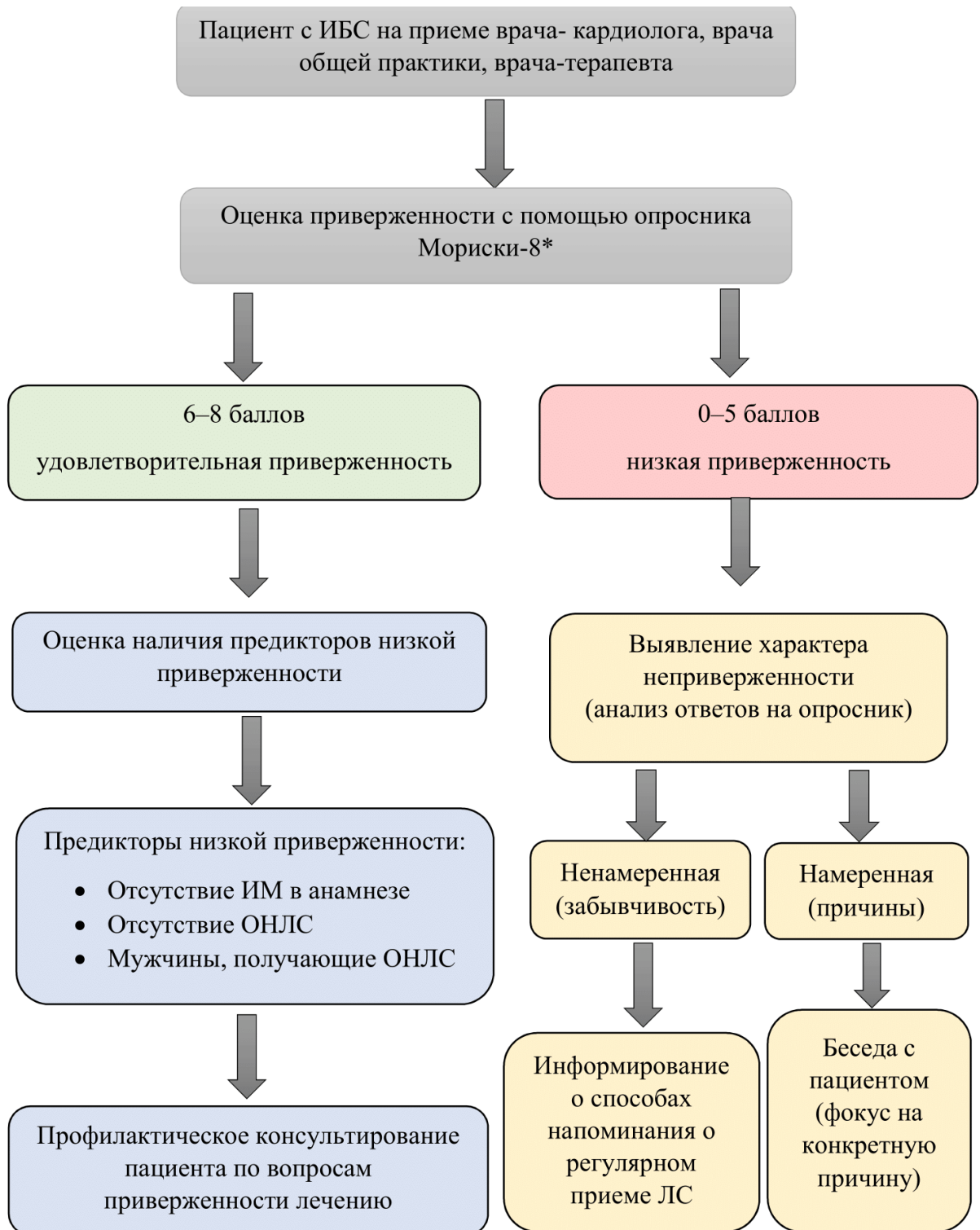
Инициалы	Дата рождения	Полис ОМС	ID пациента

Таблица А.1 – Опросник ММАС-8

№	Вопрос:	ДА	НЕТ
1	Не забываете ли Вы периодически принимать лекарства?		
2	За прошедшие 2 недели был ли день, когда Вы забывали принимать лекарства?		
3	Вы когда-нибудь прекращали принимать лекарства или уменьшали дозу без уведомления врача, потому что почувствовали себя хуже, чем было до этого?		
4	Бывает ли, что Вы забываете принимать лекарства, находясь в пути или вне дома?		
5	Принимали ли Вы лекарства вчера?		
6	Прекращаете ли Вы прием лекарств, когда чувствуете хорошо?		
7	Не огорчала ли Вас когда-нибудь необходимость строго придерживаться схемы лечения?		
8	Как часто Вы испытываете трудности в запоминании времени приема лекарств? ___ А. Никогда ___ В. Редко ___ С. Иногда ___ D. Часто ___ Е. Постоянно		
		ИТОГО:	

**Приложение Б
(обязательное).**

**Алгоритм ведения пациента с ИБС в отношении приверженности
фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях**



Примечание – * – рекомендуется проводить оценку приверженности через 3–6 месяцев от начала или корректировки фармакотерапии (но не реже 1 раза в год).

Рисунок Б.1 – Алгоритм ведения пациента с ИБС в отношении приверженности фармакотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях