

Гусейнова Эльмира Тамерлановна

**Оценка приверженности к лекарственной терапии и
отдаленные исходы заболевания у больных с хронической
сердечной недостаточностью по данным амбулаторного
регистра**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в отделе профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

Официальные оппоненты:

Заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МНОЦ МГУ), г. Москва, доктор медицинских наук, доцент

Орлова Яна Артуровна

Ведущий научный сотрудник отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук

Соболева Галина Николаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АМКР	– антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II
ДИ	– доверительный интервал
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КР	– клинические рекомендации
ЛП	– лекарственные препараты
НОДФ	– Национальное общество доказательной фармакотерапии
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– отношение рисков
ПККТ	– первичная комбинированная конечная точка
ССС	– сердечно-сосудистые события
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
BNP	– Brain Natriuretic Peptide
COVID-19	– COronaVIrus Disease 2019
ESC	– European Society of Cardiology
NYHA	– New York Heart Association
NT-proBNP	– N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

ХСН – одна из основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на развитие современных методов диагностики, лечения ХСН, регулярно обновляемым КР, вопросы качества медикаментозной терапии и приверженности к ней не теряют своей актуальности.

К сожалению, в реальной практике далеко не все больные получают терапию, полностью отвечающую современным КР, и, соответственно, не получают должного результата лечения [Fonarow G.C., et al., 2009]. Основной, но не единственной причиной этого является плохая приверженность к лечению. Последняя может быть следствием как несоблюдения врачами КР (тогда говорят о плохой приверженности врачей), так и несоблюдения больным назначенного врачом лечения (неприверженность больного).

Степень разработанности темы исследования

В российских регистрах уделено значительное внимание вопросу приверженности к медикаментозной терапии. Основные наблюдательные исследования рассматривают приверженность врача к назначению рекомендованной терапии отдельно от приверженности пациента к лечению. Так, в Красноярском наблюдательном исследовании особое внимание уделено приверженности пациентов к назначению врачами с помощью опросника Мориски–Грина, который не может ответить на вопрос о приверженности к конкретным препаратам, в Павловском регистре ХСН рассматривался вопрос назначения врачами терапии согласно КР, но не определена приверженность пациентов [Арутюнов А. Г. и др., 2014]. В Оренбургской областной клинической больнице также предпринята попытка оценить приверженность к назначенному лечению пациентов с ХСН, но разработанная анкета для оценки приверженности включает 30 вопросов, и сложна для использования во врачебной практике [Митрофанова И. С. и др., 2008].

Оценка приверженности больных к назначенному лечению проводилась в ряде крупных зарубежных исследований таких как BIOlogy Study to TAilored Treatment in Chronic Heart Failure, Heart Failure Adherence and Retention Trial, однако методы оценки приверженности в этих исследованиях недоступны для

практического здравоохранения. КР, по данным этих исследований, выполнялись у менее половины пациентов.

Ознакомившись с доступной литературой, можно сказать, что достаточно хорошо изучены течение ХСН, ее исходы, назначаемая терапия, однако приверженность лечению этой категории больных исследованы недостаточно. Существующие методы оценки приверженности к лечению, которые используются в клинических исследованиях, сложны для реальной практики, а опросники не адаптированы для таких больных.

В настоящем исследовании одновременно проведена оценка приверженности врачей к соблюдению КР при ХСН и больных к приему назначенных препаратов, определены отдаленные исходы у данных больных.

Цель исследования

В рамках амбулаторного регистра изучить приверженность врачей к соблюдению надлежащей клинической практики в соответствии с клиническими рекомендациями, определить приверженность к назначенному лечению больных с хронической сердечной недостаточностью и её влияние на исходы заболевания.

Задачи исследования

1) У больных с ХСН, отобранных из амбулаторного регистра изучить приверженность врачей к соблюдению КР, т.е. оценить соответствие медикаментозной терапии современным КР.

2) Адаптировать опросник по оценке приверженности к медикаментозной терапии для применения у больных с ХСН, что позволит оценить как общую приверженность к лечению, так и приверженность к конкретным ЛП.

3) Выявить основные факторы, ассоциированные с плохой приверженностью больных к назначенному медикаментозному лечению (социально-демографические, анамнестические, клинические).

4) В проспективной части исследования оценить влияние приверженности к назначенной терапии на вероятность возникновения ПККТ - смерть, ИМ, ОНМК, дестабилизация ХСН с госпитализацией и без нее.

5) Изучить влияние самоизоляции в период пандемии COVID-19 на приверженность больных ХСН к медикаментозному лечению.

Научная новизна. Впервые в РФ в рамках амбулаторного регистра доступными для практического здравоохранения методами определена приверженность к терапии у пациентов с ХСН. Установлена приверженность врачей к соблюдению КР у больных ХСН в рамках амбулаторного регистра, проведена сравнительная характеристика лечения у пациентов, длительно наблюдавшихся в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра и первично обратившихся пациентов. Изучена приверженность больных как общая, так и к конкретным ЛП, определены факторы, влияющие на нее, установлены основные факторы неприверженности у данной категории пациентов. Показано снижение приверженности к лечению больных с ХСН во время самоизоляции в период пандемии COVID-19. В рамках исследования установлено влияние приверженности на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В рамках работы описана реальная ситуация приверженности пациентов ХСН к медикаментозной терапии с использованием доступного для практического врача опросника «Шкала приверженности НОДФ». Зарегистрированы факторы, влияющие на приверженность к лечению, знание которых поможет практическому врачу корректировать ее. Проведена оценка качества медикаментозной терапии у данной категории больных и сравнительная характеристика лечения у пациентов, длительно наблюдавшихся в специализированном кардиологическом подразделении и первично обратившихся пациентов.

Методология и методы исследования. Работа выполнена на базе регистра ПРОФИЛЬ и посвящена изучению приверженности врачей к соблюдению КР и приверженности пациентов с ХСН к медикаментозному лечению. Изучена связь между приверженностью к терапии и частотой возникновения конечных точек у пациентов с ХСН. Изучен «портрет» пациента с ХСН в рамках амбулаторного регистра. Применялись опросный метод, аналитический, клинко-инструментальный и лабораторные и статистические методы исследований.

Положения, выносимые на защиту

1) Качество медикаментозной терапии у больных ХСН не всегда соответствует надлежащей клинической практике в соответствии с КР, а выбор препаратов внутри группы не всегда адекватен, пациенты часто не получают целевых доз ЛП.

2) Приверженность больных к терапии разными группами лекарственных препаратов оказалась различной, самой низкой она была к иАПФ/БРА, основными факторами неприверженности к лечению у пациентов с ХСН являются забывчивость и большое количество назначаемых ЛП.

3) Риск ССС у неприверженных пациентов в 3,6 раза выше при сравнении с приверженными.

4) Во время пандемии COVID-19 наблюдалось ухудшение приверженности к приему ЛП, особенно к иАПФ/БРА.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки и применением современных методов статистического анализа. Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 28 сентября 2022 года (протокол № 55/1).

Основные положения диссертационного исследования доложены на конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2020).

Публикации. По теме диссертации автором опубликовано 7 печатных работ, из которых 4 статьи в журналах, входящих в список ВАК и международные базы цитирования Scopus и WoS, 1 статья в рецензируемом журнале и 2 тезиса.

Личный вклад автора заключался в отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и исключения; сборе и анализе клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных данных; адаптация опросника по оценке приверженности для больных с ХСН; контакт с больными по телефону во время пандемии COVID-19, составление базы данных для статистической обработки материала; анализе и интерпретации полученных статистических данных; подготовке публикаций и докладов по теме диссертации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ». Минздрава России.

В исследование были отобраны больные из регистра ПРОФИЛЬ (регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра) обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России по поводу ХСН в период с 01 декабря 2019 г. по 31 декабря 2020 г.. Включено 72 пациента, которым диагноз ХСН был уточнен при включении в исследование согласно критериям включения.

Включено 72 пациента, из них 40 пациентов наблюдались в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра ранее, 32 пациента обратились впервые. Средний возраст пациентов составил $73 \pm 9,1$ лет, средняя ФВ 43% по Симпсону, уровень BNP, NT-proBNP определен у 32 пациентов и превышал нормативные значения.

Критерии включения:

- Пациенты регистра ПРОФИЛЬ, включенные в период с 01.01.2016 по 31.12.2020
- ХСН с ФВ <50%, BNP >35 пг/мл и NT-proBNP >125 пг/мл

Критерии исключения:

- отсутствие контакта с больным (невозможность связаться с больным)
- отказ от подписания информированного согласия.
- ФВ >50%
- пациенты, принимавшие ранее участие в рандомизированных клинических исследованиях.

Согласно протоколу исследования было запланировано 2 обязательных визита: включение в исследование (V1) и визит через 1 год наблюдения (V2), во время которых проводилась оценка как общей приверженности к медикаментозной терапии, так и приверженности к конкретным лекарственным препаратам. Оценка общей приверженности к медикаментозной терапии проводилась с помощью оригинального опросника «Шкала приверженности НОДФ», который был дополнен вопросами по оценке фактической приверженности к конкретным препаратам,

влияющих на исходы заболевания (ИАПФ/БРА, ББ, АМКР). Оценка приверженности проводилась по баллам: 0 баллов – абсолютная приверженность; 1-2 балла – частичная, неполная приверженность; 3 балла – частичная неприверженность; 4 балла – абсолютная неприверженность.

Во время визита V1 проводилась также коррекция терапии согласно действующим на момент проведения исследования КР. На протяжении года не было запланировано визитов: пациенты при необходимости могли самостоятельно обратиться к лечащему врачу, как в специализированное подразделение научно-исследовательского центра, так и в поликлинику по месту жительства. Основными критериями качественной медикаментозной терапии были: назначение рекомендованных ЛП и их доза, отсутствие назначения не рекомендованных ЛП согласно КР; правильный выбор препаратов внутри класса, соблюдение инструкции к применению конкретного ЛП. При повторном визите через год – V2, проводилась оценка приверженности к рекомендованной медикаментозной терапии, оценка качества терапии и регистрация конечных точек.

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование, выполненное на базе амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ. Пациенты с верифицированной ХСН были отобраны в исследование «COMPLIANCE» (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes Inpatient with Chronic heart failure in the outpatient registry), которое зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov/NCT04262583 (рис.1). Каждый пациент подписывал письменное информированное согласие на обработку персональных данных и участие в научном исследовании.

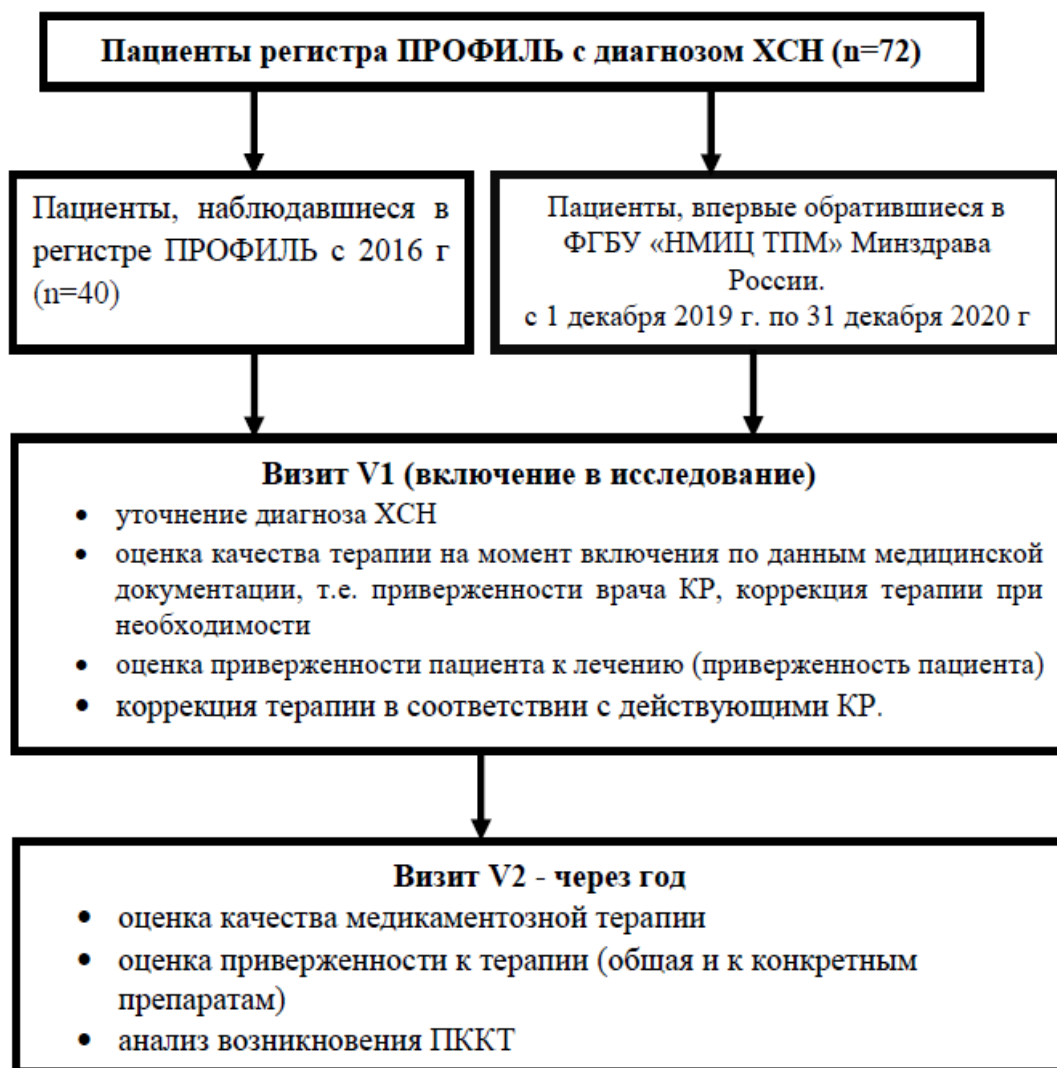


Рисунок – 1 Дизайн исследования

Статистический анализ выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики, с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 2.0 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений (M) и среднеквадратичных отклонений (SD) или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%], (количественные показатели), а также в виде процентных долей (%) (качественные показатели). Сравнительный анализ качественных переменных выполнялся с помощью точного критерия Фишера, парного t-критерия Стьюдента, критериев Манна-Уитни, критерия χ^2 . Оценку выживаемости проводили методом Каплана-Мейера, лог-ранк критерия Манталя – Кокса, анализ выживаемости с оценкой влияния приверженности к медикаментозному лечению ХСН на риск развития ПККТ – с помощью

регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с определением ОР и 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включено 72 пациента, которым диагноз ХСН был уточнен при включении. Из них 22 женщины, 50 мужчин. Клиническая характеристика степени тяжести ХСН на момент включения в исследование представлена в таблице 1. Более чем у половины пациентов на момент включения в исследование отмечалась одышка ($n=62$), увеличение времени восстановления после нагрузки ($n=62$), отеки лодыжек ($n=52$), утомляемость ($n=65$), усталость ($n=62$), что подтверждает тяжесть включенной когорты больных.

Таблица 1 – Тяжесть и стадия ХСН ($n = 72$)

Показатель	n (%)
Симптомы	
Одышка	62 (86%)
Ортопноэ	30 (42%)
Пароксизмальная ночная одышка	35(49%)
Усталость	62 (86%)
Утомляемость	65(90%)
Увеличение времени восстановления после нагрузки	58(81%)
Отеки лодыжек	52 (72%)
Тяжесть ХСН (ФК по NYHA)	
1 ФК	6 (8%)
2 ФК	48 (67%)
3 ФК	18 (25%)
Стадия ХСН по классификации Н.Д.Стражеско, В.Х. Василенко, 1935г.	
1 стадия	5 (7%)
2а стадия	49 (68%)
2б стадия	18 (25 %)
ФВ по Симпсону	
ФВ <40%	30 (42%)
ФВ 40-49%	42 (58%)

Из таблицы 1 видно, что основная часть больных имела 2 ФК по NYHA и 2а стадию по классификации Н.Д.Стражеско, В.Х. Василенко, 1935г.

Общая клиническая характеристика всей когорты больных при включении в исследование представлена в таблице 2. Она свидетельствует о высокой коморбидности включенных больных.

Таблица 2 – Клиническая характеристика когорты больных (n = 72)

Показатели	n (%)
Пол	
мужчины	51 (71%)
женщины	21 (29%)
Курение	14 (19%)
Артериальная гипертония	64 (89%)
Сахарный диабет	19 (26%)
Фибрилляция предсердий	32 (44%)
ОИМ в анамнезе	40 (56%)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	25 (35%)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	7 (10%)
Сформированная аневризма ЛЖ	8 (11%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	19 (26 %)
Желудочковая экстрасистолия и наджелудочковая экстрасистолия (>10000 в сутки)	5 (7%)
Заболевание щитовидной железы, требующее медикаментозной терапии	9 (13%)

После оценки приверженности по опроснику «Шкала приверженности НОДФ» пациенты были разделены на 2 группы: приверженные к лечению – т.е. кто соблюдал полностью врачебные назначения (0 баллов по шкале приверженности НОДФ) и неприверженные (≥ 1 баллов по шкале приверженности НОДФ) (таблица 3). Группы приверженных и неприверженных пациентов статистически не отличались друг от друга по возрасту, основным клиническим характеристикам и сопутствующим нозологиям. Следует отметить, что только перенесенный ОИМ в анамнезе встречался в группе приверженных пациентов чаще (таблица 3).

Через год наблюдения в обеих группах была проведена оценка приверженности к медикаментозной терапии и выполнен сравнительный анализ данных двух групп о достижении ПККТ, которая включала: смерть, ОНМК, ИМ, декомпенсацию ХСН с госпитализацией и без госпитализации. Верификация декомпенсации ХСН без госпитализации проводилась на основании ухудшения ФК ХСН с необходимостью коррекции терапии, в т.ч добавления диуретика.

Таблица 3 – Клиническая характеристика приверженных и неприверженных пациентов с ХСН, n=72

Показатели	Приверженные n=34	Неприверженные n=38	p
Пол			
мужчины	25 (74%)	26 (68%)	0,71
женщины	9 (26%)	12 (32%)	0,71
Курение	6 (18%)	8 (21%)	0,38
Артериальная гипертония	31 (91%)	33 (86%)	0,56
Сахарный диабет	9 (26%)	10 (26%)	0,98
Фибрилляция предсердий	16 (47%)	16 (42%)	0,67
ОИМ в анамнезе	24 (71%)	16 (42%)	0,02
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	15 (44%)	10 (26%)	0,11
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	2 (6%)	5 (13%)	0,29
Сформированная аневризма ЛЖ	4 (12%)	4 (11%)	0,86
Хроническая обструктивная болезнь	6 (18%)	13 (34%)	0,16
Желудочковая экстрасистолия и наджелудочковая экстрасистолия (>10000 в сутки)	2 (6%)	3 (8%)	0,11
Заболевание щитовидной железы, требующее терапии	3 (9%)	6 (16%)	0,37

Через год наблюдения в обеих группах была проведена оценка приверженности к медикаментозной терапии и выполнен сравнительный анализ данных двух групп о достижении ПККТ, которая включала: смерть, ОНМК, ИМ, декомпенсацию ХСН с госпитализацией и без госпитализации. Верификация декомпенсации ХСН без госпитализации проводилась на основании ухудшения ФК ХСН с необходимостью коррекции терапии, в т.ч добавления диуретика.

При оценке качества назначенной терапии, было выявлено, что ББ были назначены 67 (93%) пациентам с ХСН при включении в исследование. Из них первичных было 30 пациентов, повторных 37. Однако ББ с доказанной эффективностью (согласно КР) назначались 85,7% (n=60). Исходная терапия при включении в исследование представлена в таблице 4. Целевая доза ББ не была достигнута ни в одной из групп пациентов.

Таблица 4 – Исходная терапия ББ на визите V1

Препарат	Первичные пациенты (n=32)	Пациенты, наблюдавшиеся ранее (n=40)	Целевая доза (рекомендации ESC)
	Назначенная суточная доза в мг, Ме, [25% ;75] и количество пациентов (n)		
Бисопролол	5 [2,5;5] (n=15)	2,5[5;5] (n=22)	10 мг/сут
Карведилол	25 [18,75;25] (n=3)	25[25;25] (n=5)	50 мг/сут
Метопролол	25 [37,5;50] (n=6)	37,5 [50; 125] (n=7)	200 мг/сут
Соталол	40 [40;100] (n=3)	160 (n=1)	***
Небиволол	n=0	5 [5; 5] (n=2)	10 мг/сут
Бетаксолол	10 [10;10] N=3	0	***

*** препарат отсутствует в КР ESC (2016)

Т.о. основной проблемой в лечении ББ больных ХСН был выбор препарата внутри класса, а также недостижение рекомендованной целевой дозы. При сравнении назначения ББ между первичными и ранее наблюдавшимися пациентами, статистически значимой разницы в частоте достижения целевой дозы не выявлено.

ИАПФ/БРА были назначены 94% (n=68), однако иАПФ/БРА с доказанной при ХСН эффективностью рекомендованы 72% (n=49) пациентов (таблица 5).

Таблица 5 – Исходная терапия ИАПФ/БРА на визите V1

Препарат	Первичные пациенты (n=32)	Пациенты, наблюдавшиеся ранее (n=40)	Целевая доза (рекомендации ESC)
	Назначенная суточная доза в мг, Ме, [25% ;75] и количество пациентов (n)		
Эналаприл	5 [5;7,5] (n=3)	20 [20;20] (n=11)	20 мг (2 р/сут.)
Лизиноприл	10 [3,75;20] (n=5)	10 (n=1)	20-35 мг (1 р/сут.)
Периндоприл	5 [5;6,5] (n=7)	5 [5;5] (n=6)	***
Фозиноприл	n=0	20 (n=1)	***
Рамиприл	6,25 [7,5;8,75] (n=2)	7,5 [5;10] (n=6)	10 мг/сут
Лозартан	50 [50;100] (n=6)	25 [25;81,3] (n=6)	150 мг/сут
Валсартан	90 [60;130] (n=4)	40 [40;80] (n=5)	320 мг/сут
Кандесартан	16 [12;20] (n=3)	n=0	32 мг/сут
Азилсартан	40 (n=1)	n=0	***
Валсартан/ сакубитрил	97/103 (n=1)	97/100 [97/103; 194/206] (n=4)	194/206 /сут

*** препарат отсутствует в КР ESC (2016)

Не входящие в КР ЛП были назначены 18 пациентам (11 первичным и 7 ранее наблюдавшимся). Только 12% (n=8) пациентов, из всех, кому были назначены иАПФ/БРА, получали их в целевых дозах. У ранее наблюдавшихся пациентов по сравнению с первичными отмечено более частое назначение Эналаприла в целевой дозе (p=0,004), в отношении назначения других препаратов, статистически значимых различий не выявлено. Также следует отметить редкое назначение препарата Сакубитрил/Валсартан (n=5).

Исходная терапия АМКР представлена в таблице 6, из которой видно, что пациенты, наблюдавшиеся длительное время также чаще достигают целевых доз чаще, чем первично обратившиеся пациенты. Следует отметить, что 15 пациентам из 31 данная группа препаратов назначалась без показаний, т.е. при ФВ> 35%

Таблица 6 – Исходная терапия АМКР на визите V1

Препарат	Первичные пациенты (n=32)	Пациенты, наблюдавшиеся ранее (n=40)	Целевая доза (рекомендации ESC)
	Назначенная суточная доза в мг, Ме [25% ;75] и количество пациентов (n)		
Спиронолактон	25 [25;25] (n=12)	25 [25;25] (n=15)	50 мг (1 р/сут.)
Эплеренон	25 (n=1)	50 [25;50] (n=3)	50 мг (1 р/сут.)

Общая приверженность пациентов к медикаментозной терапии и факторы неприверженности к ней

На визите включения и через год наблюдения в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра пациентам, согласно опроснику, «Шкала приверженности НОДФ», была определена общая приверженность.

При включении в исследование 47% пациентов оказались абсолютно приверженными к медикаментозной терапии, 43% частично приверженными и частично неприверженными, 10% абсолютно неприверженными (рисунок 2). Среди основных факторов неприверженности 38% пациентов отмечали большое количество назначенных препаратов, 27% забывали принимать препараты, опасение побочных эффектов, как причину неприверженности к терапии отмечали 22% пациентов. Основным побочным эффектом называли артериальную гипотензию, с которой пациенты сталкивались ранее при приеме препаратов.

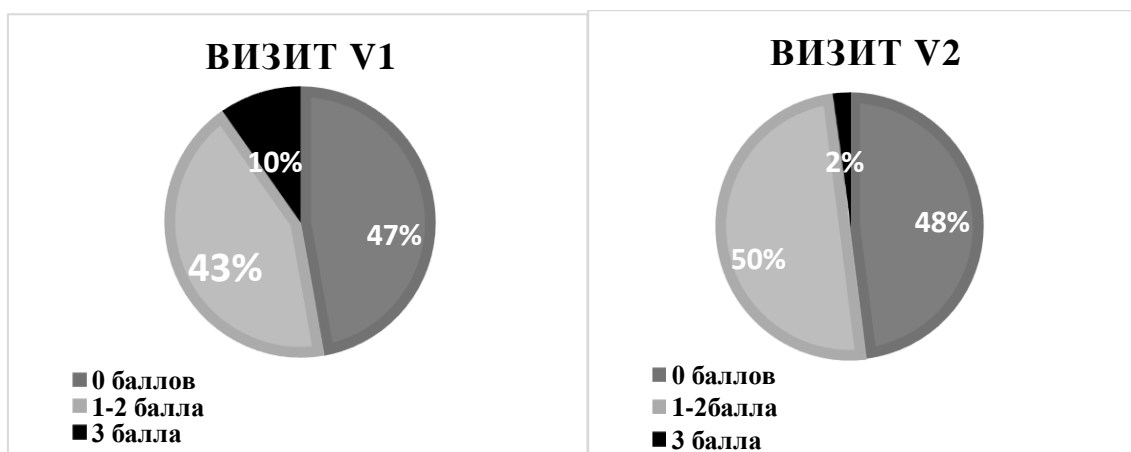


Рисунок 2 – Общая приверженность к терапии при включении в исследование (визит V1) и через год (визит V2)

На визите V1 основные факторы неприверженности: 10 (14%) человек забывали принимать препараты, 14 (19%) отметили, что принимают очень много лекарств, 8 (11%) опасались побочных эффектов, 3 (4%) не хотели принимать препараты постоянно, 1 (1%) - не принимал ЛП из-за высокой цены, у 2 (3%) возникли побочные эффекты.

Изменения факторов неприверженности через год наблюдения представлены на рисунке 3.

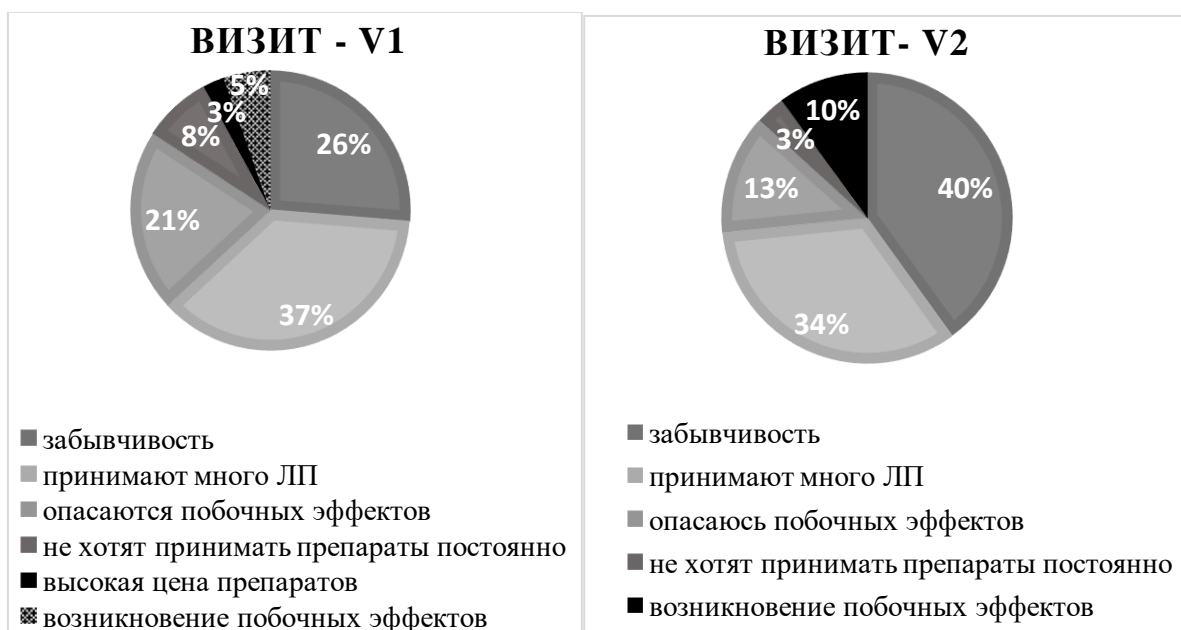


Рисунок 3 – Факторы неприверженности к терапии при включении в исследование (визит V1) и через один год (визит V2).

Через год наблюдения основным фактором неприверженности была забывчивость.

Сравнительная характеристика приверженности к конкретным препаратам

При первом визите была изучена приверженность к терапии конкретными препаратами с помощью дополненного опросника для пациентов с ХСН. Приверженность к приему конкретных препаратов, рекомендованных для улучшения прогноза пациентов с ХСН, была значительно лучше, чем общая и представлена на рисунках 4 и 5.

Для проведения сравнительной характеристики приверженности к лечению, при включении в исследование пациенты были разделены на группы: первично обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра и ранее наблюдавшиеся в данном отделе и обратившиеся к врачу в указанный период (повторные пациенты). Самая плохая приверженность зарегистрирована к иАПФ/БРА. Это является настораживающим фактом, так как эти препараты вносят существенный вклад в улучшении отдаленных исходов ХСН.

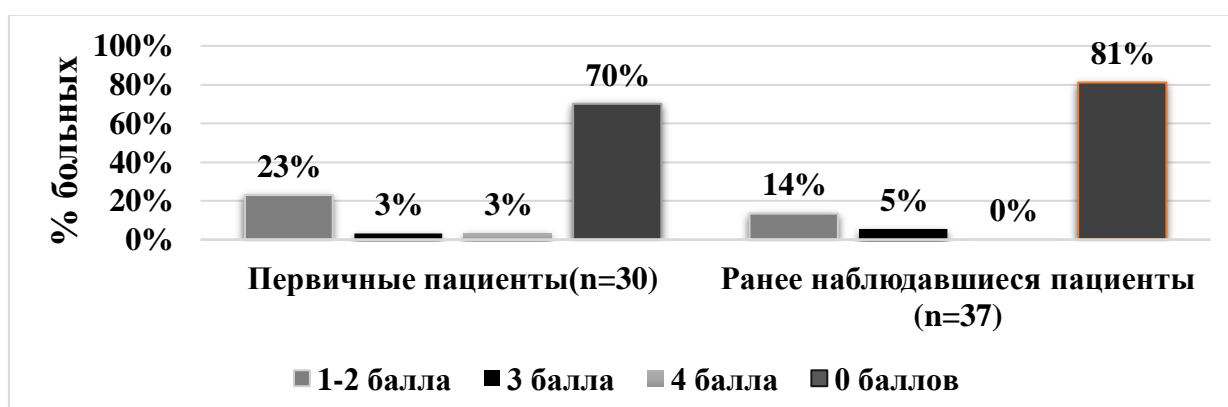


Рисунок 4 – Приверженность к терапии ББ пациентов с ХСН

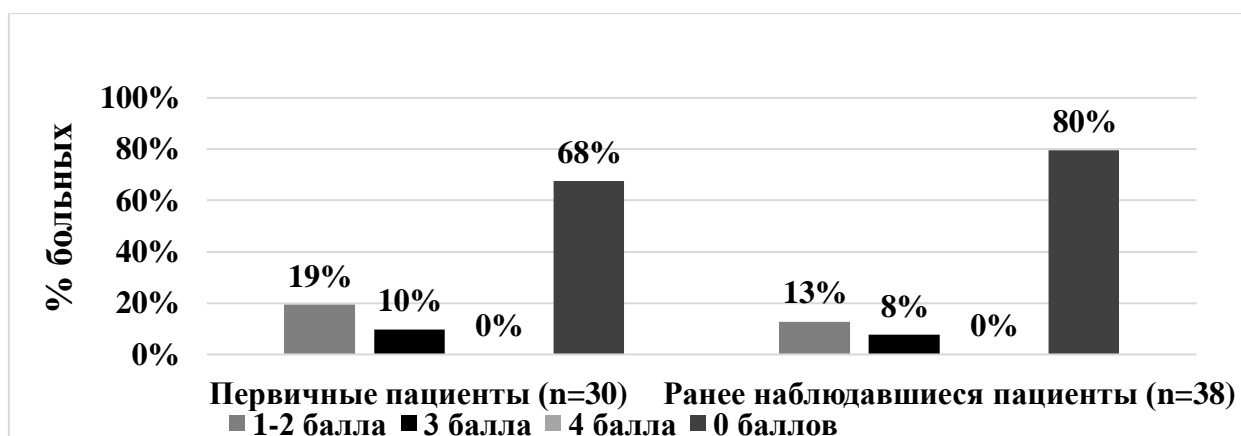


Рисунок 5 – Приверженность к терапии АПФ/БРА пациентов с ХСН

На рисунке 6 показаны основные факторы неприверженности к терапии иАПФ /БРА на момент включения в исследования и через год наблюдения.



Рисунок 6 – Факторы неприверженности к терапии иАПФ /БРА на визите V1 и на визите V2

Основными факторами неприверженности при включении в исследование являлись забывчивость и нежелание принимать много ЛП. Через год наблюдения забывчивость продолжала оставаться ведущим фактором, но количество пациентов, которые не хотят принимать препараты существенно уменьшилось, что, вероятно, обусловлено работой врачей.

Факторы неприверженности к терапии ББ представлена на рисунке 7. Основными факторами неприверженности также являются забывчивость и большое количество ЛП.

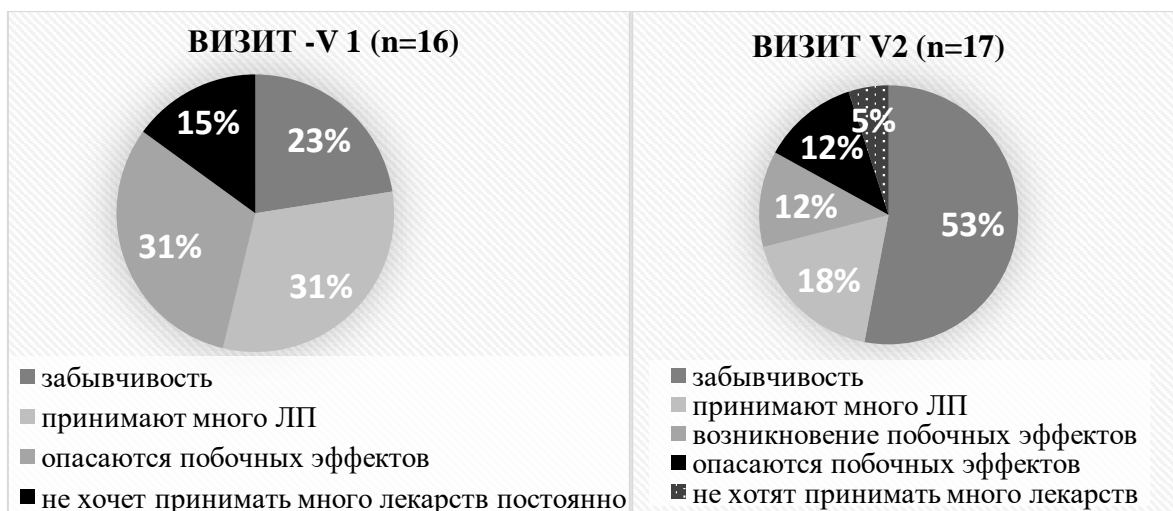


Рисунок 7 – Факторы неприверженности к терапии ББ на визите V1 и на визите V2.

Приверженность к терапии ХСН во время пандемии COVID-19

В рамках работы проведена оценка приверженности к терапии до пандемии COVID-19 и во время пандемии с помощью телефонного опроса.

В период с 11 по 25 мая 2020 года был опрошен 31 пациент с ХСН: 8 женщин и 23 мужчин. Средний возраст пациентов составил $66,6 \pm 10,8$ лет. Все пациенты прошли только визит включения в исследование в период с 1 декабря 2019 года по 23 марта 2020 года.

Результаты телефонного опроса показали, что количество полностью и частично приверженных пациентов уменьшилось, а число неприверженных больных увеличилось (рисунок 8), но выявленные различия не достигли статистической значимости ($p=0,256$). При телефонном опросе были зарегистрированы случаи прекращения приема различных ЛП в период самоизоляции. К ингибиторам АПФ приверженность снизилась более значимо ($p=0,031$).



Рисунок 8 – Приверженность к лечению пациентов с ХСН до пандемии COVID-19 и в период самоизоляции

Причинами неприверженности как общей, так и к конкретным ЛП, по результатам опроса были:

- невозможность связаться с врачом для уточнения вопросов, связанных с фармакотерапией;
- невозможность сдать анализы для коррекции дозы препаратов (статинов);
- возникновение побочных эффектов.

Ведущей причиной неприверженности к иАПФ/БРА была невозможность проконсультироваться с лечащим врачом по поводу необходимой коррекции терапии. На рисунке 9 представлено изменение приверженности к различным группам препаратов.

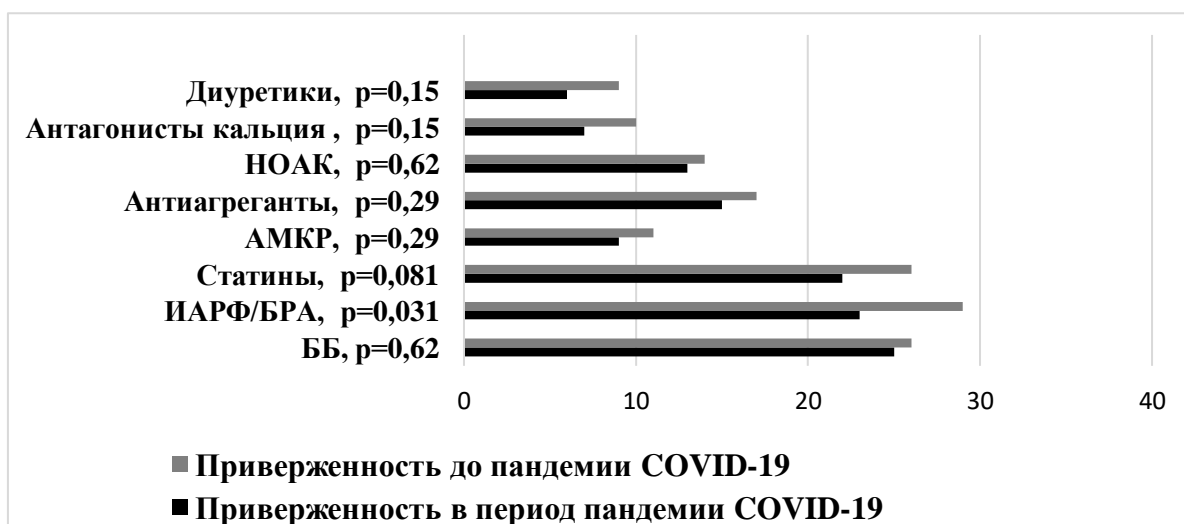


Рисунок 9 – Приверженность больных с ХСН к различным группам препаратов до и в период пандемии COVID-19

Прекращение приема иАПФ/БРА в период самоизоляции подчеркивает крайне неблагоприятную тенденцию в динамике приверженности к наиболее важным в лечении ХСН препаратам.

Отдаленные исходы пациентов с ХСН

Спустя год наблюдения отклик составил 93%, 5 пациентов отказались от контакта по разным причинам, и их данные не вошли в окончательный анализ.

В течение года умерло 6 (8%) чел., 2 (3%) чел. перенесли ОНМК, 14 (19%) пациентов были госпитализированы с декомпенсацией ХСН, у 1 (1%) развился ОКС без подъема сегмента ST с последующим стентированием коронарных артерий, 4 (6%) чел. обращались за амбулаторной помощью в связи с декомпенсацией ХСН с последующей коррекцией терапии. В таблице 6 представлены зарегистрированные компоненты ПККТ у приверженных и неприверженных пациентов

Таблица 6 – Компоненты ПККТ в зависимости от общей приверженности пациентов на визите V1

ПККТ	Приверженные (n=34)	Неприверженные (n=38)
Смерть, n (%)	2 (6%)	4 (11%)
ИМ, n (%)	-	1 (8%)
ОНМК, n (%)	1 (3%)	1 (8%)
ХСН без госпитализации, n (%)	-	4 (11%)
ХСН с госпитализацией, n (%)	3(9%)	11 (29%)
Всего: n (%)	6 (18%)	21 (55%)

В целом ССС было больше, чем ПККТ, учитывающих только первое событие: так 11 пациентов перенесли 2 и более ССС за год наблюдения: 11 человек обращались неоднократно с декомпенсацией ХСН, 4 пациента были госпитализированы дважды.

Проведенный анализ выживаемости через год с помощью метода Каплана-Мейера, показал, что среднее время наступления ПККТ составило 10,2 (95% ДИ: 9,5-0,8) мес. С помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса выявлены статистически значимые различия по уровню выживаемости в группах приверженных и неприверженных больных ($p=0,001$). Средний срок возникновения ПККТ для приверженных пациентов – $11,5 \pm 0,3$ мес., для неприверженных пациентов – $9,1 \pm 0,5$ мес. (рисунок 10).

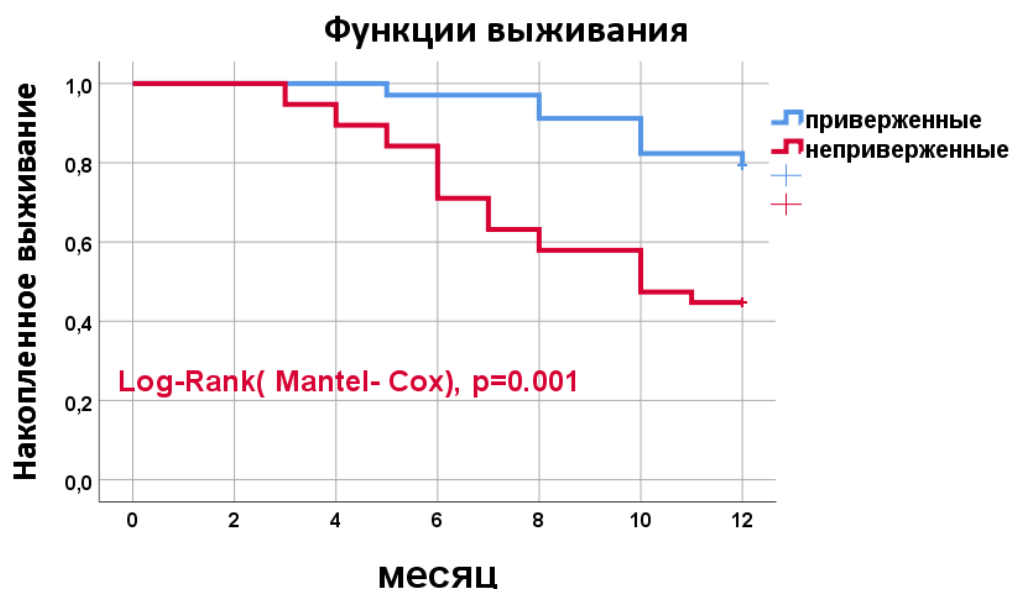


Рисунок 10 – Кривые Каплана-Мейера (достижение ПККТ) для групп приверженных и неприверженных к терапии ХСН пациентов

Анализ связи между частотой ССС и приемом ЛП основных групп, применяемых при лечении ХСН, выявил статистически значимую ассоциацию только для терапии иАПФ/БРА (рисунок 11). Среднее время наступления события для неприверженных терапии иАПФ/БРА пациентов составило 8,8 (95% ДИ: 7,6-9,9) мес, для приверженных – 11,1 (95% ДИ: 10,5-11,8) мес. Статистически значимой связи между частотой ССС и приверженностью к ББ и АМКР обнаружено не было ($p=0,338$ и $p=0,335$, соответственно).

В регрессионной модели Кокса была продемонстрирована связь увеличения риска возникновения ПККТ с общей неприверженностью к терапии: ОР 3,6; 95% ДИ 1,5-8,5, $p=0,003$ (рисунок 8).

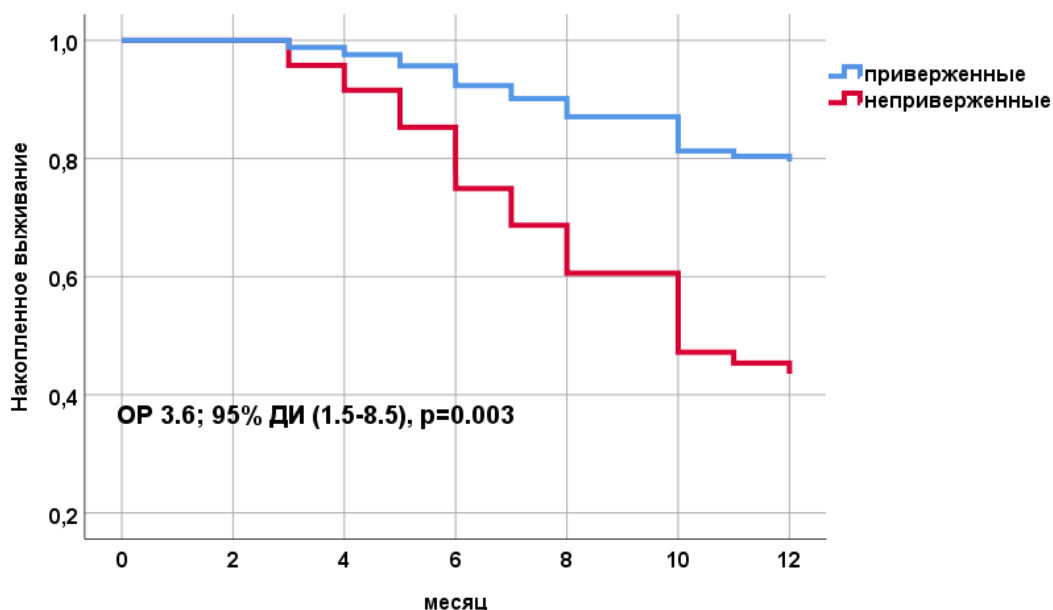


Рисунок 11 – Кривые риска Кокса у приверженных и неприверженных к терапии ХСН пациентов

Таким образом, больные с ХСН не всегда принимают терапию, соответствующую КР. Коррекция терапии в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра способствует повышению качества терапии и приверженности к ней. Общая приверженность к терапии пациентов с ХСН невысокая. Основными факторами неприверженности являются забывчивость, назначение большого количества ЛП, опасение побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Качество медикаментозной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью не всегда соответствует клиническим рекомендациям, а выбор препарата внутри группы не всегда верен. Большинство пациентов не достигают целевых доз лекарственных препаратов.
2. Длительное наблюдение в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра способствует улучшению качества терапии и приверженности к ней.

3. Приверженность больных к терапии разными группами лекарственных препаратов различается, самая низкая к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента/блокаторам рецепторов ангиотензина.

4. Основными факторами неприверженности являются забывчивость и большое количество лекарственных препаратов.

5. Выявлена статистически значимая связь между неприверженностью к лечению и частотой сердечно-сосудистых событий, риск которых возрастает в 3,6 раза у неприверженных при сравнении с приверженными пациентами.

6. Во время периода самоизоляции при пандемии COVID-19 наблюдалось ухудшение приверженности к приему лекарственных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности, особенно к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента/блокаторам рецепторов ангиотензина ($p=0,031$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные могут быть использованы организаторами здравоохранения для работы с врачами по повышению приверженности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

2. Необходимо регулярное знакомство практических врачей с данными доказательной медицины и клиническими рекомендациями.

3. Необходимо использовать простые опросники для оценки приверженности у больных с хронической сердечной недостаточностью. Контроль приверженности к лечению позволит улучшить качество терапии у данной категории больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования WoS и Scopus

1. Марцевич, С.Ю. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. / С.Ю. Марцевич, Э.Т. Гусейнова, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, С.В. Благодатских // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – №4. – С. 571-578.

2. Гусейнова, Э.Т. Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE). / Э.Т. Гусейнова, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, С.В. Благодатских, О.М. Драпкина, С.Ю. Марцевич // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – №5. – С. 738-742.
3. Martsevich, S.Y. Effects of the COVID-19 Pandemic on Treatment Adherence in Patients with Chronic Heart Failure. / S.Y. Martsevich, Y.V. Lukina, N.P. Kutishenko, **Е.Т. Guseynova**. // Caspian J Intern Med. – 2022– №13 – P.199-203.
4. Гусейнова, Э.Т. Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра). / Э.Т. Гусейнова, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, О.М. Драпкина, С.Ю. Марцевич. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – №10 – С. 41-47.

Статья в журнале, входящем только в Перечень ВАК:

5. Гусейнова, Э.Т. Проблема хронической сердечной недостаточности и приверженности медикаментозному лечению: методы оценки и нерешенные вопросы. / Э.Т. Гусейнова, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, С.Ю. Марцевич // Клиницист. – 2020. – № 14(3–4). – С. 18-28.

Тезисы

6. Гусейнова, Э.Т. / Изучение приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций в рамках исследования «COMPLIANCE». / Э.Т. Гусейнова, С.Ю. Марцевич // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 16-18 сентября 2020г, г. Москва. Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. № 5-2 –С.49.
7. Гусейнова, Э.Т. Изучение приверженности к медикаментозной терапии больных хронической сердечной недостаточностью в рамках исследования «COMPLIANCE». / Э.Т. Гусейнова, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, С.Ю. Марцевич // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 29.09.2020-01.10.2020г, г. Казань. Сборник тезисов. – 2020. – С.719.