

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ЛУКИНА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА

КАЧЕСТВО И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ:  
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РАЦИОНАЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	17
1.1 Качество фармакотерапии: понятие, параметры, оценка .....	17
1.1.1 Терминология по проблеме .....	17
1.1.2 Основные показатели качества фармакотерапии .....	19
1.1.3 Вопросы диагностики качества фармакотерапии .....	23
1.1.4 Заключение по проблеме качества фармакотерапии .....	27
1.2 Приверженность к лечению: понятие, факторы приверженности, диагностика .....	28
1.2.1 Терминология по проблеме .....	29
1.2.2 Диагностика приверженности, методы диагностики .....	30
1.2.3 Факторы приверженности, их взаимовлияние .....	34
1.2.4 Приверженность и качество терапии – terra incognita современной медицины .....	37
1.2.5 Заключение по проблеме приверженности .....	38
1.3 Рандомизированные контролируемые исследования и реальная клиническая практика как важные источники информации об аспектах качества и приверженности фармакотерапии .....	40
1.4 Заключение по обзору литературы .....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ .....	43
2.1 Структура и основные этапы работы .....	43
2.2 Наблюдательные исследования и регистры, включенные в работу .....	52
2.3 Методы оценки приверженности пациентов к лечению .....	56
2.3.1 Метод прямого врачебного опроса .....	56
2.3.2 Опросники и шкалы для оценки приверженности .....	57
2.4 Методы оценки приверженности врачей к положениям клинических рекомендаций, официальных инструкций к лекарственным препаратам .....	59
2.4.1 Опросник для врачей .....	59
2.4.2 Регистрационные карты наблюдательных исследований и регистров .....	59
2.5 Методы оценки качества фармакотерапии .....	59
2.5.1 Анализ врачебных назначений .....	59

2.5.2	Методы оценки эффективности фармакотерапии .....	60
2.5.3	Методы оценки безопасности фармакотерапии.....	60
2.6	Методы оценки качества жизни пациентов .....	61
2.6.1	Сиэтлский опросник качества жизни пациентов со стенокардией напряжения.....	61
2.7	Методика разработки классификаций и интегрированных показателей .....	62
2.8	Протоколы наблюдательных программ и регистров.....	62
2.8.1	Регистр ПРОФИЛЬ.....	62
2.8.2	Регистр ЛИС-1 .....	64
2.8.3	Регистр ЛИС-2.....	65
2.8.4	Наблюдательное исследование НИКЕЯ .....	66
2.8.5	Наблюдательное исследование ПРИОРИТЕТ .....	68
2.8.6	Наблюдательное исследование АНТЕЙ .....	71
2.8.7	Наблюдательные исследования ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 .....	73
2.9	Статистический анализ .....	76
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		78
3.1	I этап – методические разработки для последующих этапов исследования.....	78
3.1.1	Опросники и шкалы .....	78
3.1.2	Заключение по I этапу работы .....	87
3.2	II этап – оценка различных параметров приверженности и качества фармакотерапии в наблюдательных исследованиях и регистрах.....	87
3.2.1	Оценка различных видов и показателей приверженности к фармакотерапии .....	87
3.2.2	Приверженность врачей клиническим рекомендациям, как основа качества назначаемой фармакотерапии.....	137
3.2.3	Взаимосвязь аспектов качества фармакотерапии и приверженности к ней .....	144
3.2.4	Взаимосвязь показателей качества жизни, эффективности лечения и приверженности к фармакотерапии .....	148
3.2.5	Взаимосвязь показателей качества и приверженности фармакотерапии и исходов сердечно-сосудистых заболеваний.....	150
3.2.6	Заключение по II этапу работы.....	158

3.3. III этап – разработка классификаций и интегрированных показателей на основании полученных данных.....	159
3.3.1 Классификации приверженности и качества фармакотерапии .....	159
3.3.2 Разработка и апробация интегрированных показателей .....	165
3.3.3 Заключение по III этапу работы .....	180
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	181
4.1 Обсуждение вопросов диагностики качества фармакотерапии и приверженности к лечению .....	181
4.1.1 Обсуждение вопросов диагностики качества фармакотерапии .....	182
4.1.2 Обсуждение вопросов диагностики приверженности к фармакотерапии .....	184
4.2 Обсуждение вопросов взаимосвязи показателей качества фармакотерапии и приверженности к лечению .....	189
4.3 Обсуждение взаимосвязи качества и приверженности фармакотерапии и показателей качества жизни пациентов.....	202
4.4 Особенности результатов оценки приверженности и качества терапии в рандомизированных контролируемых исследованиях и в условиях реальной клинической практики. Анализ влияния на неблагоприятные исходы.....	205
4.5 Обсуждение вопросов повышения приверженности больных к лечению и качества фармакотерапии в ракурсе приверженности врачей к клиническим рекомендациям .....	210
4.6 Возможные способы решения проблемы рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	218
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	220
ВЫВОДЫ.....	222
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	227
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	232
Приложение 1. Первичная ИРК пациента регистра ПРОФИЛЬ .....	264
Приложение 2. Повторная ИРК пациента регистра ПРОФИЛЬ .....	274
Приложение 3. ИРК телефонного контакта с пациентом регистра ПРОФИЛЬ .....	285

Приложение 4. Оригинальный опросник-30 (опросник по определению информированности пациентов о заболеваниях, способах самоконтроля, терапии, по оценке приверженности к лечению и ее барьеров) .....	289
Приложение 5. Анкета для оценки знаний по клинической фармакологии и приверженности врачей положениям клинических рекомендаций.....	294
Приложение 6. Опросник по оценке нежелательных явлений ФТ у пациентов регистра ПРОФИЛЬ, особенностях ознакомления больных с официальными инструкциями к медицинским препаратам. ....	300
Приложение 7. Инструктаж для врача при определении ведущей причины неприверженности пациентов .....	301
Приложение 8. Памятка для пациента с выявленной частичной ненамеренной неприверженностью.....	303
Приложение 9. Инструкция-памятка для врачей-исследователей наблюдательной программы АНТЕЙ.....	304

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Снижение смертности и увеличение продолжительности жизни населения Российской Федерации (РФ) является одной из ключевых и приоритетных целей Национального проекта «Здравоохранение», утвержденного 24 декабря 2018 года на заседании президиума Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам. В России, как и во многих странах мира, на протяжении последних десятилетий ведущей причиной смерти остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения: ишемическая болезнь сердца (ИБС), мозговой инсульт (МИ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и т.д. Поэтому одной из главных задач, которая стоит перед современной медицинской наукой и клинической практикой, является разработка мер по наиболее эффективному влиянию на прогноз и качество жизни больных ССЗ.

Назначение лекарственных препаратов (ЛП) на сегодняшний день является наиболее распространенным медицинским вмешательством [258]. Очевидно, что особенно важно применение ЛП, улучшающих прогноз заболевания и жизни, – так называемых, «жизнесберегающих» (от англ. – «life-saving drugs»). Значимость таких препаратов была подтверждена при анализе влияния различных факторов на снижение смертности от ИБС в Соединенных Штатах Америки (США) за последние 20 лет XX столетия. Было показано, что наибольший вклад в это снижение вносит именно применение ЛП с доказанной при ИБС эффективностью: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов (ББ) и статинов [118, 120].

Несмотря на наличие в арсенале современной медицины большого количества ЛП с доказанной, как правило, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), высокой эффективностью и безопасностью, в реальной клинической практике (РКП) редко удается достичь величины продемонстрированного в РКИ эффекта [246]. Кроме того, в условиях РКП иногда обнаруживается небезопасность вышедших на рынок новых ЛП при более длительном, чем в РКИ, их применении, что в ряде случаев может приводить к отзыву ЛП с фармацевтического рынка [212].

Все возрастающее число побочных эффектов (ПЭ) лекарственных препаратов является обратной стороной доминирующей позиции фармакотерапии (ФТ) среди других методов лечения [9, 25, 26, 48]. По данным ведущих контролирующих организаций США и Европы – Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) – к

концу второго десятилетия двадцать первого века осложнения лекарственного лечения становятся причиной более 100 000 летальных исходов ежегодно, опережая сахарный диабет, заболевания легких, несчастные случаи и автомобильные катастрофы [279–281]. По результатам аналитического исследования Makary M.A. и Daniel M. медицинские ошибки, среди которых лидирующую позицию занимают лекарственные осложнения, и вовсе являются третьей среди ведущих причин смерти в США, уступая фатальное первенство лишь ССЗ и онкопатологии [187]. Европейской ассоциацией фармацевтической помощи – The Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) – была предложена классификация так называемых, проблем, связанных с фармакотерапией (ПСФ). Последнее обновление данного документа было в 2020 году – версия v.9.01 [129]. Согласно данной классификации основными проблемами, связанными с лекарственными препаратами, являются: 1) неправильное назначение препарата (т.е. при наличии противопоказаний или отсутствии у пациента показаний к его приему); 2) неоправданное назначение препаратов в очень низких дозах; 3) передозировка препарата; 4) наличие у больного нежелательных явлений (НЯ) при приеме лекарственного препарата; 5) проблемы, связанные с приверженностью пациента к лечению; 6) неназначение нужного препарата (при наличии показаний и веского основания для его использования); 7) «избыточное» назначение «лишних» (ненужных) препаратов (что нередко приводит к полипрагмазии) [129]. Таким образом, согласно данной классификации, приверженность к лекарственному лечению является одной из составляющих ПСФ, что является весьма оправданным, так как ожидаемый эффект даже от правильно назначенного («качественного») лечения может быть неполным или отсутствовать, в принципе, в результате неудовлетворительной приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций (ВР), в частности, по применению лекарственной терапии. Это подтверждается известным изречением американского детского хирурга Ф. Купа: «Лекарства не действуют, если больной не принимает их». Наибольшую актуальность вопросы приверженности приобретают в случае хронических заболеваний, протекающих мало- или бессимптомно, требующих длительного приема лекарственных препаратов [214].

### **Степень разработанности темы исследования**

Все перечисленные в классификации ПСФ критерии, безусловно, следует включить в понятие «качества терапии», точного определения которому, как и единого универсального набора входящих в него критериев, к настоящему времени не существует [93, 129, 153, 195, 196]. Предположения о наличии взаимосвязи между различными аспектами ПСФ высказывались давно, однако данный вопрос, как и подробное изучение всех составляющих

ПСФ, в настоящее время остается до конца не изученным, а его исследование в условиях РКП представляется важной и актуальной задачей [181].

Следует отметить, что, несмотря на полувековую историю изучения приверженности целый ряд вопросов по данной проблеме остается нерешенным: отсутствует единая классификация приверженности, утержденная терминология по данной проблеме, нет признанного метода «золотого стандарта» диагностики приверженности и единой стратегии повышения приверженности. Кроме того, в современной литературе отсутствуют сведения об обратной стороне данной проблемы – отрицательном эффекте и крайней нежелательности удовлетворительной приверженности к лекарственному лечению низкого качества. В последнем случае хорошая приверженность к терапии будет скорее во вред здоровью больного, что нарушает один из основополагающих принципов медицины – «Noli nocere!» («Не навреди!»). Наличие этой проблемы подчеркивает тесную и неразрывную взаимосвязь аспектов качества терапии и приверженности к ней. Кроме того, очевидно, что качество терапии обеспечивается в том числе и приверженностью врачей к соблюдению КР, а также положений официальных инструкций к ЛП [187].

Большинство из многочисленных, выполненных к настоящему моменту исследований и научных обзоров посвящены отдельному рассмотрению и анализу вопросов качества лечения и приверженности к терапии, в то время, как данные аспекты являются неотъемлемыми частями одного целого, и должны оцениваться одновременно и совместно.

Таким образом, очевидно, что на современном этапе назрел вопрос о необходимости комплексной оценки приверженности к лечению и качества этого лечения, с разработкой интегрированного показателя, в котором будут учитываться параметры обоих указанных аспектов.

ССЗ по-прежнему остаются ведущей причиной смерти в России и многих других странах мира, поэтому рассмотрение обозначенных вопросов в отношении терапии именно хронических ССЗ, в условиях РКП, а также разработка и усовершенствование методов решения данных задач, представляются актуальными и значимыми для современной медицины.

### **Цель**

Разработать методические подходы к комплексной оценке качества медикаментозного лечения сердечно-сосудистых заболеваний и приверженности к нему, как взаимосвязанных аспектов рациональной фармакотерапии.



## **Задачи исследования**

Задачи исследования изложены в порядке этапности их выполнения.

1. Создать и валидизировать оригинальный опросник для оценки приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций по ФТ, определения вида, степени, значимых барьеров приверженности.
2. Оценить различные виды и основные факторы приверженности/неприверженности к лечению у пациентов с ССЗ на разных этапах лечения.
3. Оценить приверженность врачей к выполнению КР при лечении пациентов с ССЗ.
4. Определить эффективность и безопасность ФТ у пациентов с ССЗ и их факторами риска (ФР), взаимовлияние показателей безопасности, эффективности и приверженности ФТ.
5. Систематизировать данные и разработать классификации а) основных параметров качества ФТ; б) приверженности/неприверженности пациентов к ВР; в) неприверженности врачей к КР.
6. Создать и апробировать коэффициент качества фармакотерапии (ККФТ), оценив на его основе качество терапии у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), и у больных стенокардией напряжения.
7. Разработать интегрированный индекс рациональной фармакотерапии (ИРФТ), оценить ИРФТ у пациентов, перенесших ОНМК, в рамках госпитально-амбулаторного регистра и у больных стенокардией напряжения в рамках наблюдательного исследования (НИ).
8. Оценить исходы у пациентов, перенесших ОНМК, и у больных стабильной стенокардией напряжения, связь исходов со значениями ККФТ и ИРФТ

## **Научная новизна**

Впервые для определения вероятности достижения основных целей рационального лечения у пациентов с ССЗ – улучшения прогноза и качества жизни – предложен комплексный подход с объединенной оценкой параметров качества и приверженности ФТ.

Выделены ведущие критерии оценки качества ФТ, включенные в формулу расчета ККФТ. Разработан алгоритм и выполнена оценка ККФТ для пациентов с ССЗ.

Разработан и валидизирован опросник Шкала приверженности (ШП) - полуколичественная балльная шкала для определения различных видов и степени приверженности/неприверженности, позволяющая выявлять ведущие барьеры приверженности. Выявлены значимые барьеры приверженности на разных этапах лечения.

Определены значимые факторы, связанные с пациентами, врачами, особенностями лекарственной терапии, которые влияют на различные виды приверженности на разных этапах лечения.

Разработана новая классификация различных видов приверженности, а также классификация основных показателей качества фармакотерапии.

Разработан комплексный показатель – ИРФТ, совмещающий аспекты качества и приверженности ФТ, а также созданы методологические основы применения этого индекса в условиях РКП.

Выполнена оценка ИРФТ, определен критический уровень, значения ниже которого ассоциированы с увеличением риска неблагоприятных исходов у больных ССЗ.

Разработаны и запатентованы способ прогнозирования развития повторного мозгового инсульта у больных, перенесших ОНМК, а также способ определения дополнительного риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных фибрилляцией предсердий (ФП) старческого возраста на основании результатов применения ШП и интегрированных показателей ККФТ и ИРФТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты диссертационной работы демонстрируют важность комплексного определения различных параметров качества ФТ, во многом зависящего от приверженности врачей к выполнению КР, и приверженности пациентов к ВР в отношении приема ЛП – показателей, объединенных в ИРФТ, оценка которого должна быть одним из пунктов контроля проводимого лечения в отношении достижения основных целей терапии пациентов с ССЗ в условиях реальной клинической практики.

Предложенная классификация различных видов приверженности, а также выделение наиболее значимых факторов, ассоциированных с приверженностью на разных этапах лечения, позволяет практическим врачам оценить степень приверженности к ВР и основные барьеры приверженности у каждого конкретного больного на разных этапах проведения лекарственной терапии, предупредить или уменьшить степень неприверженности пациентов в рамках персонифицированного подхода при лечении больных ССЗ.

Результаты диссертационной работы, включающие анализ данных амбулаторных и госпитальных регистров, результатов анкетирования пациентов с ССЗ как с помощью известных, валидизированных, шкал, так и по специально разработанным опросникам для оценки приверженности, а также данных опроса врачей терапевтических специальностей, в

условиях РКП и при разработке образовательно-практических проектов в сфере организации здравоохранения позволяют:

а) определить группы больных, обладающих потенциально неудовлетворительной приверженностью к назначаемой ФТ,

б) выделить разделы КР по рациональной фармакотерапии пациентов с ССЗ наиболее сложные с точки зрения знаний врачей и применения положений КР на практике,

в) выделить группы кардиологических лекарственных средств, к приему и назначению которых выявлена неудовлетворительная приверженность, как со стороны врачей, так и со стороны пациентов;

г) определить ведущие барьеры приверженности на разных этапах лечения (по назначению ФТ): начало терапии, кратковременный прием ЛП, продолжительное лечение;

д) персонифицированно планировать наиболее эффективные пути коррекции в зависимости от выявленных видов, степени нарушения, барьеров приверженности и неудовлетворительных параметров качества ФТ.

Применение разработанных интегрированных показателей качества и приверженности ФТ позволяет оценить вероятность достижения у таких больных основных целей лечения – улучшения прогноза заболевания и жизни, а также повышения качества жизни (КЖ) пациентов, выявить наиболее значимые барьеры приверженности, недостатки в знаниях врачей и факторов, нарушающих применение на практике основных положений КР и официальных инструкций к ЛП. По результатам выполненной оценки могут быть внесены коррективы при планировании, разработке и проведении образовательных программ для врачей и школ для пациентов, приводящие к минимизации или устранению выявленных значимых факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на реализацию и достижение основных целей рационального лечения пациентов с хроническими ССЗ.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования являются когорты пациентов с различными ССЗ и их ФР, сформированные по базам данных регистров ПРОФИЛЬ, ЛИС-1, ЛИС-2 и наблюдательных исследований, включенных в работу. В рамках данных исследований при использовании методологического диагностического инструментария, в том числе, разработанного в рамках диссертационной работы, выполнялось определение приверженности пациентов к выполнению ВР, врачей – к выполнению КР, проводился анализ лекарственных назначений и их соответствие положениям современных КР по лечению пациентов с ССЗ, а также

оценивалось связь различных показателей аспектов качества и приверженности ФТ с вероятностью достижения основных целей рациональной терапии таких больных: улучшения прогноза заболевания и жизни и повышения КЖ. В работе широко использован психодиагностический метод анкетирования при помощи опросников для пациентов и врачей (опросники по оценке приверженности пациентов к лечению, КЖ больных ССЗ, знанию и приверженности врачей к выполнению положений КР, официальных инструкций к ЛП). Аналитическое исследование проводилось для выявления наиболее значимых параметров изучаемых аспектов, их взаимосвязи и взаимовлияния, что послужило основой для разработки интегрированных показателей качества и приверженности ФТ. В основу разработки классификаций положена многоаспектная дескриптивная классифицирующая система с использованием систематизации данных, в том числе, полученных в диссертационной работе. Параметры для формул интегрированных показателей ККФТ и ИРФТ отбирались на основании экспертной оценки, по этому же принципу выполнялась балльная оценка отобранных показателей.

При анализе данных использованы современные методы статистической обработки результатов, реализованные с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23 версия, дополненная надстройкой с языком программирования Python. Литературный поиск сведений о состоянии и степени разработанности проблемы на современном этапе выполнен по ключевым словам в базах данных Medline Pubmed NCBI, Cochrane library, e-library, Evidence-based Medicine Reviews from Ovid Technologies, Best Evidence Practice; на сайтах зарубежных и российских издательств: Elseiver, Springer, Bentham, DovePress, Силицеа-Полиграф, Медиа-Сфера; на сайтах контролирующих организаций (<https://www.fda.gov/drugs/>; <https://roszdravnadzor.gov.ru/>) и других.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комплексный подход при определении показателей качества и приверженности ФТ обеспечивает наиболее полную и надежную оценку соответствия принципам рационального лечения пациентов с ССЗ, вероятности достижения основных целей этого лечения: улучшения прогноза и повышения КЖ больных.
2. Показатели качества и приверженности ФТ тесно взаимосвязаны: наиболее частыми причинами неприверженности больных являются опасение или развитие НЯ фармакотерапии, а отсутствие НЯ значительно повышает приверженность больных лекарственному лечению. Приверженностью врачей к основным положениям КР определяются значимые параметры качества ФТ.

3. На разных этапах терапии пациентов с хроническими ССЗ приверженность к лечению и значимость различных факторов, связанных с приверженностью, могут претерпевать динамические изменения, в связи с чем рекомендованы регулярная оценка приверженности и выявление барьеров приверженности для своевременной их коррекции и предупреждения нарушений ВР.
4. Наиболее значимыми проблемами приверженности врачей основным положениям КР являются неназначение ЛП с доказанной эффективностью и недостижение ряда целевых показателей при лечении пациентов с хроническими ССЗ.
5. У 60% больных, перенесших ОНМК, рекомендованное лекарственное лечение соответствует установленным критериям качества меньше, чем на 50%, а каждый третий пациент вовсе не получает доказано эффективную терапию (ККФТ=0).
6. Низкие значения ИРФТ (менее 50%) отмечены у 75% больных, перенесших ОНМК, и у 80% пациентов со стабильной стенокардией, и ассоциированы с 2-3-кратным повышением риска развития ССО.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Соискателем использованы достоверные научные методы, позволившие получить важные для науки результаты, обосновать их научную новизну и практическую значимость, сформулировать заключение, выводы, практические рекомендации. Проанализированы результаты работ отечественных и зарубежных авторов по вопросам приверженности, эффективности и безопасности ФТ. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается тем, что научные данные были получены в ходе нескольких проспективных наблюдательных и кросс-секционных исследований, выполненных в рамках регистров пациентов с различными ССЗ и их ФР. Были проанализированы данные 3422 пациентов, а также результаты опроса 281 врача терапевтических специальностей. Длительность наблюдения пациентов в проспективных НИ составила от 3 месяцев до 6,9 лет. Для оценки приверженности, КЖ были использованы как валидизированные опросники и шкалы (Сиэтлский, 4- и 8- вопросные шкалы Мориски-Грина), так и разработанные оригинальные опросники. Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Применялись параметрические и непараметрические критерии описательной и аналитической статистики. Для валидации оригинального опросника использовались методы внешней и внутренней валидации - анализ надежности, корреляционный ранговый анализ. Чувствительность и специфичность определяли путем использования ROC-анализа. Оценка вероятности

исходов в зависимости от значений разработанных интегрированных показателей выполнялась с помощью методов анализа выживаемости (метод Каплан-Мейера, лог-ранк тест, регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании Ученого совета НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России 24 ноября 2020 года.

Основные результаты, полученные в исследовании, и составляющие основу положений диссертации, были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург 2017, Москва 2018, Екатеринбург 2019, Казань 2020 онлайн, Санкт-Петербург 2021), на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва 2016, 2017, 2018, 2019), на Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург 2021), на конференциях с международным участием по профилактической кардиологии (Москва 2017, 2018), на Европейском гипертензиологическом конгрессе ESH (Милан 2013), Европейском конгрессе кардиологов ESC (Мюнхен 2018), 11-ой и 12-ой Азиатско-Тихоокеанской конференции по фармакоэпидемиологии АСРЕ (Сиань 2018, Киото 2019), конгрессах Европейской ассоциации по профилактической кардиологии ЕАРС (Любляна 2018, Лиссабон 2019, Малага 2020 онлайн).

### **Личное участие автора**

Автор принимала участие и непосредственно работала над каждым этапом работы – участвовала в планировании темы и разработке дизайна работы, протоколов всех наблюдательных и кросс-секционных исследований, вошедших в диссертационную работу; участвовала в создании индивидуальных регистрационных карт (ИРК), форм информированных согласий НИ и регистров, включенных в работу, сборе и вводе сведений в базы данных НИ и регистров. Автором были разработаны опросники и шкала для оценки приверженности к лечению пациентов с различными ССЗ, информированности больных о показателях здоровья, безопасности ФТ; электронные формы для онлайн-агрегации деперсонифицированных данных наблюдательных исследований в сети Интернет на платформе Google. Принимала пациентов с различными ССЗ и их ФР, проводила опрос, анкетирование больных. Участвовала в разработке анкет и проведении опроса по определению знания врачами терапевтических специальностей основных данных клинической фармакологии ЛП, сведений официальных медицинских инструкций к ЛП, применяемым в кардиологии. Выполняла оценку приверженности врачей к соблюдению положений современных КР по лечению пациентов с ССЗ. Автор участвовала в обучении

исследовательских команд НИ и регистров правилам сбора данных, заполнения индивидуальных регистрационных карт, вводу сведений в базы данных наблюдательных программ, регистров; основным правилам проведения анкетирования и опроса пациентов. Проводила последующее консультирование участников наблюдательных и кросс-секционных исследований по всем возникающим вопросам, участвовала во всех этапах сбора материала - контроле точности следования протоколу исследования, правильности заполнения опросников и ведения документации исследований. Контролировала аккуратность и точность ввода данных, выполняла проверку данных на полноту, участвовала в сборе недостающих или пропущенных сведений. Выполняла статистическую обработку и анализ данных, а также интерпретацию полученных результатов. Автором самостоятельно выполнено аналитическое исследование, созданы классификации основных параметров качества ФТ, приверженности/неприверженности пациентов к лечению, неприверженности врачей к выполнению КР и положений официальных инструкций к ЛП, Разработан комплексный подход с созданием интегрированных показателей качества и приверженности фармакотерапии, позволяющий оценить вероятность достижения основных целей рационального лекарственного лечения пациентов с ССЗ – повышения КЖ, улучшения прогноза заболевания и жизни таких больных.

#### **Публикация материалов исследования**

По теме диссертации опубликована 51 печатная работа, в том числе: 34 статьи в рецензируемых журналах из Перечня ВАК Минобрнауки России, 31 – в журналах, входящих в международные системы индексации Scopus, Web of Science, 14 тезисов, 2 патента на изобретение, зарегистрирована 1 база данных.

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу терапевтических отделений ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №9» ДЗМ; ГАУЗ МО «Химкинская областная больница. Поликлиника №3»; Медсанчасти №1 АО ЗИЛ г.Москвы; консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; теоретические положения и практические результаты исследования включены в виде лекционного материала в учебные дисциплины Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 309 страницах, включает введение; четыре главы (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение); заключение; выводы; практические рекомендации; список литературы (содержит 286 источников: 76 отечественных и 210 иностранных); список сокращений и условных обозначений; 9 приложений; иллюстрирована 28 таблицами, 38 рисунками.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В разделе использованы данные собственных публикаций [7, 9, 49, 69, 70, 25, 26, 28–30, 32, 36, 48]

### 1.1 Качество фармакотерапии: понятие, параметры, оценка

#### 1.1.1 Терминология по проблеме

Общепризнанного термина «качество фармакотерапии» в настоящее время не существует. Близкими, но, тем не менее, не идентичными данному понятию, являются термины «рациональная фармакотерапия», «рациональное использование лекарственных препаратов», «качество оказания медицинской помощи», «надлежащие медицинская помощь и фармакотерапия» и ряд других [117, 246, 263]. Более распространенным является подход с определением, главным образом, недостатков лекарственной терапии: несоответствующих лекарственных назначений, опасных комбинаций ЛП, дефектов медицинской помощи, выявлением НЯ фармакотерапии и т.д [72, 139].

Еще в 1985 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила проблему рациональной ФТ, как одну из наиболее актуальных для современной медицины и общества, дав определение данному понятию [272]. Согласно определению ВОЗ рациональная ФТ - это использование в течение нужного периода времени всех необходимых в конкретной клинической ситуации ЛП, в адекватных дозировках в каждом индивидуальном случае, при условии минимальной и приемлемой и для пациента, и для общества в целом, цене. Таким образом, термин «рациональная фармакотерапия» согласно ВОЗ наиболее близок к определению «качества лекарственной терапии» [272].

Вопросы рациональной ФТ были сформулированы ВОЗ в виде свода правил – «Руководства по надлежащему назначению (лекарственных препаратов)» (Guide to Good Prescribing (GGP)). Они включают 6 обязательных пунктов: 1) постановка правильного диагноза; 2) определение целей лечения; 3) выбор наиболее подходящего лекарственного препарата (препаратов), в корректной дозе, с необходимой продолжительностью приема; 4) начало лечения в соответствии с подобранной рецептурой; 5) полное информирование пациента в соответствии с его индивидуальными особенностями; 6) контроль результатов (исходов) лечения [275, 283].

До настоящего времени данная проблема не только не утратила своей актуальности, а приобрела еще большую приоритетность в списке наиболее важных задач современной медицины и общества. Как было указано выше, на современном этапе развития

медицинской науки лекарственное лечение – одно из самых распространенных и по сути обязательных лечебных мероприятий для большинства пациентов [158, 272, 283].

На сегодняшний день разработок профессиональных сообществ, вводящих понятие «качества фармакотерапии», немного. Так основными пунктами Австралийской национальной стратегии по качественному использованию лекарственных препаратов, - The National Strategy for Quality Use of Medicines (QUM), - являются 1) выбор препарата с индивидуальным подходом, определением показаний к назначению препарата в соответствии с имеющимся у пациента заболеванием, с учетом возможных пользы и риска, коморбидности и сопутствующей терапии, стоимости лечения; 2) безопасное и эффективное применение лекарственных средств путем мониторинга исходов, минимизацией неправильного применения, назначения «ненужных» или неназначения необходимых препаратов, разрешение проблем, связанных с нежелательными явлениями (НЯ) фармакотерапии или с полипрагмазией; 3) общее определение места ФТ в лечении различных заболеваний человека с учетом предпочтительности других методов в целом ряде ситуаций [142].

В документе Фармацевтического альянса качества (США), - Pharmacy Quality Alliance, USA, - основные категории «проблемных вопросов» медикаментозной терапии связаны с показанием к назначению того или иного препарата (назначение «лишних» препаратов, при отсутствии показаний, «дублирующая» терапия и др.), проблемы эффективности и безопасности ФТ (неправильный выбор препарата, его лекарственной формы, дозы, кратности и длительности приема; наличие у пациента рефрактерности к действию препарата, ПЭ или аллергических реакций, межлекарственные взаимодействия, и т.д.), приверженности к терапии (неудовлетворительная информированность пациентов о своей лекарственной терапии, нежелание принимать ЛП, забывчивость, отсутствие препаратов в аптечной сети или их высокая стоимость и др.) [282].

С понятием «качества терапии» также тесно ассоциируется уже описанный ранее термин «Проблемы, связанные с фармакотерапией» (ПСФ) “Drug-related problems” (DPR), который был предложен американскими фармацевтами Mikeal RL и соавт., Brodie DC и соавт. в 70-х годах двадцатого столетия [98, 194]. В 1994 году в Европе была создана Сеть фармацевтической помощи (The Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE)), получившая в 2004 году статус «Ассоциации» по законодательству Нидерландов. Этой Ассоциацией была разработана классификация ПСФ, включающая 7 пунктов (перечисленных выше) по назначению или неназначению ЛП, неверному дозированию (использование низких доз,

передозировка) лекарственных средств (ЛС), полипрагмазии [195]. Также в состав этих пунктов входят показатели безопасности ФТ – нежелательные явления (НЯ), зарегистрированные при лекарственном лечении, и приверженность больных к терапии [195].

Таким образом, как показатели качества ФТ, так и параметры приверженности к лечению обозначены в указанном документе значимыми составляющими ПСФ.

### ***1.1.2 Основные показатели качества фармакотерапии***

Наиболее очевидными показателями качества ФТ являются ее эффективность и безопасность. К параметрам эффективности ФТ относятся соответствие назначения ЛП положениям КР для врачей и официальных инструкций к данным ЛС, оптимальный выбор в каждом индивидуальном случае класса, соли и конкретного ЛП, его лекарственной формы.

#### **Соответствие назначаемой ФТ положениям КР**

Начало «эры» КР датируется 1990 годом, когда Институтом медицины США (ИОМ, USA) был опубликован доклад под следующим названием: «Клинические рекомендации. Пути новой программы.» [147]. Авторы этого документа дают следующее определение КР – «это систематически разработанные положения, помогающие практическим врачам и пациентам в принятии решений относительно надлежащей медицинской помощи больному в конкретных условиях» [147]. Вскоре появились КР Европейского общества кардиологов (ESC). За период с 1993 по 1996 годы число КР, опубликованных в MEDLINE, практически утроилось, увеличившись с 374 до 980 [253]. КР создавались большими коллективами экспертов как документы, основанные на данных доказательной медицины, призванные помочь практическому врачу в принятии решений о помощи конкретным больным. Для того, чтобы КР сделать максимально объективными, были разработаны такие понятия как класс рекомендаций и уровень доказательства. Требования к составлению рекомендаций постоянно совершенствуются, в настоящее время разработаны достаточно строгие алгоритмы их создания [91, 284].

Было показано, что внедрение КР в реальную практику существенно повышает частоту использования методов с доказанным лечебным эффектом [143], более того в ряде исследований было продемонстрировано, что использование КР, в частности у больных, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда, существенно улучшает отдаленные исходы болезни [119, 143, 148, 210, 232].

Вместе с тем, многие авторы, анализируя существующие КР, отмечают, что нередко утверждения в них основываются на мнении экспертов, а не на реально доказанных фактах [85, 144, 260]. Нередки также случаи, когда эксперты – авторы КР - имеют конфликт интересов с производителями фармпрепаратов, что побуждает их отдавать преимущества лишь определенным ЛС [144].

Важную роль играет так называемая «локализация» КР, т.е. адаптация их к конкретным странам и регионам [99, 125, 269]. Это объясняется различиями в распространённости заболеваний и их ФР, в социальных и демографических факторах, особенностями систем здравоохранения. При этом различают неформальный метод адаптации, который происходит на уровне отдельной клиники, отделения или даже конкретного врача, и формальный метод, подразумевающий соблюдение пошагового алгоритма действий [269]. К сожалению, нередко приходится сталкиваться с написанием КР профессиональными сообществами отдельных стран, почти полностью копирующих те или иные международные КР, но имеющие некоторые отличия в трактовке данных ряда исследований и утверждений. Такие документы часто не содержат ссылок на региональные особенности конкретной страны и в таких случаях вряд ли могут считаться действительно «национальными рекомендациями».

Некоторые недостатки КР имеют объективный характер. Например, на ряд вопросов клинической медицины отсутствуют ответы из-за того, что РКИ по данным вопросам не проводились. С другой стороны, в КР могут отсутствовать последние данные, полученные в РКИ по результатам терапии конкретными ЛП, особенно новыми [284]. Некоторые профессиональные сообщества (это, например, характерно для Американской ассоциации кардиологов) пытаются исправить эту ситуацию, регулярно выпуская добавления (так называемые “update”) к уже существующим КР, не меняя сути самого документа в целом.

По причине строгих критериев включения/исключения пациентов-участников РКИ, в реальной ситуации практический врач далеко не всегда может найти ответ в КР о тактике лечения конкретного пациента [205]. Чтобы максимально устранить эти недостатки, предлагается подключать к написанию КР как можно больше специалистов-экспертов, представляющих разные области одной и той же науки. Кроме того, в последнее время широко практикуется создание КР, исходящих от нескольких профессиональных медицинских сообществ. Наглядным примером такого документа являются Европейские КР по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, написанные от имени 10 медицинских сообществ.

Тем не менее, современным КР нет альтернативы, как документам-помощникам практического врача в лечебной практике. При этом следует помнить, что КР являются не более чем «рекомендациями», т.е. советами, они ни в коем случае не должны подменять клиническое мышление врача, его клинический опыт [284]. КР, как уже отмечалось, не могут учесть особенности течения болезни у конкретного больного. Именно поэтому КР (вернее сказать, их соблюдение), безусловно, должны быть одним из инструментов оценки качества терапии, но ни в коем случае не единственным.

В Российской Федерации сложилась непростая ситуация, когда под термином «клинические рекомендации» в российских законодательных документах стали понимать так называемые «протоколы или стандарты лечения», содержащие более конкретные, чем в КР, алгоритмы принятия решений и существенно отличающиеся от КР, разработанных в большинстве других стран, именно императивным характером принятия конкретных решений [75]. Тем не менее, в декабре 2018 года Президентом РФ был подписан ФЗ № 489-ФЗ от 25.12.2018 г., вступивший в силу с 01.01.2019 года и обосновывающий оказание медицинской помощи в РФ на основании, в том числе, и положений КР [76].

Несмотря на перечисленные недостатки и ограничения, КР являются основными документами, предоставляющими совокупность современных данных медицины, основанной на доказательствах (evidence based medicine) и позволяющими, на этом основании, оценить качество назначаемого лечения.

### **Соблюдение положений официальных медицинских инструкций к ЛП**

Официальным юридическим документом, в котором должна содержаться вся информация о препарате, необходимая для его безопасного и эффективного использования по обозначенным показаниям является медицинская инструкция по применению ЛП. Основные требования к официальным инструкциям к ЛП изложены в Решении №88 от 03.11.2016 г. Евразийской экономической комиссии [68]. Использование ЛП по показаниям, не указанным в официальной инструкции, и, соответственно, не разрешенное и не одобренное государственными регулирующими органами, называется off-label назначением. Кроме того, применение препаратов в дозах, отличных от рекомендованных в инструкции или изменение пути введения препарата, также считаются применением ЛП off-label [274].

Так в исследовании Титовой А.Р. и соавт. было показано, что в случаях возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у детей примерно в 50% было связано с назначением ЛП off-label. Основными видами off-label назначений были

применение ЛП по незарегистрированным показаниям, в неразрешенном, согласно официальной инструкции, возрасте, нарушение рекомендованных дозировок ЛП [71].

Можно выделить несколько причин off-label назначения: недостаточное знакомство врача с официальной инструкцией по применению ЛС, отсутствие данных доказательной медицины о возможности, эффективности и безопасности применения того или иного ЛС в конкретной клинической ситуации (последнее нередко имеет место при лечении определенных категорий больных – детей, беременных) [61]. С другой стороны, нередко ситуации, когда подтвержденные результатами РКИ новые показания к применению ЛП вносятся в официальную медицинскую инструкцию со значительной задержкой.

Немаловажную роль играет и тот факт, что в нашей стране ответственность врача за назначение ЛС с отклонениями от утвержденной инструкции к препарату не отражена в полном объеме в законодательных актах и нормативно-правовых документах.

Следует сказать, однако, что назначение ЛС не по инструкции имеет определенные объективные предпосылки. Официальные инструкции по применению препарата не всегда основаны на строгих данных доказательной медицины. Это можно проиллюстрировать тем, что в разных странах официальные показания и противопоказания к назначению одного и того же препарата могут различаться. Так, например, с большим запозданием в отечественных инструкциях появилась информация о возможности применения силденафила при лечении легочной гипертензии и о возможности применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) для профилактики мозгового инсульта (МИ) у больных с ФП. Это отчасти объясняется тем, что в России отсутствуют законодательно обязывающие требования к изменению инструкции по применению оригинальных препаратов в соответствии с вновь появившимися сведениями о действии препарата. Кроме того, инструкции по применению воспроизведенных препаратов и биоаналогов не должны значимым образом отличаться от инструкции по применению оригинальных ЛС, что, к сожалению, нередко встречается в настоящее время [4].

### **Безопасность ФТ**

Еще одним из значимых аспектов качества ФТ являются параметры безопасности лечения.

Как уже было отмечено, потенциал ФТ велик не только в принесении пользы человечеству, но и в не меньшем риске нанесения вреда здоровью человека при применении лекарственных препаратов [77]. Справедливость этого вывода подтверждается результатами ряда американских исследований, а также сведениями, опубликованными на

сайте Food and Drug Administration (FDA), США. Согласно этим данным лекарственные осложнения занимают ведущие позиции (по разным источникам - с третьей по шестую) среди причин общей смертности взрослого населения США и наносят серьезный ущерб экономике страны, ежегодно увеличивая затраты здравоохранения более чем на 150 млрд долларов [187, 235]. В Центре FDA по оценке и исследованию лекарственных препаратов (the Center for the Drug Evaluation and Research, CDER) была создана специальная программа, ключевым приоритетом которой является именно изучение безопасности фармакотерапии, оценка риска, связанного с безопасностью лекарственных средств [103].

В работе используется термин «нежелательные явления», который включает в себя все появившиеся при лекарственном лечении неблагоприятные реакции со стороны организма. НЯ охватывают как побочные эффекты ЛП (ПЭ) – любые нежелательные реакции, связанные с фармакологическим действием препарата, так и нежелательные лекарственные реакции (НЛР) – неожиданные, непредвиденные неблагоприятные реакции вследствие применения ЛП в рекомендованных дозах, по показаниям [2, 14, 63].

Следует подчеркнуть, что ряд классификаций (например, классификация ПСФ) наряду с показателями безопасности ФТ, включает и приверженность пациентов к назначенному лекарственному лечению [195].

### ***1.1.3 Вопросы диагностики качества фармакотерапии***

Следует подчеркнуть, что решение проблемы оценки качества ФТ существенно затруднено, в связи с отсутствием метода «золотого стандарта» диагностики для данного аспекта и универсального списка критериев, которые необходимо определять.

#### **Оценка параметров безопасности**

В оценке качества медикаментозной терапии немаловажная роль отводится анализу различных параметров безопасности. К этим параметрам относятся побочные эффекты лекарственных препаратов, риск которых многократно возрастает при большом количестве назначенных лекарств, неблагоприятные межлекарственные взаимодействия (также усугубляемые полипрагмазией), назначение препаратов при отсутствии показаний или наличии противопоказаний к этому, врачебные ошибки при выборе конкретного препарата, в том числе в пределах одного класса, передозировка лекарственных препаратов и др. – т.е. многие, уже упомянутые выше критерии.

### **Оценка качества лечения по целевым показателям**

Для ряда заболеваний и состояний существуют показатели, позволяющие оценить адекватность назначенной терапии количественно. Классическими примерами такого рода являются достижение определенных значений АД при лечении АГ, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при лечении заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, гликозилированного гемоглобина (HbA1C) при лечении сахарного диабета (СД), международного нормализованного отношения (МНО) - при лечении непрямыми оральными антикоагулянтами (ОАК) из группы антагонистов витамина К. Следует оговориться, что значения этих показателей со временем могут изменяться, исходя из результатов вновь проведенных исследований.

При наличии таких показателей на первое место при оценке качества лечения может выходить не выбор препарата как такового, а достижение так называемых целевых значений указанных выше показателей, что на сегодняшний день актуально при оценке качества антигипертензивной терапии (АГТ), гиполипидемической терапии (ГЛТ), сахароснижающей терапии (ССТ) [197, 273].

### **Оценка факта назначения препаратов, обязательных в конкретной клинической ситуации**

При целом ряде заболеваний назначение ряда ЛП однозначно продемонстрировало свою пользу, в первую очередь, в отношении улучшения прогноза жизни, снижения частоты осложнений заболевания (например, применение статинов у больных ИБС или антикоагулянтов у больных с ФП). Как правило, в КР назначение препаратов таких групп относят к классу I. Соответственно отсутствие в назначениях врача хотя бы одного из обозначенных в КР групп препаратов заведомо ведет к ухудшению исходов болезни и может быть оправдано только наличием абсолютных противопоказаний к использованию этих ЛС.

### **Шкалы композитной оценки качества терапии**

Определение критериев, разработка методов для оценки качества ФТ являются важными задачами современного здравоохранения, особенно при определении рациональности лекарственных назначений пациентам с коморбидностью и вынужденной полипрагмазией. Такая ситуация особенно типична для лиц пожилого возраста. Кроме того, у пожилых пациентов могут отмечаться изменения фармакокинетики и фармакодинамики, повышенная чувствительность к ЛП, что может быть причиной снижения эффективности и безопасности проводимого лечения. Поэтому во многих странах разрабатываются и



применяются специальные шкалы по оценке рациональности назначения лекарственной терапии именно пожилым людям, в условиях полипрагмазии; а наиболее широкое распространение приобрели различные методы, обычно используемые в гериатрической практике.

К наиболее известным из этих методов относятся критерии STOPP/START (the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) / the Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) [132]. Данная шкала была разработана в Ирландии в 2008 году и на момент создания включала 65 STOPP критериев (препараты, которые не рекомендуется применять у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛС в пожилом возрасте, достоверно превышает пользу) и 22 START критерия (лечение, которое доказано приносит пользу пожилым пациентам). В 2015 году шкала STOPP/START была пересмотрена, дополнена, и общее число критериев данной шкалы достигло 114: 80 STOPP и 34 START критерия. По мнению разработчиков, критерии STOPP/START могут быть использованы для аудита рациональности назначения лекарственных препаратов у пожилых больных [132, 207].

Наиболее широкое распространение шкала STOPP/START критериев приобрела в Великобритании, хотя положительный результат ее применения с целью повышения безопасности и эффективности лекарственной терапии, а также улучшения качества жизни пожилых пациентов, был подтвержден во многих странах мира. Тем не менее, в других европейских странах используются и собственные шкалы, подобные шкале STOPP/START критериев, например, перечень Национального Совета Здравоохранения и Благополучия в Швеции (National Board of Health and Welfare), список Французской Консенсусной Комиссии во Франции (French consensus panel list), шкала PRISCUS в Германии [123, 178, 243].

Американским аналогом европейской шкалы STOPP/START критериев являются критерии Бирса (Beers criteria) – это один из основных документов Американского гериатрического общества, изданный в 1991 году, с последним обновлением в 2015 году [89, 126]. Документ включает 6 перечней лекарственных препаратов: 4 описывают те препараты, применения которых у пожилых следует либо избегать, либо использовать с осторожностью, в пятом списке перечислены ЛС с выраженным антихолинэргическим действием, применение которых у пожилых пациентов должно быть по возможности исключено, шестой - перечень клинически значимых межлекарственных взаимодействий [89]. В 2015 году, после пересмотра документа экспертами Американского гериатрического

общества, в критерии Бирса был включен дополнительный список альтернативных замен нерекондованным лекарственным препаратам, которые были перечислены в «старых» списках данной шкалы [126]. А в последнее обновление документа в 2019 году было внесено еще 70 изменений версии от 2015 года: добавлены новые ЛП, перечислены дополнительные межлекарственные взаимодействия, уточнены некоторые критерии, обосновывающие использование ряда ЛС [127].

Еще одним известным методом оценки качества лекарственной терапии, разработанным в США, является «Индекс соответствия (назначения) лекарственного препарата» - Medication Appropriateness Index (MAI) [239]. Это количественный метод оценки обоснованности назначения лекарственного препарата. Все показатели, учитываемые при расчете MAI, распределены в 3 группы. Ведущими показателями, за выполнение которых начисляется наибольшее количество баллов, являются параметры «наличие показаний к назначению» и «эффективность». Последний пункт, однако, в 2012 году был заменен на «правильность выбора конкретного препарата» [248]. Основным недостатком MAI является недооценка неприменения лекарственных препаратов в ситуациях, когда для этого есть все медицинские показания, а также отсутствие данных о приверженности пациента к лечению.

Шкалы композитной оценки для определения качества терапии широко используются в зарубежных странах. Как правило, они создаются на основе действующих национальных КР группой экспертов из различных организаций в сфере здравоохранения, в некоторых странах – с привлечением экспертов из профессиональных врачебных сообществ. Иногда такие шкалы основываются на положениях национальных КР (рекомендациях ESC, NICE). В результате экспертной работы выделяются наиболее важные лечебные мероприятия при конкретных заболеваниях (показатели), которые включаются в шкалу [120]. В настоящее время продолжаются попытки разработки новых или усовершенствования прежних методов оценки и повышения качества лекарственной терапии у пациентов различных возрастных групп (хотя преимущественно, у лиц пожилого и старческого возраста) [126, 135, 218], в том числе, и в нашей стране [39, 69].

Тем не менее, ни один из известных на сегодняшний день методов оценки качества терапии не является универсальным или лишенным недостатков: многие разработаны и могут применяться только у лиц пожилого возраста, в некоторых шкалах не учитываются противопоказания или, наоборот, нет показателей «неназначения» препаратов при наличии абсолютных показаний к применению ЛС и т.д.

Таким образом, все сказанное выше свидетельствует о том, что не существует и, скорее всего, не может существовать универсального способа оценки качества назначенного лечения. В самом общем виде можно сказать, что лечение должно вытекать из современных данных доказательной медицины, которые, как правило, отражаются в КР, не противоречить официальной инструкции по применению ЛП, учитывать наличие сопутствующих заболеваний и индивидуальных противопоказаний к назначению тех или иных лекарств.

#### ***1.1.4 Заключение по проблеме качества фармакотерапии***

Очевидно, что объединение в единый показатель всех параметров качества терапии вряд ли возможно в связи с их многочисленностью и, в результате этого, сложностью применения такого индекса в условиях РКП. Данная задача еще больше усложняется при наличии коморбидности/мультиморбидности и нередко сопутствующей им полипрагмазии. Большое количество показанных ЛП, их возможные взаимодействия, нередко неблагоприятные, - эти параметры существенно осложняют как выбор максимально рациональной ФТ, так и оценку качества назначенного лечения в отношении всех имеющихся у больного нозологий.

Тем не менее, разработка упрощенного индекса, включающего наиболее важные критерии качества ФТ, представляется актуальной задачей, до конца в настоящее время не решенной.

Вместе с этим в ряде работ отмечена неразрывная связь показателей качества и приверженности лекарственному лечению [195, 282]. Авторы «Руководства по надлежащему назначению лекарственных препаратов», подчеркивают, что одним из наиболее важных шагов обеспечивающих успешность (качество) ФТ, является информирование пациента о различных сторонах назначаемого лечения (его основных задачах, необходимой продолжительности и т.д.) [81], что оказывает значительное влияние на приверженность пациентов к лечению, к выполнению всех ВР. Таким образом, приверженность к терапии определяется, как неотъемлемый аспект рационального лечения. Емко и лаконично это положение сформулировано в известном изречении американского детского хирурга Э.Купа: «Лекарство не работает, если человек не принимает его» [184].

## **1.2 Приверженность к лечению: понятие, факторы приверженности, диагностика**

Решением вопросов, связанных с приверженностью к лечению, занимались еще врачи древности: уже тогда светила медицинской науки высказывались о важности регулярного выполнения пациентом всех данных ему рекомендаций, ответственного отношения людей к своему здоровью, придавали большое значение взаимодействию врач-пациент. Известный врач Древней Греции Гиппократ призывал коллег не только назначать больному необходимое лечение, но и прилагать максимум усилий, чтобы настроить пациента на сотрудничество с врачом [79]. Хотя по мнению Turner VJ и Necht FM патерналистская модель взаимоотношений «врач-пациент», принятая во времена Гиппократа, противоречит более популярной в современной медицине (особенно в зарубежных странах) модели сотрудничества, тем не менее, спустя более двух тысячелетий, обозначенная «отцом медицины» Гиппократом проблема приверженности и в наши дни остается одной из наиболее остро актуальных и сложно разрешимых [262].

Наибольшего развития и значимости проблема приверженности достигла в эру бурного развития фармакологии и фармакотерапии. Научному изучению проблемы приверженности скоро исполнится полвека: первая публикация, посвященная вопросам выполнения пациентами врачебных назначений, датируется 1967 годом, и число научных работ по этой теме неуклонно растет из года в год. Это свидетельствует о высокой значимости проблемы приверженности, что было отмечено в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2003 года [271]. Вопросы приверженности не потеряли своей актуальности и в наше время: десятилетие спустя после доклада ВОЗ, на европейских, американских, азиатских, всемирных конгрессах по различным вопросам медицины и здравоохранения проблема приверженности остается в ряду ведущих и особо значимых тем.

В настоящее время неудовлетворительная приверженность является еще одним доказанным фактором риска при любых заболеваниях, который снижает эффективность и повышает затраты на лечение, увеличивает риск развития различных осложнений, ухудшает прогноз заболевания и жизни [109, 154, 285]. Наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности к лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями, протекающими малосимптомно или бессимптомно, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения врачебных рекомендаций [118, 226, 285].

Результаты многочисленных работ выявили ряд фактов и особенностей рассматриваемой проблемы. Во-первых, отмечено большое многообразие терминов по теме приверженности, что свидетельствует о ее многозначности. Во-вторых, выявлено очень большое количество факторов, оказывающих влияние на приверженность к лечению, что существенно усложняет задачи по решению данной проблемы. В-третьих, до сих пор так и не найдены метод «золотого стандарта» диагностики и универсальная стратегия повышения приверженности к лечению. За последние 30 лет ряд исследователей, в принципе, отмечает отсутствие заметного прогресса в исследовании проблемы приверженности и малую эффективность большинства предложенных способов по ее улучшению. Таким образом, целый ряд вопросов по проблеме приверженности в настоящее время выглядят нерешенными.

### ***1.2.1 Терминология по проблеме***

Историю изменений научных представлений о приверженности и способах решения этой проблемы можно проследить по истории появления разнообразных терминов, связанных с данной тематикой [113]. Первоначально в научных публикациях применялся термин «compliance» (англ. – податливость), в настоящее время используемый все реже, преимущественно, в случаях отражения факта количественного использования лекарственного препарата. При смене патерналистской модели поведения в отношениях «врач-пациент» на модель сотрудничества, появился термин – «concordance» (англ. – согласие), подчеркивающий бОльшую вовлеченность больного в процесс лечения. Наиболее популярным, вытеснившим предшествующие термины, стало понятие «adherence» (англ. – приверженность, следование), заключающее в себе основной смысл словосочетания «приверженность к терапии», как степень соблюдения ВР. Для обозначения продолжительности выполнения больным различных назначений врача используется термин «persistence» (англ. – упорство, настойчивость) [113, 229]. Кроме того, появляются различные уточняющие эпитеты, отражающие различные аспекты основного понятия:

намеренная (intentional) – сознательное невыполнение рекомендаций врача, отказ от лечения, и непреднамеренная (unintentional) – как правило, связанная с забывчивостью – приверженность (точнее, неприверженность);

потенциальная (готовность пациента выполнять назначения врача) и фактическая (реальное следование ВР)

и устойчивые словосочетания: приверженность белого халата (повышение приверженности к лечению перед визитом к врачу), «здоровая» приверженность (характеризует модель поведения, свойственную человеку, который самостоятельно стремится к здоровому образу жизни и выполнению всех рекомендаций по улучшению здоровья) [62, 154, 226].

Помимо термина «приверженность» в английском языке появилось антонимичное ему понятие «неприверженности» (nonadherence), которое по аналогии с приверженностью включает ряд терминов: «defaulting» (англ. – невыполнение обязательств) – отказ больным начинать прием лекарственных препаратов; «nonpersistence» (соответственно, неустойчивость) – несогласие принимать препараты длительно, досрочное самостоятельное прекращение терапии; рациональная неприверженность – отказ от лечения из-за нежелательных явлений последнего [113, 136].

Терминология по проблеме приверженности обычно англоязычна: в русском языке все многообразие терминов вмещает в себя слово «приверженность», используемое иногда с рядом эпитетов (в ряде случаев, также переводных): намеренная, непреднамеренная, потенциальная, фактическая и т.д. С точки зрения филологии использование термина «приверженность (к) лечению» в русском языке неверно, однако других вариантов и замены данному словосочетанию, ошибочному с точки зрения лексической и семантической сочетаемости, не предлагается [20, 29, 30].

### ***1.2.2 Диагностика приверженности, методы диагностики***

Следует отметить, что метода «золотого стандарта» для диагностики приверженности к лечению до сих пор не существует – ни один из предлагаемых на сегодняшний день способов не является абсолютно надежным [214]. Также следует подчеркнуть, что большинство методов разработаны исключительно для оценки приверженности пациентов к лечению. Способов для оценки приверженности врачей к современным клиническим рекомендациям (КР) и положениям официальных инструкций к лекарственным препаратам, а также методов оценки качества назначаемого лечения несравнимо меньше.

Все методы подразделяются на прямые – измерение концентраций препаратов и их метаболитов в различных биологических средах (моча, кровь, слюна и др.). Эти методы сложно применимы в рутинной клинической практике, дороги, к тому же, в связи с целым рядом этико-правовых моментов, доступны к использованию только в рамках клинических

исследований, в которых получено согласие пациента на забор у него биологического материала.

К косвенным способам оценки приверженности, к которым относятся метод врачебного опроса и интервьюирования, различные шкалы и опросники по диагностике приверженности, оценка дневников самоконтроля пациентов, подсчет использованного препарата (pills counting), учет выписанных лекарственных препаратов и реализованных за определенный период рецептов (medication possession ratio – MPR; proportion of days covered – PDC), оценка различных физиологических маркеров и клинического ответа пациентов (уровень артериального давления (АД) при антигипертензивной терапии, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – при гиполипидемическом лечении, частоту сердечных сокращений – при приеме бета-адреноблокаторов и т.д.). В последнее время были разработаны и постепенно вводятся в использование (чаще – в рамках научных исследований) различные электронные устройства: встроенные в упаковки препаратов электронные «чипы», системы мониторинга приема лекарственных препаратов, состоящие из вводимого внутрь (проглатываемого) микросенсора, который активируется в желудочном соке, и наружного датчика, регистрирующего сигналы микросенсора – MEMS (Medication Events Monitoring System) [84, 121, 166, 214]. Эти методы хотя и обладают большей объективностью результатов, однако очень дороги и пока не находят широкого применения в рутинной клинической практике.

Следует подчеркнуть, что ряд косвенных методов, хотя и является широко распространенным в зарубежных странах (например, MPR и PDC методы), не применим в российской клинической практике из-за особенностей лекарственного обеспечения. Все косвенные методы достаточно субъективны и полученные с их помощью результаты следует трактовать с осторожностью [177].

Также следует подчеркнуть, что, хотя о приверженности часто говорят, как о дихотомической переменной (привержен/не привержен), она может варьировать от 0 до более 100%. К последнему варианту относятся случаи, когда пациент принимает большее количество препарата, что также расценивается, как неудовлетворительная приверженность к терапии, хотя в реальной клинической практике практически не диагностируется.

При этом необходимо отметить, что диагностика приверженности крайне необходима (т.к. в случае неприверженности теряется весь смысл лечения), хотя нередко затруднена в силу дефицита времени у врача и отсутствия единого надежного диагностического метода ее определения. Тем не менее, доказано, что использование

различных способов косвенной оценки приверженности (ведение дневника, подсчет принятых таблеток по пустым блистерам, опросники и др.), может способствовать повышению приверженности больных, т.к. неизбежно вовлекает пациента в процесс лечения и его контроля [1, 242].

### **Шкалы и опросники – основа диагностики приверженности в реальной клинической практике**

В условиях РКП одним из наиболее удобных и часто используемых методов оценки приверженности является анкетирование пациентов с помощью различных опросников и шкал. Согласно одной из классификаций методов оценки приверженности, предложенных в научной литературе, опросники и шкалы выделяются в отдельную группу, наряду с группами физических, фармакологических и клинических методов диагностики приверженности [214].

По данным систематического обзора шкал для диагностики приверженности, выполненного Nguyen Т.-М. и соавт., в настоящее время существует более 40 переведенных на английский язык опросников по оценке приверженности пациентов к лечению [203].

#### **Шкалы Мориски (MMAS-4 и MMAS-8)**

Одним из наиболее известных и широко применяемых тестов по диагностике приверженности больных к лечению является 4-вопросная шкала Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) [200]. Явными достоинствами этой шкалы является ее простота, лаконичность и универсальность. Одно из названий четырехвопросной версии теста - «Опросник по приверженности к лекарствам» - The Medication Adherence Questionnaire (MAQ). Шкала включает 4 вопроса (на которые предусмотрены ответы «да» или «нет») о пропуске приема препаратов по причине забывчивости, улучшения или ухудшения самочувствия, небрежном отношении ко времени приема лекарств. Несмотря на то, что шкала разрабатывалась для англоязычных пациентов с артериальной гипертензией (АГ), она была переведена на многие языки и валидизирована для диагностики приверженности пациентов и с другими хроническими заболеваниями: сахарным диабетом (СД) 2 типа, депрессией, дислипидемией и другими [15, 36].

Следует подчеркнуть, что наиболее распространенный анонимный русскоязычный перевод данной версии шкалы Мориски, является явно неудачным из-за наличия в вопросах отрицания и возникающей по этой причине возможности двоякого толкования ответов «да» и «нет» пациентов: «Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя



хорошо?». К тому же, валидизация перевода 4-вопросной шкалы Мориски-Грина на русский язык не проводилась.

Несмотря на указанные преимущества ММАС-4, чувствительность и специфичность, так же, как и показатель внутренней согласованности теста - альфа Кронбаха, - не велики, и по данным, указанным авторами, составляют 44% и 47%, а альфа Кронбаха=0,61, соответственно [201]. Прогностическая способность этого теста по мнению других исследователей также не высока и оценивается лишь в 39,6% [138, 221].

В связи с этим, в 2008 году Morisky DE и соавт. была разработана и апробирована у больных АГ 8-вопросная версия шкалы - 8-item Morisky Medication Adherence Scale – ММАС-8 [200].

Авторами обновленной версии шкалы было заявлено, что ММАС-8 обладает улучшенными показателями чувствительности и специфичности: 93% и 53% соответственно; продемонстрировала удовлетворительную согласованность с результатами предыдущей версии теста (коэффициент корреляции Пирсона=0,64,  $p < 0,05$ ), а коэффициент внутренней согласованности для ММАС-8 составил 0,83. Следует отметить, что корректность применения коэффициента корреляции Пирсона для сравнения результатов оценки приверженности с помощью обеих шкал ММАС вызывает сомнение, т.к. результаты теста не являются непрерывными количественными переменными, что нарушает главное условие использования данного статистического критерия.

Шкала ММАС-8, так же, как и МАQ (ММАС-4) была переведена на другие языки (по утверждению авторов – на 80 языков мира) и валидизирована у пациентов с нозологиями, отличными от АГ: остеопороз, подагрический артрит, сахарный диабет 2 типа, психические заболевания и др. [179, 200].

Тем не менее, результаты ряда исследований не подтверждают высокие показатели чувствительности, специфичности и надежности ММАС-8, заявленные авторами теста. Так по данным Sakthong P. и соавт. показатели чувствительности и отрицательной прогностической способности 8-вопросной версии шкалы Мориски у пациентов с СД 2 типа составляют всего 51% и 43% соответственно [236]. Неудовлетворительные показатели внутренней согласованности и ретестовой устойчивости (показатели надежности теста) ММАС-8 подтверждаются и результатами других работ [199, 209].

По данным российских авторов, обе версии теста Мориски определяют общую поведенческую реакцию больных в отношении приема лекарственных препаратов, но не удовлетворительно диагностируют приверженность больного в отношении лечения тем или

иным конкретным лекарственным препаратом [55, 59]. Подобные результаты были описаны и в работе Arnet I. и соавт, обнаружившей крайне низкую внутреннюю согласованность (альфа Кронбаха) теста Мориски у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и полипрагмазией [86].

В заключении описания самой популярной шкалы для оценки приверженности следует подчеркнуть, что MMAS защищена авторским правом, приобретение лицензии на ее использование очень дорого и строго контролируется юридической компанией MMAS Research LLC (MRL) D.Morisky&S.Trubof, и это крайне ограничивает применение данной шкалы в научных исследованиях, публикациях (особенно зарубежных) и в клинической практике [116, 217]. Были отмечены попытки авторов теста повлиять на публикацию не только оригинальных статей, в которых использовалась шкала Мориски, но даже независимых систематических обзоров с мета-анализом исследований, в которых приверженность определялась с помощью MMAS-8, особенно при наличии отрицательных результатов в отношении характеристик (чувствительность, специфичность, надежность, валидность) данной шкалы. Эти факты вызвали крайнее неодобрение мирового научного сообщества и последовавшую неофициальную рекомендацию исследователям для диагностики приверженности отдавать предпочтение другим опросникам [28, 32, 33, 36, 188, 199].

### ***1.2.3 Факторы приверженности, их взаимовлияние***

Проблема приверженности является многофакторной – к настоящему времени по результатам многочисленных исследований определено до 300 факторов, для которых продемонстрирована связь с приверженностью к лечению [137, 193, 271]. Согласно докладу ВОЗ, посвященному проблеме приверженности, условно все факторы подразделяются на 5 групп [271]:

- 1) Факторы, связанные с пациентом
- 2) Факторы, связанные с врачом и организацией системы здравоохранения
- 3) Факторы, связанные с заболеванием
- 4) Факторы, связанные с проводимой терапией
- 5) Факторы социально-экономические

#### ***Факторы, связанные с пациентом и с заболеванием***

Эти группы факторов тесно связаны между собой.

Несмотря на то, что группа факторов приверженности, связанных с пациентом, на сегодняшний день является самой хорошо изученной, в результатах многочисленных исследований единообразие сведений по данному вопросу отсутствует. Возможными факторами плохой приверженности к выполнению ВР разные авторы называют молодой и старческий возраст, мужской пол, низкий уровень доходов, курение, забывчивость, недоверие к врачу, неверие в успех терапии, низкий уровень грамотности/образования и многие другие [74, 97, 270].

Было показано, что степень приверженности больного ВР четко ассоциируется с показателем самооффективности. Самооффективность – психологический термин, обозначающий веру человека в эффективность и успех достижения целей от реализации собственных действий. Высокая самооффективность является предиктором хорошей приверженности пациента. Самооффективность позволяют определить опросники SEAMS, BMQ, шкала Hill-Bone) [32, 173, 185, 231, 254].

Согласно результатам крупного анализа данных, включившего 21 систематический обзор результатов 313 РКИ по изучению барьеров и стимулов приверженности, было показано, что роль многих, считавшихся бесспорно значимыми факторами, остается не доказанной. К таким факторам относятся высокий уровень дохода, семейный статус (проживание в браке), высшее образование, а также факторы, связанные с лечением (режим приема препарата), с продолжительностью заболевания, фактор стоимости лечения и наличия страховки, коморбидности (соматические и психические заболевания, за исключением депрессии). Возможное положительное влияние на приверженность по результатам данного аналитического обзора было подтверждено только для социально-экономического статуса и наличия социальной поддержки. На приверженность оказывают доказанное отрицательное действие принадлежность к этническим меньшинствам, наличие депрессии, подростковый и старческий возраст (U-образная зависимость приверженности от возраста пациентов). Зависимость показателей приверженности от пола, так же, как и от занятости на работе, по данным различных исследований была непостоянной, поэтому также считается неподтвержденной [137].

### **Факторы, связанные с терапией**

По результатам того же крупного аналитического обзора Gast A. и Mathes T. влияние особенностей фармакотерапии на приверженность было выявлено только для некоторых сердечно-сосудистых средств, для всех остальных лекарственных препаратов такой эффект подтвержден не был [137].

Несмотря на наличие подобных сведений, факт, что к разным лекарственным препаратам у одного и того же больного может быть разная приверженность, часто не принимается во внимание. Так по данным исследования M.Viana и соавт. пациенты с ХСН наиболее привержены к терапии ингибиторами АПФ, а наименее – к приему петлевых диуретиков, приверженность к бета-адреноблокаторам занимает промежуточное положение между обозначенными позициями [264]. Результаты исследования ST de Vries и соавт. продемонстрировали различную степень приверженности больных к лечению пероральными антидиабетическими, антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами: пациенты наиболее часто забывали принимать или полностью прекращали прием гиполипидемических препаратов, уменьшали рекомендованную дозу и намеренно пропускали прием гипогликемических средств (намеренная неприверженность). Меньшее число намеренных нарушений приверженности было выявлено в отношении антигипертензивных препаратов: больные реже пропускали их прием, по другим оцениваемым параметрам приверженность к антигипертензивной терапии заняла промежуточное положение между показателями двух других групп [267].

Целый ряд исследований выявил взаимосвязь и взаимовлияние показателей безопасности фармакотерапии и приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов: так отсутствие у больных нежелательных явлений (НЯ) лекарственного лечения в анамнезе в несколько раз увеличивает вероятность их хорошей приверженности к ВР, касающимся фармакотерапии; а более половины больных называют главной причиной неприверженности – НЯ лекарственной терапии [26, 96, 183]. Даже опасение побочных эффектов лекарственных препаратов и их возникновение пациенты считают одной из самых частых причин неприверженности к ФТ на всех фазах лечения (начало, соблюдение режима лечения, устойчивость к терапии) [159, 162].

Одной из ведущих причин взаимосвязи между показателями безопасности и приверженности к фармакотерапии является полипрагмазия, особенно часто наблюдаемая у пожилых лиц с высокой коморбидностью [130]. Полипрагмазия повышает вероятность неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и, соответственно, НЯ лекарственной терапии, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на приверженности к лечению [130, 240].

Отказ пациента от дальнейшего приема лекарственных препаратов при возникновении НЯ фармакотерапии по мнению Garner JB. следует расценивать, как отдельный вид неприверженности - «рациональная неприверженность» [136].

## **Факторы, связанные с врачом и организацией системы здравоохранения**

Несмотря на то, что пациенту в проблеме приверженности отводится «центральная» роль, в настоящее время обнаруживается все большая значимость факторов, связанных с врачами и организацией системы здравоохранения.

Врачи не всегда назначают лекарственные препараты согласно КР или отменяют препараты с доказанным действием, назначенные в других медицинских учреждениях; нередко инертны в достижении целевых уровней показателей эффективности проводимой терапии, часто безынициативны в выявлении, определении и регистрации нежелательных явлений лекарственного лечения; не следуют положениям официальных инструкций к лекарственным средствам; иногда рекомендуют медикаментозные препараты с недоказанной эффективностью или относящиеся к III классу КР (что соответствует вреду и/или отсутствию пользы от назначения такого лекарственного средства). В таких случаях хорошая приверженность пациента к выполнению ВР будет скорее во вред, чем во благо его здоровью. Так по данным российских регистров пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) статины были назначены менее 2% больных, перенесшим мозговую инсульт, только в 5-14% случаев пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) до госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), в 17,8% случаев – больным с ССЗ и гиперхолестеринемией [7, 38, 69]. Частота достижения целевых уровней показателей липидного спектра по данным наблюдательных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики, еще ниже: в среднем целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) достигают 15-30 % пациентов, принимающих статины [11, 40].

По уже сложившейся традиции главной фигурой в проблеме приверженности обозначается пациент, что выглядит достаточно логичным, однако на современном этапе, по данным достаточно большого количества исследований, такая позиция несколько потеряла свою основательность и аксиоматичность [28–30].

### ***1.2.4 Приверженность и качество терапии – terra incognita современной медицины***

Подводя итог выше сказанному, следует сделать вывод, что наименее изученными в ракурсе приверженности являются вопросы качества назначаемой терапии, а именно, ее соответствия современным КР, т.к. только приверженность к качественному лечению

способствует достижению его основных целей: улучшению прогноза здоровья, качества и прогноза жизни пациента. Следует также упомянуть, что согласно современным КР целесообразности использования целого ряда ЛП присвоен III класс рекомендаций, что свидетельствует об отсутствии исследований, подтверждающих пользу и эффективность данных лекарственных средств, а в некоторых случаях – о наличии доказательств о возможном вреде здоровью пациента при применении этих препаратов. Примерами может служить назначение большинства антиаритмиков при ИБС, недигидропиридиновых антагонистов кальция – при ХСН, совместное использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II и т.д.

В фармакоэпидемиологии используется термин «рациональная неприверженность», подразумевающий отказ пациента принимать ЛП из-за ПЭ последнего [136]. Вероятно, будет правомерно использовать данный термин в ряде ситуаций, связанных с недостаточным качеством терапии: ее несоответствием современным КР, а также имеющимся у больных показаниями/противопоказаниями к приему лекарственных средств, назначением препаратов с недоказанной эффективностью и т.д. В таких случаях терапия и хорошая приверженность пациента к ней не только не окажут желаемого эффекта, но могут нанести существенный вред здоровью больного. Таким образом, качество назначаемого лечения, объединяющее в себе эффективность и безопасность для конкретного пациента, учитывающее имеющиеся у больного показания и противопоказания к назначаемой терапии, – тот самый немаловажный аспект проблемы приверженности к лечению, который часто остается неучтенным или рассматривается отдельно от самой проблемы.

Наиболее близко к идее важности учета взаимовлияния ключевых факторов проблемы приверженности подошел NM Kaplan в книге «Клиническая гипертензиология Каплана» («Kaplan's clinical hypertension»): «Хотя практические врачи в первую очередь обвиняют больных в плохом контроле АД, все три игрока – врач, больной и лекарства – вовлечены в процесс» [278].

Следует еще раз подчеркнуть, что отдельная оценка качества терапии и приверженности к лечению, т.е. упущение взаимовлияния данных аспектов, является «ахиллесовой пятой» рассматриваемой проблемы.

### ***1.2.5 Заключение по проблеме приверженности***

Анализ вышеперечисленных аспектов проблемы приверженности к терапии выявил следующие факты: при всей важности и признанной значимости группы факторов,

связанных с пациентами, и близкой к ней группы факторов заболевания, по-видимому, точка приложения усилий по улучшению приверженности должна быть смещена в сторону факторов двух оставшихся групп: связанных с врачами и с лекарственным лечением. Именно эти составляющие приверженности наиболее тесно взаимосвязаны с качеством фармакотерапии. По аналогии с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, факторы приверженности групп пациента и заболевания, чаще выглядят, как немодифицируемые, т.к., действительно, сложно поддаются изменениям или не поддаются им вовсе. Именно поэтому большинство современных мер по улучшению приверженности к терапии выглядят малоэффективными и в целом дают неудовлетворительные, разочаровывающие результаты. Похоже, что врачебному сообществу в вопросах решения проблемы приверженности придется начинать с себя. Врач должен, во-первых, предоставить пациенту полную информацию о его заболевании, осложнениях болезни, прогнозе здоровья и жизни, основных способах лечения и его задачах, с целью создать мотивацию на строгое и регулярное выполнение всех лечебных и профилактических ВР, во-вторых, назначить качественное лечение, соответствующее современным КР и учитывающее все имеющиеся у пациента показания/противопоказания к назначению данной терапии, что еще раз подчеркивает тесную взаимосвязь и необходимость рассмотрения вопросов приверженности с учетом качества терапии. В связи с этим фактом изречение Ч.Э. Купа - «лекарства не действуют, если больной не принимает их» - можно заменить следующим: «Бессмысленно принимать препараты с недоказанным эффектом». Комплексное исследование проблемы приверженности с учетом качества назначаемого лечения до настоящего времени не проводилось. Безусловно, необходимо признать, что для увеличения степени соблюдения больными всех врачебных назначений следует использовать все имеющиеся в арсенале современной медицины способы, улучшающие приверженность.

Таким образом, несмотря на пять десятилетий, посвященных исследованию научно-клинических вопросов, касающихся приверженности к терапии, в наши дни множество из них так и не решены. Проблема приверженности была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, что признают большинство авторов, занимающихся изучением данной темы. Вероятней всего, это объясняется тем, что в приверженность вносят свой вклад очень большое количество факторов, влияющих на совершенно разные стороны этого многогранного и многоликого (судя по многочисленным терминам) понятия, одним из немаловажных аспектов которого является неотделимость от вопросов качества

назначаемого лечения. По-видимому, дальнейшее изучение и решение проблемы приверженности должно идти именно в этом направлении [28–30].

### **1.3 Рандомизированные контролируемые исследования и реальная клиническая практика как важные источники информации об аспектах качества и приверженности фармакотерапии**

Несмотря на то, что РКИ по-прежнему остаются «золотым стандартом» доказательной медицины, а полученные в них результаты – основа большинства положений современных КР, тем не менее, все чаще подчеркиваются недостатки РКИ, которые налагают ряд ограничений на использование их результатов в условиях РКП.

В англоязычно литературе был предложен специальный термин «Real World Evidence», отражающий реальное положение дел с претворением положений КР, во многом основанных на результатах РКИ, в реальную жизнь, а также «реальную» эффективность и безопасность лекарственной терапии не в «идеальных» условиях РКИ, а в реальной клинической практике. Источниками сведений РКП являются различные крупные базы данных - электронные медицинские, административные базы данных системы здравоохранения, страховых компаний, данные регистров пациентов, лекарственных препаратов, а также результаты всех выполненных исследований разных дизайнов (не ограничиваясь только результатами РКИ), в том числе, наблюдательных проспективных и ретроспективных исследований, прагматических КИ и т.д.

Важным источником информации для реальной мировой доказательной практики являются автоматические базы данных, использование которых за последние 30 лет существенно возросло. Следует отметить, что различные виды баз данных имеют свои сильные и слабые стороны. На основании различных баз данных выполняются наблюдательные исследования, в том числе, регистры.

Регистры – это проспективные исследования, в которые последовательно включаются пациенты с общими характеристиками. Регистры позволяют оценить естественное течение заболеваний; эффективность и безопасность ЛП; КЖ пациентов; фармакоэкономические показатели (стоимость/эффективность терапии) и т.д. Время наблюдения пациентов в регистре может быть неограниченно долгим, а количество включаемых больных достаточно большим, что и обеспечивает регистрам целый ряд преимуществ перед РКИ – эталоном доказательной медицины, - например, возможность



динамического наблюдения за интересующими показателями в расширенных когортах больных, включение/исключение которых не ограничено строгими критериями.

Следует отметить, что существуют и ретроспективные регистры, однако их доказательность гораздо скромнее проспективных, которые предпочтительней, но весьма трудоемки. Преимуществами регистров является большое количество пациентов, реальные данные эффективности и безопасности лечения в условиях реальной клинической практики.

По мнению специалистов-фармакоэпидемиологов, неотъемлемой частью медицины, основанной на доказательствах, должны стать результаты крупных качественных наблюдательных исследований (НИ), в том числе регистров. Именно такие данные позволяют в условиях РКП оценить «работоспособность» КР - эффективность и безопасность лечения. Наблюдательные исследования могут компенсировать ряд недостатков РКИ за счет больших размеров популяции пациентов с разнообразными характеристиками, продолжительного наблюдения и более полной информации об исходах.

#### **1.4 Заключение по обзору литературы**

Изложенные выше данные о наиболее проблемных вопросах аспектов качества ФТ и приверженности к медикаментозному лечению помогают наметить наиболее перспективные пути их решения и сформулировать ряд нулевых гипотез, требующих проверки в научных исследованиях.

Ввиду особой важности и ведущих позиций лекарственной терапии в осуществлении задач эффективного лечения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) и в достижении главных целей этого лечения – улучшении прогноза заболевания и жизни, а также повышении качества жизни больных, - решение вопросов назначения качественной ФТ, позволяющей достичь данных целей, а также разработка методов оценки качества лекарственного лечения, выходят на первый план современной медицинской науки. С другой стороны, неотъемлемой и значимой частью сформулированной проблемы является приверженность пациентов к выполнению ВР, в том числе, и относящихся к лекарственной терапии. Большинство из многочисленных выполненных к настоящему моменту исследований и обзоров научных работ посвящены отдельному рассмотрению и анализу вопросов качества лечения и приверженности к терапии, в то время, как данные аспекты являются неотъемлемыми частями одного целого.

На сегодняшний день каждая из рассматриваемых проблем имеет множество нерешенных вопросов, нередко похожих. Так, и для оценки качества лечения, и для приверженности к терапии нет единого определения (термина), отсутствует единая признанная классификация рассматриваемых аспектов, не найден диагностический метод «золотого стандарта»; что влечет за собой отсутствие эффективных способов контроля и решения этих проблем.

Наиболее перспективным путем решения сформулированных задач является объединенное рассмотрение вопросов качества лекарственной терапии и приверженности к ней у пациентов с ХНИЗ.

При этом четко обозначается необходимость в методологических разработках (включающих классификации изучаемых аспектов), уточнение терминологии, создание и/или усовершенствование способов диагностики как качества ФТ, так и приверженности к ней, выявление наиболее значимых параметров данных аспектов, а также исследование наиболее значимых влияющих на них факторов. Это, в свою очередь, позволит создать интегрированные показатели, предназначенные в условиях РКП для комплексной диагностики указанных основополагающих аспектов рациональной ФТ и, в дальнейшем, внести усовершенствующие коррективы в оказание медицинской помощи пациентам с ХНИЗ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В разделе использованы данные собственных публикаций [12, 23, 42, 51, 52, 73, 28–30, 32, 33, 37, 40, 41].

### 2.1 Структура и основные этапы работы

**Характеристика материала.** Исследование включало 3 этапа: 1) на первом этапе были выполнены собственные методические разработки, включающие опросники по оценке ряда показателей приверженности пациентов, врачей, а также параметров качества ФТ к лечению, информированности пациентов о заболевании, показателях здоровья, особенностях ознакомления пациентов с официальной инструкцией к ЛП, сбору сведений о зарегистрированных НЯ лекарственной терапии, информированности и приверженности врачей положениям КР и официальных инструкций к ЛП; 2) на втором этапе по данным НИ и одномоментных исследований, выполненных в рамках регистров, проводилась оценка различных аспектов приверженности и качества ФТ, в том числе, основанная на применении собственных методических разработок; 3) третий этап работы включал разработку классификаций приверженности и качества ФТ, а также создание интегрированных индексов и их апробацию в рамках регистров и НИ пациентов с ССЗ.

Общая и детализированная схемы диссертационного исследования представлены на рисунках 1 и 2, отображающих основные этапы работы, включенные в нее кросс-секционные исследования в рамках регистров и НИ, краткие сведения о материале исследования.

**Первый этап.** На первом этапе исследования был разработан диагностический инструментарий для оценки приверженности пациентов и врачей, а также определения параметров качества ФТ:

- Создание и валидизация оригинального опросника – шкалы приверженности (ШП), для оценки основных видов приверженности/неприверженности пациентов к ФТ (по намерению и фактическому выполнению пациентом ВР (фактическая/потенциальная), по полноте выполнения ВР (полная и частичная приверженность и неприверженность), по намеренности нарушения ВР (намеренная/ненамеренная приверженность), по этапности возникновения неприверженности ВР –первичная/вторичная) и выявлению основных барьеров приверженности к ФТ;

- Разработка опросника для оценки информированности пациентов о своем заболевании, показателях здоровья, отношении к ФТ;
- Создание анкеты для сбора сведений о НЯ фармакотерапии, особенностях ознакомления пациентов с инструкцией к этим ЛП;
- Разработка опросника для врачей на знание ими КР по медикаментозной терапии пациентов с ССЗ, умения применять эти знания на практике.

### **Второй этап**

- На втором этапе исследования были изучены (в том числе, при помощи методических разработок первого этапа работы) различные аспекты приверженности и качества ФТ (в том числе, с помощью собственных методических разработок) у пациентов с ССЗ, ССО и/или факторами риска ССЗ в рамках ряда проспективных НИ (АНТЕЙ, ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2, НИКЕЯ, ПРИОРИТЕТ) и регистров ПРОФИЛЬ, ЛИС-1, ЛИС-2.
- Приоритетными задачами представленной работы были изучение и анализ вопросов качества и приверженности ФТ, как основополагающих аспектов реализации принципов рационального лечения пациентов в условиях РКП. Для решения этих задач на втором этапе работы были выполнены несколько наблюдательных и кросс-секционных исследований, как самостоятельных, так и проведенных на основании ряда амбулаторных и госпитальных регистров пациентов с хроническими ССЗ, их ФР и сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО): с ОКС, с ОНМК.
- Несмотря на то, что в работу вошли результаты НИ, различающиеся по дизайну, характеристикам включенных в них пациентов, оцениваемой терапии и т.д.; большинство из этих исследований отличал проспективный характер наблюдения (за исключением кросс-секционных исследований с анкетированием пациентов в рамках регистров ЛИС-1 и ПРОФИЛЬ), высокий отклик к окончанию наблюдения (более 80%), тщательный сбор информации в соответствии со специально разработанной документацией: ИРК пациентов, опросники, инструктаж для устного интервьюирования и др.



Рисунок 1 - Общая схема исследования

Примечание - ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – факторы риска; НП – наблюдательная программа; ФТ - фармакотерапия

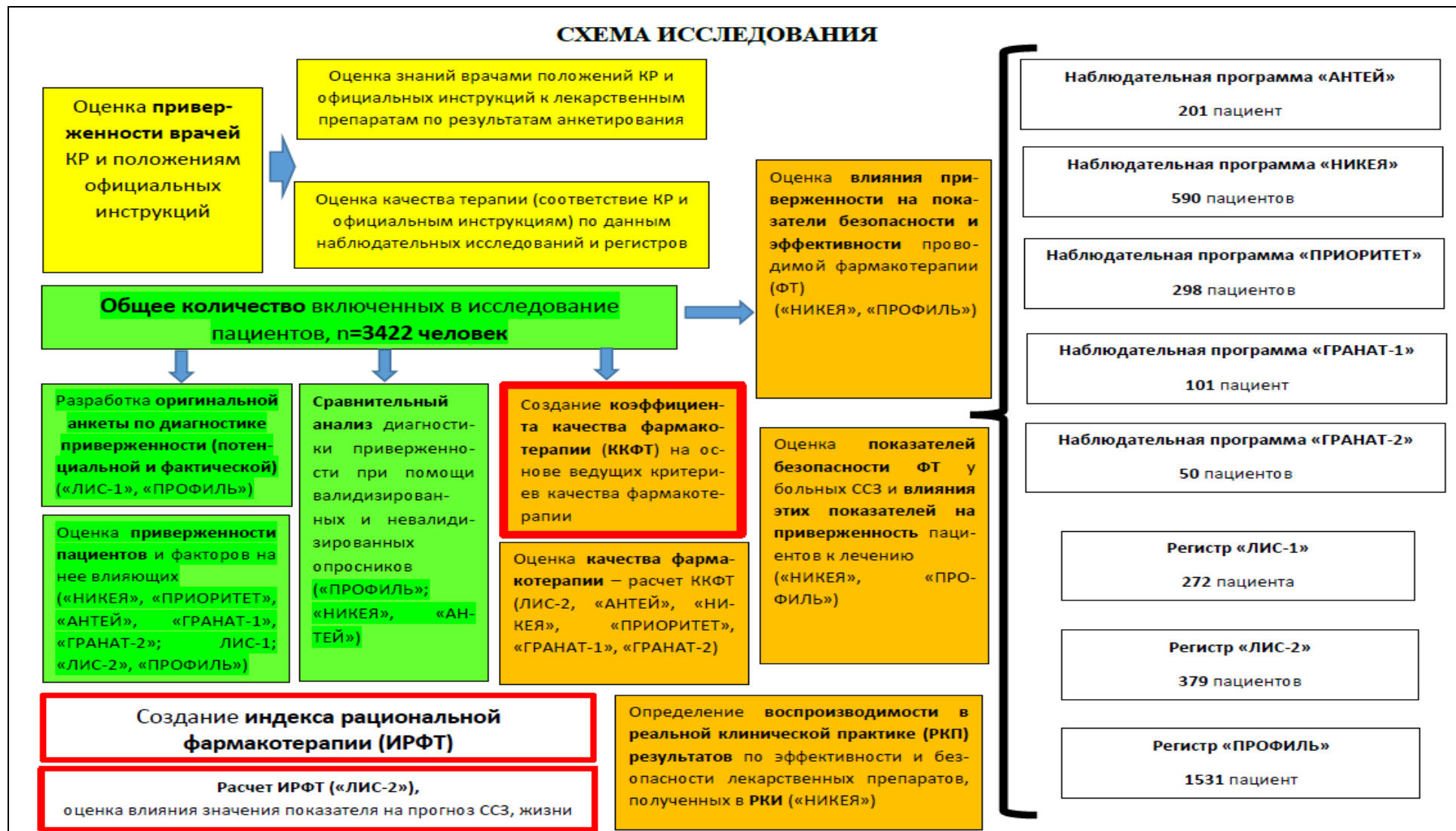


Рисунок 2 - Детальная схема исследования (n=3422)

Примечание - ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФТ – фармакотерапия; КР – клинические рекомендации; РКП – реальная клиническая практика; ККФТ – коэффициент качества ФТ; ИРФТ – индекс рациональной ФТ; РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

Это позволяет характеризовать данную работу, как исследование высокого качества и свидетельствует о надежности полученных в ней результатов, в том числе, оцениваемых исходов.

Все регистры выполнялись с соблюдением обязательных правил их проведения [3, 227]: включение пациентов, соответствующих нескольким (как правило, немногочисленным), основополагающим критериям формирования конкретного регистра, было строго последовательным, сплошным, проводилось в течение заранее определенного времени. Для каждого регистра была создана ИРК, иногда несколько ее модификаций (например, карта первичного визита, повторных визитов, телефонного контакта для проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) (Приложения 1,2,3).

Таким образом, для решения задач исследования использовались сведения проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, ретроспективно-проспективных госпитальных регистров ЛИС-1 и ЛИС-2, результаты наблюдательных программ НИКЕЯ, ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2, ПРИОРИТЕТ, АНТЕЙ. Основные задачи, решаемые в рамках перечисленных НИ и регистров, а также их дизайн, основные характеристики пациентов и суррогатные и жесткие конечные точки представлены в таблицах 1 и 2.

**Третий этап.** На основании полученных результатов были разработаны классификации приверженности/неприверженности пациентов, неприверженности врачей, а также классификация качества ФТ; коэффициент для оценки качества фармакотерапии (ККФТ); интегрированный индекс рациональной ФТ (ИРФТ) - комплексный показатель, включающий в себя данные по качеству назначенного пациенту лекарственного лечения и приверженности больного к этому лечению. В рамках госпитально-амбулаторного регистра пациентов, перенесших ОНМК – ЛИС-2, и в НИ НИКЕЯ у больных стабильной стенокардией напряжения выполнялись апробация и определение порогового значения ККФТ и ИРФТ при анализе неблагоприятных исходов при длительном наблюдении этих пациентов.

Таблица 1 - Дизайн, материал и методы включенных в исследование НИ и регистров.

НИ/регистр/ опросы врачей	Дизайн, периодичность визитов	Пациенты, мужчины (%), средний возраст больных	Суррогатные КТ/ ПККТ
1	2	3	4
АНТЕЙ	Ретроспективно- проспективное, наблюдательное, од- ноцентровое, в рамках амбулаторного реги- стра; 6-12 месяцев	201 пациентов с не клапанной ФП, 118 мужчин (58,7%), средний возраст пациентов 71,1±8,7 лет	Приверженность к лечению НОАК, НЯ терапии
ГРАНАТ-1	Проспективное, наблюдательное, мно- гоцентровое; 1-2-2 месяца	101 пациент с АГ и МС, 42 (41,6%) мужчины, средний возраст больных 56,1±8,8 лет	Достижение целевого уровня АД; НЯ терапии, приверженность к лечению
ГРАНАТ-2	Проспективное, наблюдательное, многоцентровое; 1-2-2 месяца	50 пациентов с АГ и ХОБЛ, 41 (78,8%) мужчина, средний возраст больных 65,1±9,2 лет	Достижение целевого уровня АД; НЯ терапии, приверженность к лечению
НИКЕЯ	Проспективное, наблюдательное, мно- гоцентровое исследо- вание; 1-3-9-15-21 месяц	590 пациентов с ХИБС, стабильной стенокардией напряжения; 329 (55,8%) мужчин, средний возраст пациентов 65,1±9,6 лет	Количество приступов, ФК стенокардии, кол-во доз КДН, КЖ, приверженность к никоранди- лу/смерть от всех причин, новые случаи нефат- альных ОИМ, ОНМК, экстренная госпитализа- ция по причине декомпенсации ХСН, ФП, ИБС



Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
ПРИОРИТЕТ	Перспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование; 1-3 месяца	298 пациентов с высокими и очень высоким ССР, 155 (52,0%) мужчин, средний возраст 62,5±9,2 лет	Достижение целевого уровня ХС ЛПНП; НЯ терапии, приверженность пациентов к лечению, приверженность врачей КР, знание врачами целевых уровней ХС ЛПНП
ЛИС-1	Фрагмент в рамках госпитального регистра: кросс-секционное исследование качества ФТ и приверженности к лечению, предшествовавшему госпитализации	272 пациента, перенесших ОИМ, 157 (57,7%) мужчин, средний возраст 63,6±12,6 лет	Приверженность пациентов к ФТ, приверженность врачей КР, качество ФТ
ЛИС-2	Перспективное, наблюдательное, одноцентровое в рамках госпитально-амбулаторного регистра; 2,8 – 6,9 лет	379 пациентов, перенесших ОНМК, 138 мужчин, медиана возраста пациентов 73 (65;78).	Приверженность пациентов к ФТ, приверженность врачей КР, качество ФТ/смерть, повторное нефатальное ОНМК, нефатальный ОИМ

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
ПРОФИЛЬ	Фрагменты: 4 кросс-секционных исследования приверженности и НЯ терапии (в рамках амбулаторного регистра)	<p>Фрагмент 1: 274 пациента с высоким и очень высоким ССР, 135 мужчин, средний возраст пациентов 63,8±11,2 лет.</p> <p>Фрагмент 2: 479 пациентов с ХИБС, 175 мужчин (74%), средний возраст пациентов 63,6±12,5 лет</p> <p>Фрагмент 3: 1531 пациент с ССЗ и факторами ССР, 830 (54,2%) мужчин, медиана возраста составила 63 (54;71) года.</p> <p>Фрагмент 4: 167 человек с ССЗ и их ФР, 82 (49,1%) мужчины, средний возраст пациентов 67,2 ± 11,1 лет</p>	Приверженность пациентов к ФТ – во всех фрагментах, НЯ фармакотерапии – во фрагменте 3
Опрос врачей	Одномоментные исследования (анкетирования) знания и приверженности врачей КР	281 врач терапевтических специальностей (интерактивный опрос); 133 врача (письменный опрос)	Приверженность врачей КР, знание КР, официальных инструкций к ЛП, умение оценить ССР, целевые уровни показателей, выбрать ЛП, репортировать НЯ, решить клиническую задачу

Таблица 2 - Задачи диссертационной работы, решаемые в рамках включенных в исследование регистров и НИ

НИ/ регистр/ опросы вра- чей	Приверженность больных		КЖ паци- ентов	Эффективность терапии			Безопасность терапии		Приверженность врачей	
	Апроба- ция ори- гиналь- ных опрос- ников	Применение оригинальных/ валидизиро- ванных опрос- ников		Назначе- ние ЛП	Достиже- ние целе- вых зна- чений по- казателей (суррогат- ные КТ)	Риск неблаго- приятных ис- ходов (ПККТ)	НЯ (по дан- ным ИРК)	НЯ (по ре- зультатам анкетирова- ния)	Анализ назначе- ний и до- стижения целевых уровней показате- лей (ИРК)	По дан- ным опрос- сов вра- чей
АНТЕЙ		+		+		+	+	+	+	
ГРАНАТ-1		+		+	+		+		+	
ГРАНАТ-2		+		+	+		+		+	
НИКЕЯ		+	+	+	+	+	+	+	+	
ПРИОРИТЕТ	+			+	+		+	+	+	
ЛИС-1	+			+				+	+	
ЛИС-2		+		+		+			+	
ПРОФИЛЬ		+		+			+	+	+	
Опрос врачей										+

Примечание – НИ – наблюдательное исследование; КЖ – качество жизни; ЛП – лекарственные препараты; ПККТ – первичная комбинированная конечная точка; НЯ – нежелательные явления; ИРК – индивидуальная регистрационная карта

## 2.2 Наблюдательные исследования и регистры, включенные в работу

*АНТЕЙ* - оценка приверженности к терапии Новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий, - ретроспективно-проспективное наблюдательное одноцентровое исследование, выполненное в рамках амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ». В НИ АНТЕЙ был включен 201 (89,3%) пациент с неклапанной ФП из 225 больных ФП, зарегистрированных в амбулаторном регистре ПРОФИЛЬ к сентябрю 2017 года, с наличием показаний к лечению НОАК и без противопоказаний к такой терапии. Период наблюдения для каждого пациента составил 1 год, в течение которого было выполнено 2 очных визита: визит включения (V0) и визит полугодового наблюдения (V1), а также телефонный контакт (FU) через 1 год после V0. Всем больным был рекомендован прием одного из препаратов НОАК (выбор осуществлял лечащий врач). С V1 при неприверженности к рекомендованному НОАК пациенту назначался либо варфарин, либо другой препарат НОАК. Во время V0, V1 и FU выполнялась оценка приверженности пациента к лечению НОАК (с V1 – к ОАК). Во время V0, V1 и FU выполнялась оценка приверженности пациента к лечению НОАК (с V1 – к ОАК) с помощью прямого врачебного опроса, оригинальная полуколичественная ШП, опросник MMAS-8. Качество терапии оценивалось как по назначению ОАК к моменту включения в исследование пациентам с ФП, показаниями и отсутствием противопоказаний к этим препаратам, так и по контролю безопасности антикоагулянтной терапии в течение 1 года наблюдения. Всего в НИ АНТЕЙ участвовали 118 мужчин (58,7%) и 83 женщины (41,3%), средний возраст пациентов составил  $71,1 \pm 8,7$  лет [59].

*ГРАНАТ-1* (наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и метаболическим синдромом) и *ГРАНАТ-2* – (наблюдательной программы за пациентами с Артериальной гипертензией и ХОБЛ) – два проспективных многоцентровых НИ с идентичным дизайном, выполненные у 101 пациента с АГ в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и у 50 больных АГ и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), соответственно. Пациентам назначалась фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов (АГП) рамиприла и амлодипина в индивидуально подобранных дозировках. Изучались параметры качества АГТ (эффективность и безопасность) и приверженность больных к приему рекомендованной комбинации АГП. Оба НИ включали 4 визита: V0 (включение) и визиты с интервалом 1-2-2 месяца (V1, V2, V3). Для оценки приверженности к ВР применялся MMAS-4 и прямой врачебный опрос, во время всех визитов оценивалось АД, проводился мониторинг НЯ АГТ,

выполнялась титрация доз фиксированной комбинации АГП для достижения целевого уровня АД [53, 54].

*НИКЕЯ* - изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию. Проспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование, в которое было включено 590 пациентов с ХИБС, стабильной стенокардией напряжения. В исследовании было 3 очных визита: В0, В1 и В3 (через 1 и 3 месяца после В0, соответственно), и 3 телефонных контакта (ТК), выполненных с полугодичными интервалами (ТК1, ТК2, ТК3). Общее время наблюдения составило 21 месяц. Компонентами первичной комбинированной конечной точки (ПККТ) были смерть от всех причин, новые случаи нефатальных ОИМ, ОНМК, экстренная госпитализация по причине декомпенсации ХСН, ФП, ИБС. Качество терапии определялось по назначению основных препаратов для лечения ХИБС. Также оценивалась эффективность антиангинальной терапии путем анализа дневников самоконтроля пациентов, где учитывалось количество приступов стенокардии напряжения, количество короткодействующих нитратов (КДН), потребовавшихся для их купирования. Во время визитов оценивался функциональный класс (ФК) стенокардии. Безопасность лечения определялась путем регистрации всех НЯ во время исследования, в том числе, при лечении никорандилом. Приверженность к приему никорандила оценивалась во время В0, В1, В3, ТК3 путем прямого врачебного опроса, а также ШП и ММАС-4. КЖ пациентов оценивалось по шкалам Сизтлского опросника во время В0 и В3 [51, 52, 55, 56].

*ПРИОРИТЕТ* - НИ о ПРИменении пациентами гипОлипидемических пРепаратов Из группы сТатинов (аторвастатина и розувастатина), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практики в группе пациентов с ИБС и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В задачи НИ входило изучение приверженности к терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, назначенными в условиях РКП, а также возможного влияния образовательного тренинга для врачей по основным положениям КР на приверженность врачей к соблюдению КР по гиполипидемической терапии (ГЛТ) пациентов высокого и очень высокого риска ССО, а также на приверженность больных к лечению статинами. Исследование было проспективным, включало 3 визита: В0, визиты 1 и 3 месяцев наблюдения (В1 и В3). Всем пациентам был рекомендован прием воспроизведенного аторвастатина или розувастатина. Для оценки

приверженности применялись врачебный опрос (все визиты), ШП и MMAS-8 (B0 и B3). Определение основных показателей нового оригинального опросника, - ШП, - надежности, специфичности, чувствительности, апробация и валидизация ШП также входили в задачи исследования «ПРИОРИТЕТ». Кроме того, оценивались параметры эффективности и безопасности терапии статинами, анализировались назначаемые дозы статинов и врачебная тактика в титрации доз, а также достижение целевого уровня ХС ЛПНП [37, 57].

*Регистр ЛИС-1* - госпитальный ретроспективно-проспективный регистр больных, перенесших ОИМ. В рамках данного регистра было выполнено кросс-секционное исследование информированности пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ, о своем заболевании, показателях здоровья, оценена лекарственная терапия, назначенная на догоспитальном этапе и приверженность больных к ней. Для выполнения данных задач исследования был разработан специальный оригинальный опросник, который пациенты, госпитализированные с ОИМ за период с 1 декабря 2011 года до 1 декабря 2012 года в Люберецкую районную больницу №2, заполняли во время своего пребывания в стационаре. Опросник носил описательный характер, включал 30 вопросов и далее обозначен как «оригинальный опросник-30». Всего в исследование было включено 272 пациента: 157 мужчин и 115 женщин, последовательно поступивших с ОИМ. Возраст пациентов варьировал от 31 до 89 лет, средний возраст пациентов составил  $63,6 \pm 12,6$  лет [23, 24].

*Регистр ЛИС-2* - Люберецкое исследование смертности-2 – ретроспективно-проспективный регистр больных, госпитализированных в Люберецкую районную больницу №2 за период с 01.01.2009 по 31.12.2010 с ОНМК. В регистр было включено 960 пациентов, из которых 207 умерли в стационаре, а 753 были выписаны. Оценка жизненного статуса проводилась в 2012-2013 гг. (через 2,8 (2,1;3,5) года после выписки – B1) и в 2017 году (через 6,9 (6,1;7,7) лет – B2). Во время B1 было установлено, что из 753 больных, выписанных из стационара умерли еще 237 (31,5%) человек, 451 были живы: из них от осмотра и обследования отказались 72 (16 %) человек), 379 (84%) пациента были осмотрены и заполнили (самостоятельно или при помощи родных) оригинальный опросник по приверженности и MMAS-4. Всего в исследовании приняли участие 138 мужчины и 241 женщина, медиана возраста пациентов 73 (65;78). К B2 из 379 больных, заполнивших опросники по приверженности, удалось установить жизненный статус у 311 (82,0%) человек: умерли 62 пациента, 249 были живы. Собранные данные использовались при анализе выживаемости, определении факторов, связанных с риском развития компонентов первичной комбинированной конечной точки: смерть, повторное нефатальное ОНМК,

нефатальный ОИМ). По результатам длительного проспективного наблюдения были апробированы разработанные интегрированные показатели качества и приверженности ФТ – коэффициент качества ФТ (ККФТ) и индекс рациональной ФТ (ИРФТ) [12, 47].

*Регистр ПРОФИЛЬ* - проспективный амбулаторный регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, в который включаются пациенты с ССЗ и/или их ФР, наблюдающиеся в данном подразделении. Для всех пациентов регистра предусмотрены первичный, повторные визиты (1 раз в год или при необходимости чаще) и телефонные контакты при неявке пациента в центр в течение года. Для всех визитов и телефонного контакта разработаны специальные индивидуальные регистрационные карты (ИРК) – Приложение 1-3.

В рамках регистра ПРОФИЛЬ было выполнено НИ АНТЕЙ, а также несколько кросс-секционных исследований (фрагменты 1-4) по изучению приверженности к ФТ у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией, а также по сбору сведений о НЯ лекарственной терапии.

Фрагмент 1. Оценка приверженности пациентов высокого и очень высокого ССР к приему статинов в зависимости от регулярности наблюдения у врача. За период с 1 мая по 31 декабря 2011 г. в регистр ПРОФИЛЬ были включены 274 больных, из которых 82 впервые обратились в специализированный медицинский центр и были отнесены к КГ, 167 наблюдались в центре регулярно (ОГА), 25 - последний раз посещали центр более 2 лет тому назад (ОГБ). Из этих 274 больных 12 пациентов отказались, а 262 человека заполнили оригинальную анкету (универсальную версию) по оценке приверженности к лечению. Кроме того, в данном фрагменте работы оценивалась приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций по ГЛТ [40, 41, 131].

Фрагмент 2. Исследование приверженности к лечению и факторов, связанных с ней, у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС). 688 пациентам амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, пришедшим на первичный визит в научное подразделение исследовательского центра в период с 1 января 2014 года по 31 августа 2015 г., было предложено заполнить оригинальную анкету по приверженности (модифицированная версия для больных ХИБС) и MMAS-4. Анкету заполнили 479 из этих 688 больных (70,1%). У 250 из ответивших была диагностирована ХИБС: у 65 женщин (26%) и 175 мужчин (74%) Средний возраст пациентов с верифицированной ХИБС (по результатам КАГ или перенесенным ОИМ) составил 63,6+12,5 лет [27].

Фрагмент 3. Изучение параметров безопасности ФТ у пациентов амбулаторного регистра. За период с января 2011 г. по август (включительно) 2015 г. в амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ был включен 1531 первичный пациент: 830 (54,2%) мужчин и 701 (45,8%) женщина. Средний возраст пациентов составил 63 (54;71) года. В рамках регистра были использованы ИРК больных, проведено анкетирование пациентов, на основании этих сведений создана база данных. Выполнен анализ ретроспективных данных регистра по оценке количества, структуры НЯ и особенностей ФТ у пациентов с ССЗ и их ФР [25]

Фрагмент 4. Изучение взаимосвязи и взаимовлияния аспектов безопасности ФТ и приверженности к лечению. В период с 1 сентября 2017 года по 31 мая 2018 года 177 пациентам, пришедшим на первичный визит, было предложено заполнить анкеты по приверженности (универсальную версию оригинального опросника-30 (по информированности больных о своем заболевании, показателях здоровья и их контроле) и MMAS-4) и опросник по безопасности ФТ: сделали это 167 человек (94,4%), к анализу были пригодны 162 анкеты, которые заполнили 80 женщин и 82 мужчины. Средний возраст пациентов составил  $67,2 \pm 11,1$  лет. На все вопросы MMAS-8 ответили 130 человек [26].

*Исследование знания КР, официальных инструкций к ЛП и приверженности к ним врачей ЛПУ*

Исследование по оценке знания современных КР по рациональной терапии ССЗ врачами терапевтических специальностей амбулаторного звена здравоохранения проводилось в 18 городских и ведомственных поликлиниках г. Москвы, а также среди врачей терапевтических специальностей г. Воронеж в рамках Образовательных школ ВНОК по рациональной ФТ больных ССЗ. В тестировании врачей был использован разработанный опросник, ответы на который были получены, в том числе, в режиме интерактивного голосования при помощи специальных компьютерной программы и технического оборудования. В интерактивном опросе в г.Москва принял участие 281 врач [73].

## **2.3 Методы оценки приверженности пациентов к лечению**

### **2.3.1 Метод прямого врачебного опроса**

прямой врачебный опрос - референсный метод, определявший в ходе беседы с врачом факт приема рекомендованного препарата, соблюдение рекомендованных режима и длительности лечения, а также основные причины неприверженности;



### 2.3.2 Опросники и шкалы для оценки приверженности

- *Шкала приверженности (ШП)* – разработанный, апробированный и валидизированный оригинальный метод полуколичественной оценки приверженности [33], позволяющий определить

а) различные виды приверженности/неприверженности: потенциальную и фактическую приверженность, намеренную и ненамеренную неприверженность;

б) различные фазы приверженности – начало приема нового препарата, соблюдение режима приема ЛП (в том числе, намеренные и ненамеренные нарушения в ФТ), устойчивость к ФТ (приверженность к длительному приему ЛП);

в) степень нарушения приверженности: полная приверженность – полное соблюдение ВР в отношении приема ЛП; частичная приверженность - какое-либо изменение ВР по поводу приема препарата (дозы, кратности, времени и т.д.), частичная неприверженность (вторичная неприверженность) - преждевременное прекращение приема препарата и полная неприверженность (первичная неприверженность) – отказ начать терапию.

В связи с тем, что разработка и валидизация ШП входила в задачи исследования, эти данные представлены в разделе работы «Результаты исследования».

г) основные факторы, ассоциированные с приверженностью на разных этапах лечения;

- оригинальный опросник-30 – разработанный и апробированный смешанный опросник (включающий вопросы закрытого и открытого типа) по оценке информированности пациентов об их заболевании, способах его самоконтроля, терапии, оценивающий потенциальную и фактическую приверженность к ВР, выявляющий основные барьеры приверженности (Приложение 4). Оригинальный опросник-30 включает паспортную часть, сведения по оценке имеющихся у пациента факторов риска ССЗ, 4-вопросный тест Мориски-Грина – 4-items Morisky Medical Adherence Scale (MMAS-4) (валидизированный тест по оценке общей приверженности к лекарственной терапии) [201], вопросы о приверженности пациентов к соблюдению ВР как медикаментозного, так и немедикаментозного характера, основных причинах неудовлетворительной приверженности и возможно эффективных (по мнению пациентов) мерах по ее улучшению [23].

- 4-х и 8-вопросные шкалы приверженности Мориски (MMAS-4 и MMAS-8) – валидизированные опросники для оценки приверженности к медикаментозной терапии [201][200] в оригинальном переводе на русский язык.

Результаты обеих шкал позволяют провести как дихотомическое распределение больных в группы приверженных и неприверженных, так и выделение трех подгрупп с высокой, средней и низкой степенью приверженности. Положительные ответы на вопросы оцениваются в 1 балл, отрицательные – в 0 баллов. Приверженность пациентов к лечению согласно MMAS-4 расценивалась, как хорошая (полная) при количестве набранных баллов =0, частичной (неполной) – при 1 балле, и низкой - при сумме в 2-4 балла. При дихотомической градации результатов MMAS-4 приверженными считались больные, набравшие 0-1 балл, неприверженными – набравшие 2 и более баллов [201].

MMAS-4 служил и способом внешней валидизации оригинального опросника, наряду с которой использовалась для оценки приверженности у пациентов регистров ЛИС-1, ЛИС-2, ПРОФИЛЬ (Фрагменты 1, 2,), в НИ ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2, НИКЕЯ.

MMAS-8 состоит из 8 вопросов, оценивающих поведенческие реакции пациента в отношении лекарственной терапии: на первые 7 вопросов даются ответы «да» или «нет», каждый ответ «да» оценивается в 1 балл, каждый ответ «нет» - в 0 баллов. Восьмой вопрос представляет из себя шкалу Ликерта с ответами «очень редко/почти никогда»; «изредка»; «иногда, время от времени»; «часто»; «очень часто/почти всегда», оцениваемые в 0; 0,25; 0,5; 0,75 и в 1 балл соответственно. Согласно авторской интерпретации теста приверженность пациентов к лечению расценивается, как хорошая (полная) при количестве набранных баллов =0, частичной (неполной) – при 1-2 баллах, и низкой при сумме баллов более 3. Согласно дихотомической градации результатов опроса по MMAS-8 приверженными считались больные, набравшие 0-2 балла, неприверженными – набравшие 3 балла и более [200]. MMAS-8 использовался для валидизации ШП в НИ ПРИОРИТЕТ, а также в НИ АНТЕЙ для определения характеристик указанной шкалы.

Таким образом, помимо полной, 3-4 степенной, градации для MMAS-4 и MMAS-8, а также для ШП использовалась упрощенная – дихотомическая – интерпретация результатов, согласно которой для MMAS категории «полная» и «частичная» приверженность объединялись в «привержен лечению», а «низкая» - в «не привержен лечению». Для ШП категории «абсолютная» и «частичная приверженность» - в «привержен лечению», остальные категории – в «не привержен лечению».

Референсным методом во всех указанных исследованиях был устный врачебный опрос о приеме конкретного препарата (-ов) (direct questioning). Для валидации ШП в качестве референсного метода, помимо врачебного опроса, использовался валидизированный опросник MMAS-8 [33, 145, 265]. Методы оценки приверженности врачей к клиническим рекомендациям, официальным инструкциям к ЛП.

## **2.4 Методы оценки приверженности врачей к положениям клинических рекомендаций, официальных инструкций к лекарственным препаратам**

### **2.4.1 Опросник для врачей**

Приверженность врачей к соблюдению положений КР и официальных инструкций к ЛП оценивалась при помощи разработанного опросника, который применялся, в том числе, в виде интерактивного опроса с помощью системы интерактивного голосования и программного обеспечения Turning Technologies 2008. В опросе приняли участие врачи терапевтических специальностей московских городских и ведомственных поликлиник.

- Оригинальный опросник для врачей включал 1) паспортную часть; 2) вопросы на умение врача выявлять ФР, определять ССР, выбирать необходимый ЛП, согласно КР, оценивать эффективность и безопасность ФТ, репортировать НЯ лекарственной терапии; 3) клиническую задачу (Приложение 5).

### **2.4.2 Регистрационные карты наблюдательных исследований и регистров**

Во всех ИРК наблюдательных исследований и регистров, включенных в работу, определялась назначенная пациенту ФТ: классы и конкретные ЛП (пример в виде ИРК первичных и повторных карт, а также ТК амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ приведен в Приложениях 1-3 ). Данные были использованы для оценки приверженности врачей к выполнению положений КР и качества ФТ.

## **2.5 Методы оценки качества фармакотерапии**

### **2.5.1 Анализ врачебных назначений**

Анализ врачебных назначений выполнялся на основании

- баз данных регистров, включенных в исследование;
- ИРК пациентов, участвовавших в указанных выше НИ.

При этом оценивалось

а) назначение ЛП по показаниям, отраженным в КР и официальным инструкциям к ЛП;

б) наличие/отсутствие off-label назначений (при отсутствии показаний, отраженных в официальной инструкции к рекомендуемым ЛП, нарушения дозирования ЛП, несоблюдение возрастных ограничений по применению ЛП);

в) назначение ЛП с недоказанной эффективностью;

г) полипрагмазия;

### ***2.5.2 Методы оценки эффективности фармакотерапии***

Оценка эффективности проводимой терапии выполнялась по достижению целевых значений ряда показателей (АД, ХС ЛПНП, гликированного гемоглобина (HbA1C), МНО). Также оценивалось умение врача правильно определять указанные целевые значения у конкретного пациента.

У пациентов со стабильной стенокардией в НИ «НИКЕЯ» антиангинальная эффективность никорандила оценивалась по показателям Сиэтлского опросника КЖ, по динамике (или ее отсутствию) ФК стенокардии напряжения, по количеству приступов стенокардии и требуемому для их купирования числу доз препаратов коротко действующих нитратов (КДН) по данным дневников самоконтроля.

### ***2.5.3 Методы оценки безопасности фармакотерапии***

В рамках оценки безопасности ФТ анализировались все НЯ фармакотерапии, зарегистрированные в ИРК наблюдательных программ, в базах данных регистров, включенных в исследование, по результатам опроса пациентов, в том числе, при помощи специально разработанного опросника по оценке информированности больных о побочных эффектах (ПЭ) принимаемых ЛП, особенностях ознакомления пациентов с инструкцией к этим препаратам, сбору сведений о зарегистрированных НЯ лекарственной терапии (Приложение 6). Также проводилась оценка взаимосвязи показателей безопасности ФТ и приверженности пациентов к ней.

## 2.6 Методы оценки качества жизни пациентов

### 2.6.1 Сиэтлский опросник качества жизни пациентов со стенокардией напряжения

Для оценки качества жизни пациентов со стабильной стенокардией напряжения (выполнявшейся в НИ «НИКЕЯ») был использован Сиэтлский опросник. Он содержит 19 вопросов, которые объединяются в 5 шкал: каждая из них характеризует определенный аспект качества жизни, связанного со здоровьем, пациентов с ИБС. Качество жизни по каждой из пяти рассматриваемых шкал измеряется в процентах, при этом 0% соответствует самому плохому качеству жизни, а 100% - самому хорошему. По данным Spertus JA и соавт. клинически значимым считается отклонение показателя любой шкалы SAQ на 10 и более пунктов (процентов) [251, 252].

Авторами Сиэтлского опросника также было предложено ранжирование каждой из его шкал, что применялось в некоторых исследованиях, и было использовано в работе и нами, при анализе результатов тестирования [90, 250]. Ограничение физической нагрузки (ФН/PL) и частота приступов стенокардии (ЧСТ/AF) считались минимальными при значениях 75-100%; небольшими – при 50-74%; умеренными – при 25-49% и выраженными – при 0-24%. Стабильность (выраженность) стенокардии (АС/СТ) оценивается в динамике. Для этого авторы предлагают первоначально определить тяжесть заболевания (по числу и частоте возникновения приступов стенокардии): очень тяжелая – несколько приступов в день (более 7 в неделю), тяжелая – несколько приступов в неделю (в том числе и каждый день) (2-7 в неделю), средней степени тяжести – при еженедельном возникновении приступов стенокардии (1 приступ в неделю); нетяжелая (минимальная) – при возникновении приступов реже, чем 1 раз в неделю вплоть до их полного отсутствия (<1). Затем при помощи SAQ исследуется динамика (стабильность) стенокардии. Были предложены следующие градации: значительно лучше – при наборе 76-100 баллов (процентов) по опроснику; незначительно лучше – 51-75%; без изменений – 50%; незначительно хуже – 25-49%; и значительно хуже – 0-24%. Шкала удовлетворенности пациента лечением (ТС/УЛ) ранжируется следующим образом: практически полностью или полностью удовлетворен – 74-100%; в основном удовлетворен – 50-74%; несколько не удовлетворен вплоть до полной неудовлетворенности – 0-49%. Качество жизни (или отношение к болезни) ОБ/DP определяется как отличное – 75-100%; хорошее – 50-74%; среднее – 25-49%; плохое – 0-24% [51, 80, 90, 250].

## **2.7 Методика разработки классификаций и интегрированных показателей**

При разработке классификаций различных видов приверженности/неприверженности врачей, пациентов, а также параметров качества ФТ, использовалась многоаспектная дескрипторная классифицирующая система.

При разработке интегрированных показателей - ККФТ и ИРФТ, - выполнялась экспертная оценка и отбор факторов качества ФТ по их выявленной значимости, согласно результатам выполненных исследований и опросов пациентов. Далее отобранным и включенным в формулу параметрам на основании экспертного оценивания присваивались балльные значения: создана балльная шкала показателей. На основании логического и математического подходов выведены формулы расчета ККФТ и ИРФТ. Подробное описание отобранных параметров, разработанных балльных шкал и выведенных формул расчета интегрированных показателей с вычислительными примерами по данным регистра пациентов, перенесших ОНМК, а также НИ НИКЕЯ, входят в состав задач диссертационной работы и представлены в главе «Результаты исследования».

Далее приводятся более подробные сведения по материалу и методам каждого из регистров и НИ, включенных в работу, в том числе, схемы исследования, критерии включения/исключения пациентов, графики визитов и т.д.

## **2.8 Протоколы наблюдательных программ и регистров**

### ***2.8.1 Регистр ПРОФИЛЬ***

Регистр «ПРОФИЛЬ» является проспективным амбулаторным регистром специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, в который включаются пациенты с ССЗ и/или их ФР, наблюдающиеся в данном подразделении [25]. В рамках регистра ПРОФИЛЬ было выполнено несколько кросс-секционных исследований по изучению приверженности к лечению и параметров качества ФТ у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией.

Ведение пациентов регистра «ПРОФИЛЬ» подчиняется ряду правил сбора сведений в рамках проспективных регистров. Пациенты включаются в регистр последовательно, согласно обращению в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра [13]. Данные по каждому пациенту регистра заносятся в карты первичного, повторного визита или телефонного контакта: первоначально заполняются

бумажные формы (Приложения 1-3), а затем информация переносится в электронные формы. После включения пациента в регистр «ПРОФИЛЬ» (первичный визит), сбор информации осуществляется ежегодно в виде повторных визитов или ТК.

В рамках регистра «ПРОФИЛЬ» проводится сбор сведений о нозологической структуре сердечно-сосудистой патологии у амбулаторных пациентов, структуре факторов риска ССЗ, наличии ССО, сопутствующей патологии, результатов клинического, лабораторного, инструментального обследования больных, включая коронароангиографию (КАГ), электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию (ЭХО-КГ), ультразвуковую доплерографию (УЗДПГ) сосудов, пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН), сведений о лекарственной терапии - ее структуре, параметрах эффективности и безопасности лекарственного лечения.

Исследование приверженности в рамках регистра «ПРОФИЛЬ» выполнялось с помощью специально разработанной оригинального опросника-30.

**Фрагмент 1.** За период с 1 мая по 31 декабря 2011 г. в регистр ПРОФИЛЬ были включены 274 больных, из которых 82 впервые обратились в специализированный медицинский центр и были отнесены к контрольной группе (КГ), 167 наблюдались в центре регулярно (основная группа А - ОГА), 25 - последний раз посещали центр более 2 лет тому назад (основная группа Б - ОГБ). Из 274 больных, сведения о которых были включены в регистр ПРОФИЛЬ, 262 человека заполнили специально разработанную анкету по оценке приверженности к лечению, 12 пациентов отказались заполнить предложенный опросник [35].

**Фрагмент 2.** На основании данных амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, дополненных результатами анкетирования больных, был выполнен анализ приверженности к лечению и факторов, связанных с ней, у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС). 688 пациентам амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, пришедшим на первичный визит в научное подразделение исследовательского центра в период с 1 января 2014 года по 31 августа 2015 г., было предложено заполнить оригинальную анкету по приверженности к врачебным рекомендациям (ВР) с интегрированным тестом MMAS-4. Анкету заполнили 479 из этих 688 больных (70,1%). У 250 из ответивших была диагностирована ХИБС: у 65 женщин (26%) и 175 мужчин (74%) Средний возраст пациентов с ХИБС составил  $63,6 \pm 12,5$  лет. 72,1% этих больных в регистре ПРОФИЛЬ имели высшее образование, 16 (6,4%) – ученую степень. Диагноз ИБС был верифицирован

перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ), результатами КАГ или ПДФН у 231 (92,4%) пациента [27].

**Фрагмент 3.** Показатели безопасности ФТ оценивались у 1531 пациента с ССЗ или их ФР в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, 830 (54,2%) мужчин и 701 (45,8%) женщина. Средний возраст пациентов составил 63 (54;71) года. Для изучения проблемы НЯ в рамках регистра ПРОФИЛЬ были использованы регистрационные карты больных, проведено анкетирование пациентов, у которых первичные визиты состоялись в 2014-2015 гг. На основании этих сведений создана база данных. В карте пациента была проанализирована информация о принимаемых лекарственных препаратах, их дозах, регулярности приема и наличии НЯ, а также необходимости в связи с этим отмены или замены препарата [25].

**Фрагмент 4.** Для изучения взаимосвязи и взаимовлияния аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности к терапии пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также факторами риска ССЗ, в рамках амбулаторного проспективного регистра «ПРОФИЛЬ» также применялись два оригинальных опросника, оценивающие ряд показателей безопасности фармакотерапии и приверженности к ней, а также применялся 8-вопросный тест Мориски-Грина - 8-items Morisky Medical Adherence Scale (MMAS-8) для оценки общей приверженности [200]. Для оценки приверженности применялись оригинальный опросник-30, MMAS-8, а переносимость и сведения о НЯ терапии применяемыми ЛП оценивались по опроснику безопасности. Таким образом, исследовались случаи развития НЯ, отмеченные пациентами в анамнезе или представленные в медицинских документах (амбулаторные карты, эпикризы). Выполнен анализ ретроспективных данных регистра.

Анкетирование проводилось в период с 1 сентября 2017 года по 31 мая 2018 года. Из 177 пациентов, которым было предложено заполнить анкеты по приверженности и безопасности ФТ, сделали это 167 человек (94,4%), к анализу были пригодны 162 анкеты, которые заполнили 80 женщин и 82 мужчины. Средний возраст пациентов составил  $67,2 \pm 11,1$  лет. На все вопросы MMAS-8 ответили 130 человек [26].

### **2.8.2 Регистр ЛИС-1**

Регистр «ЛИС-1» - Люберецкое исследование смертности-1 – ретроспективно-проспективный регистр больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), госпитализированных в стационары Люберецкого района.



В рамках регистра «ЛИС-1» был разработан и апробирован оригинальный опросник-30, с помощью которого оценивались наиболее значимые факторы формирующие отношение пациента к лечению, и факторы приверженности к терапии, предшествовавшей госпитализации, у пациентов с ОИМ за период с 1 декабря 2011 года до 1 декабря 2012 года. Всего в исследование было включено 272 пациента: 157 мужчин и 115 женщин. Возраст пациентов варьировал от 31 до 89 лет, средний возраст пациентов составил  $63,6 \pm 12,6$  лет. Все пациенты во время пребывания в стационаре заполнили оригинальный опросник-30 (версия оригинальной анкеты для пациентов с ИБС) (Приложение 4) [24].

### 2.8.3 Регистр ЛИС-2

Регистр «ЛИС-2» - Люберецкое исследование смертности-2 – ретроспективно-проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в Люберецкую районную больницу №2 за период с 01.01.2009 по 31.12.2010.

Всего в исследование ЛИС-2 было включено 960 человек, из них в стационаре умерли 207 (21,6%) человек, 753 (78,4%) были выписаны для продолжения амбулаторного лечения. Удалось установить жизненный статус 688 (91,4%) пациентов, установить контакт не удалось с 65 (8,6%) больными: после выписки из стационара умерли 237 (31,5%) человек, от осмотра и обследования отказались 77 (10,2%) человек, 374 (49,7%) пациента были осмотрены, из них 370 человек – 134 мужчины и 236 женщин, перенесших ОНМК, - согласились заполнить стандартизованную анкету. Схема исследования представлена на рисунке 1. Медиана между выпиской пациента из больницы и осмотром составила 2,8 (2,1; 3,5) лет (рисунок 3) [12].

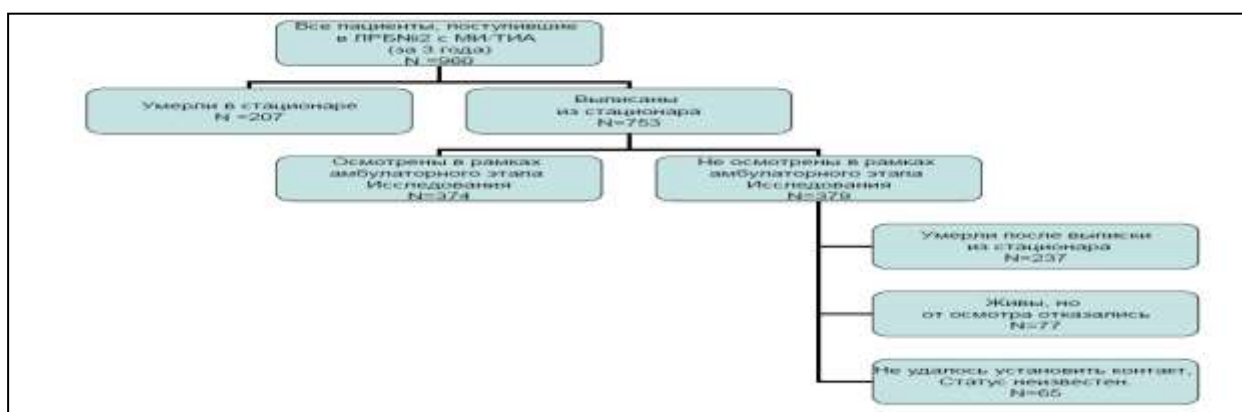


Рисунок 3 - Схема наблюдательного исследования в рамках регистра ЛИС 1

Повторно жизненный статус пациентов оценивался через 6,1 [6,9; 7,7] лет после выписки. В компоненты ПККТ были включены смерть от всех причин, повторный ОНМК, ОИМ, экстренную госпитализацию по поводу ССЗ С помощью методов анализа выживаемости (построение кривых выживаемости Каплан-Майера, регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса) выполнялась оценка ассоциации значений разработанных интегрированных показателей с неблагоприятным исходами (компоненты ПККТ) у больных регистра ЛИС-2, перенесших МИ.

#### 2.8.4 Наблюдательное исследование НИКЕЯ

НИКЕЯ - проспективное наблюдательное многоцентровое исследование. В задачи исследования НИКЕЯ (Изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию) входила оценка показателей КЖ пациентов со стабильной ИБС и их приверженности к дополнительному приему никорандила (рисунок 4).

В исследовании принимали участие врачи 14 медицинских учреждений различных регионов РФ: МКрасноярск, Краснодар, Новосибирск, Омск, Оренбург, Орел. Количество больных, восхва (2 центра), Санкт-Петербург, Екатеринбург, Тула, Рязань, Ростов-на-Дону, Ижевск, ключенных в исследование в каждом лечебном учреждении, было ограничено общим количеством пациентов в программе (конкурентный набор).



Рисунок 4 - Схема наблюдательного исследования НИКЕЯ

Всего в исследование было включено 590 пациентов: 261 женщина (44,2%) и 329 мужчин (55,8%). Средний возраст пациентов составил  $65,1 \pm 9,6$  лет. У всех пациентов имелись критерии включения в исследование: доказанная перенесенным ОИМ, операциями по восстановлению проходимости коронарного русла, инструментальными методами диагностики (КАГ, стресс-эхокардиография, сцинтиграфия, пробы с физической нагрузкой) ИБС и стабильная стенокардия напряжения, и не было критериев исключения: ОИМ давностью менее 3 месяцев, тяжелых нарушений ритма и проводимости, выраженных артериальной гипотонии, анемии, гиперкалиемии, хронической сердечной недостаточности III-IV ФК по (Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, NYHA) был запрещен прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [51].

К стандартной антиангинальной терапии дополнительно всем пациентам исследования был рекомендован прием никорандила. Критерием эффективности являлось антиангинальное действие рекомендованного лечения никорандилом, определяемое как уменьшение приступов стенокардии и снижение потребности в КДН на основании результатов заполнения пациентами дневника самоконтроля за период в 12 недель (3 месяца) в сравнении с исходными показателями.

Во время визита включения (В0) 576 пациентам (97,2%) предложили заполнить оригинальный опросник-30, включающий MMAS-4. Анкеты заполнили 423 человека (отклик 73%). По результатам анкетирования и анализа данных ИРК пациентов определялись факторы, ассоциированные с приверженностью лечению.

Клиническая инертность врачей оценивалась по их активности в титрации дозы никорандила, которая была рекомендована во время визита В1 (через 1 месяц наблюдения) при сохранении у пациентов симптомов стенокардии и хорошей переносимости препарата [51].

Всем пациентам, принявшим участие в исследовании НИКЕЯ, на первом визите (визит включения, В0) и визите 3 месяца (В3) было предложено заполнить специальный валидизированный опросник для пациентов со стабильной стенокардией – Сиэтлский опросник для больных с ИБС – SAQ (Seattle Angina Questionnaire). Опросник SAQ состоит из 19 вопросов, объединенных в 5 шкал, и позволяет оценить наиболее важные аспекты КЖ пациентов с ИБС: 1) ограничение физической нагрузки (ФН); 2) стабильность (выраженность) приступов стенокардии (СТ); 3) частота приступов стенокардии (ЧСТ); 4) удовлетворенность лечением (УЛ); 5) отношение пациента к болезни (ОБ) [252] Во время В0 было заполнено 417 анкет (отклик 71%), полностью были заполнены 393 анкеты, в

остальных – по ряду вопросов имелись пропуски. Во время ВЗ отклик был выше (82%): из 552 человек, пришедших на визит, анкету SAQ заполнили 454 человека (ответы на все вопросы были получены в 417 анкетах).

Во время телефонного контакта, выполненного через 21 месяц наблюдения, определялся статус пациента, оценивалось достижение ПККТ исследования, а также проводился сбор информации о проводимой лекарственной терапии, в том числе, приеме никорандила (оценивалась одна из разновидностей приверженности к лечению – устойчивость (persistence) к продолжительному приему рекомендованного препарата - никорандила), о НЯ лекарственных препаратов, а также среднем числе приступов стенокардии в неделю и количестве применяемых препаратов КДН.

Компонентами ПККТ исследования были смерть от любой причины, новые случаи ОИМ, ОНМК, внеплановые операции по реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, ХСН, пароксизмов ФП [31, 51].

### ***2.8.5 Наблюдательное исследование ПРИОРИТЕТ***

ПРИОРИТЕТ - наблюдательная программа по сбору обезличенных статистических данных о ПРИменении пациентами гипОлипидемических пРепаратов Из группы сТатинов (аторвастатина и розувастатина), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практиКи в группе пациентов с ИБС и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании принимали участие врачи лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) пяти городов европейской части РФ: Москвы, Краснодар, Нижнего Новгорода, Тулы и Саратова.

Особенностью НИ ПРИОРИТЕТ было то, что перед исследованием для всех практических врачей ЛПУ, принимавших в нем участие, координаторами исследования проводились информационно-обучающие тренинги, с рассмотрением и обсуждением основных положений действующих на момент исследования КР по коррекции липидных нарушений у пациентов высокого и очень высокого ССР [6], особое внимание уделялось необходимости достижения целевого уровня ХС ЛПНП у этих больных.

Данные пациентов должны были соответствовать всем критериям включения и не входить в критерии исключения. Каждый пациент подписал форму информированного согласия на обработку персональных данных.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, которым было показано применение статинов:

1) пациенты с ИБС и другими проявлениями атеросклеротических заболеваний (подтвержденный в рамках стандартной клинической практики диагноз ИБС (стенокардия напряжения, перенесенный ОИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе, аортокоронарное шунтирование (АКШ), значимый стеноз коронарных артерий при КАГ, положительная ПДФН или при стресс-эхокардиографии), МИ ишемического генеза в анамнезе, стенозы брахиоцефальных артерий);

2) лица без каких-либо симптомов ИБС, имеющие факторы риска ССО (выраженная гиперхолестеринемия, СД 2 типа, суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ более 5%) (без проведения дополнительного обследования в рамках наблюдательной программы).

Критериями исключения являлись невозможность соблюдения графика визитов; известные противопоказания к назначению статинов согласно инструкции к препарату; известная непереносимость препаратов аторвастатина и розувастатина; участие в программе льготного обеспечения лекарственными препаратами; любые сопутствующие заболевания в состоянии декомпенсации; беременность или период лактации; для женщин детородного периода - несоблюдение надежных методов контрацепции.

Пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от предшествующего к моменту включения в программу лечения статином и его эффективности:

1. «Наивные пациенты» - пациенты, не получавшие гиполипидемические препараты.
2. Пациенты, принимающие на момент исследования статины, но не достигшие целевых уровней ХС ЛПНП.
3. Пациенты, принимавшие статины, с достигнутым целевым уровнем ХС ЛПНП, у которых имелось какое-либо основание к смене препарата внутри группы статинов (наличие нежелательных явлений, высокая стоимость препарата для самостоятельного приобретения, предпочтение аторвастатина розувастатину и наоборот и др.).

Продолжительность наблюдения пациента в программе (период сбора данных о пациенте) составила 12 недель, в течение которых проводились 3 визита, выполняемые в рамках рутинной клинической практики.

Для исследования была создана регистрационная карта, в которую вносились все данные по результатам каждого визита пациентов, включенных в программу.

Пациентам всех групп проводилось назначение препаратов аторвастатина или розувастатина в соответствии с рутинной клинической практикой и с инструкцией по медицинскому применению препаратов. Всем больным были рекомендованы воспроизведенный препараты статинов.

Схема исследования представлена на рисунке 5.

Терапия сопутствующих заболеваний, в том числе и терапия основного заболевания препаратами, не влияющими на уровень липидного профиля, оставалась без изменений на протяжении всего периода сбора данных в рамках НИ.

Задачами представленного подисследования программы ПРИОРИТЕТ было изучение приверженности к терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, назначенных в условиях реальной клинической практики; а также разработка и апробация оригинального опросника ШП.

Для оценки приверженности применялись врачебный опрос (все визиты), оригинальная анкета по оценке потенциальной, фактической приверженности, причин неприверженности; и MMAS-8 (визиты В0 и В3).



Рисунок 5 - Схема наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ

Примечание - В0 – визит включения; В1 – визит через 1 месяц наблюдения; В3 – визит через 3 месяца наблюдения; \* - подписание информированного согласия; оценка критериев включения/исключения, сбор данных анамнеза, социально-демографических сведений; § - сбор данных о безопасности статинов, клиническое обследование в рамках рутинной клинической практики; Ψ – оценка достижения целевого уровня ХС ЛПНП, сбор данных о нежелательных явлениях (НЯ) терапии; ☀- самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом опросника по приверженности; Статины + - принимают рекомендованные препараты аторвастатина/розувастатина; Статины - - не принимают рекомендованные препараты аторвастатина/розувастатина (отказ или прекращение приема по разным причинам)

Во время В1 и В3 проводилась оценка достижения целевого уровня ХС ЛПНП и, при необходимости, титрация дозы статина, сбор данных о безопасности статинов в рамках рутинной клинической практики.

В исследование было включено 298 пациентов (152 мужчины, 52%), средний возраст больных -  $62,5 \pm 9,2$  года. Все пациенты, включенные в исследование, распределялись в 3 группы в соответствии с исходными данными по достижению целевого уровня ХС ЛПНП: 1) в группу 1 (n=112) включались «наивные» пациенты, без терапии статинами; 2) в группу 2 (n=170) распределялись пациенты, принимавшие статины на момент включения в исследование, однако не достигшие целевого уровня ХС ЛПНП; 3) в группу 3 (n=16) включались пациенты, принимавшие статины и достигшие целевого уровня ХС ЛПНП, однако имевшие основания (в том числе, учитывалось желание пациента) для замены препарата: наличие нежелательных явлений (НЯ), высокая стоимость препарата для самостоятельного приобретения, предпочтение розувастатина аторвастатину и наоборот и др) [57, 58].

### **2.8.6 Наблюдательное исследование АНТЕЙ**

АНТЕЙ - оценка приверженности к терапии Новыми оральными анТикоагулянтами у пациЕнтов с фибрилляциЕй предсердий в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, - ретроспективно-проспективное одноцентровое наблюдательное исследование.

Целью исследования было изучение приверженности к терапии и факторов, связанных с показателями приверженности, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), осложнившимися фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения и требующих лечения ОАК, в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ.

Кроме того, в рамках исследования «АНТЕЙ» были разработаны, валидизированы и апробированы модификации ШП: для оценки общей приверженности к ФТ, для оценки приверженности пациентов к конкретным ЛП.

Длительность наблюдения для каждого пациента составила 12 месяцев, в течение которых были запланированы очные контрольные визиты с разницей в 6 месяцев (В0 – визит включения, В1 – 6 месяцев наблюдения); а также телефонный контакт (ТК) через 1 год наблюдения (рисунок 6).



Рисунок 6 - Схема наблюдательного исследования АНТЕЙ

В исследование АНТЕЙ из регистра ПРОФИЛЬ был включен 201 пациент, данные которых удовлетворяли критериям включения и не входили в критерии исключения

Критерии включения/исключения

Критерии включения

мужчины и женщины старше 18 лет, включенные в регистр ПРОФИЛЬ к моменту начала наблюдательного исследования

наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, заполнение анкет исследования и обработку персональных данных

наличие любой формы неклапанной ФП при наборе от 1 и более баллов по шкале CHA2DS2VASc или, в том случае, если пациент уже принимает НОАК, при любом количестве баллов по шкале CHA2DS2VASc

Критерии исключения:

пациенты, имеющие повышенный риск кровотечений, в т.ч.:

с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;

с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;

с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;

с сосудистой ретинопатией;

недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;



с патологией сосудов головного или спинного мозга;

недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах;

с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

0 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (назначение ОАК не показано), за исключением случаев уже начатого приема НОАК до участия в исследовании

беременность, лактация

планируемые хирургические операции и вмешательства

известная повышенная чувствительность к компонентам препаратов исследования

Для оценки потенциальной и фактической приверженности к терапии ОАК использовались ШП, MMAS-8 [200].

Также была разработана инструкция для врачей для проведения беседы с пациентами о терапии ОАК при ФП.

Приверженность врачей КР оценивалась при помощи следующих позиций: 1) терапия ОАК должна быть назначена всем мужчинам с ФП при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc =2 и более баллов 2) всем женщинам с ФП при CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=3 и более баллов; 3) монотерапия антиагрегантами не эффективна в качестве профилактики МИ при ФП и любом значении риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; 4) НОАК не эффективны для профилактики МИ у больных с протезированными клапанами сердца (уровень доказательности В) и при митральном стенозе средней и тяжелой степени (уровень доказательности С). 5) у мужчин и женщин с ФП без дополнительных факторов риска для профилактики МИ не рекомендуется ни терапия ОАК, ни лечение антиагрегантами.

### ***2.8.7 Наблюдательные исследования ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2***

Исследования ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 проводились по аналогичному протоколу, представленному на рисунке 7.

В рамках наблюдательной программы за пациентами с Артериальной гипертензией и метаболическим синдромом - ГРАНАТ-1, - изучались отдельные аспекты приверженности к АГТ у пациентов с АГ и (МС на примере фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина. Исследование проводилось в 4 лечебно-профилактических учреждениях в различных регионах Российской Федерации: Москва (Люберцы), Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Томск, Ростов-на-Дону.

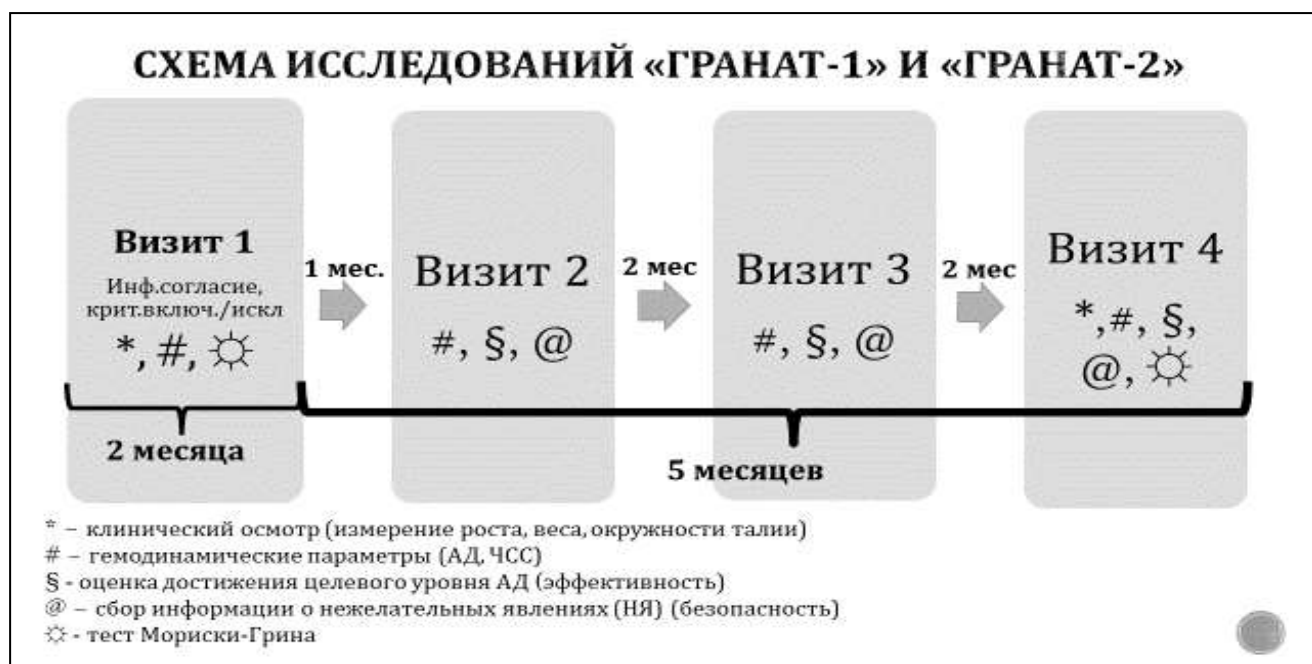


Рисунок 7 - Схема исследований "ГРАНАТ-1" и "ГРАНАТ-2"

В исследование *ГРАНАТ-1* включались пациенты, удовлетворявшие всем *критериям включения* и не имевшие *критериев исключения* данного наблюдательного исследования: мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше; с подтвержденным в рамках стандартной клинической практики диагнозом АГ и с уровнем АД на визите более 140/90 или 140/85 мм рт.ст. у больных СД; а также с ранее верифицированным МС (без проведения дополнительного обследования в рамках наблюдательной программы) в соответствии с критериями МС по Национальным клиническим рекомендациям. Критериями невключения в исследование были любые сопутствующие заболевания, характеризующиеся тяжелым течением, в состоянии декомпенсации, невозможность соблюдения графика визитов, известные противопоказания к назначению иАПФ и АК дигидропиридинового ряда, известная непереносимость препаратов рамиприла и амлодипина, беременность или период лактации, для женщин детородного возраста - несоблюдение надежных методов контрацепции.

Всего в исследование ГРАНАТ-1 был включен 101 пациент: 42 мужчины (41,6%) и 59 женщин (58,4%). Средний возраст пациентов составил 56,1 + 8,8 лет. У большинства больных (88,1%) была диагностирована дислипидемия. Наличие абдоминального ожирения, определяемого по величине окружности талии (ОТ), было выявлено у всех участников исследования. При определении наличия и степени ожирения в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) были получены следующие данные: у 62 больных диагностировано ожирение 1 степени (ИМТ от 30,0 и до 34,9 кг/м<sup>2</sup>), у 23 – 2 степени (ИМТ

от 35,0 и до 39,9 кг/м<sup>2</sup>) и у 9 – 3 степени (ИМТ более 40,0 кг/м<sup>2</sup>). Пациентов с СД 2 типа в проведенном НИ не было, у 7 человек было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [53].

Всем пациентам, согласившимся принять участие в программе, был рекомендован прием АГП – фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в различных дозировках, выбор которых определялся лечащим врачом в рамках рутинной клинической практики. Каждому пациенту проводилось 4 визита в течение 5 месяцев (с интервалом 1-2-2 месяца: В1-В2-В3-В4). Для оценки общей приверженности к ВР во время первого и заключительного визита больные заполняли MMAS-4, во время всех визитов у пациентов оценивались АД, ЧСС, во время В2-В4 - проводился мониторинг НЯ. Также оценивались фактическая приверженность больных врачебным назначениям по приему Эгипреса, и активность врачей в достижении целевых уровней АД у пациентов, участвовавших в программе.

Открытое проспективное НИ - наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) - ГРАНАТ-2, - проводилось по протоколу, аналогичному программе ГРАНАТ-1, только с участием больных АГ и ХОБЛ.

Включение пациентов в программу проводилось при условии соответствия всем критериям включения – возраст старше 18 лет, подтвержденные в рамках стандартной клинической практики диагноза АГ (с уровнем АД на визите более 140/90 или 140/85 мм рт.ст. у больных СД) и ХОБЛ (по заключению пульмонолога или по результатам исследования функции внешнего дыхания (ФВД), подтверждающим наличие бронхообструкции (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) <80 % от должной величины в сочетании со снижением отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) <70 %, что свидетельствует о бронхиальной обструкции);

и отсутствии критериев исключения: любых заболеваний, характеризующихся тяжелым течением, в стадии декомпенсации (в том числе ХОБЛ IV стадии, бронхиальной астмы, ХСН III-IV ФК (NYHA); невозможность соблюдения графика визитов, противопоказания и/или непереносимость препаратов классов иАПФ, дигидропиридиновых АК; для женщин детородного возраста - несоблюдение надежных методов контрацепции.

В течение наблюдательной программы пациент посещал лечащего врача 4 раза (с интервалом 1-2-2 месяца). Для оценки общей приверженности больных к соблюдению ВР применялся ММАС-4, во время всех визитов оценивалось АД, проводился мониторинг НЯ терапии.

В исследовании принимали участие врачи 5 медицинских учреждений различных регионов РФ: Москва (Люберцы), Нижний Новгород, Томск, Ростов-на-Дону, Тула. Всего в исследование было включено 52 пациента: 41 мужчина (78,8%) и 11 женщин (21,2 %). Средний возраст пациентов составил  $65,1 \pm 9,2$  лет. По условиям включения в наблюдательную программу у всех пациентов был подтвержден диагноз ХОБЛ: у 37 человек имелось заключение пульмонолога и результаты оценки ФВД, выполненной в течение года до визита включения, со сниженными показателями бронхиальной проходимости и верифицированной бронхообструкцией; у 5 пациентов были только результаты ФВД, и у 10 – только заключение специалиста по пульмонологии. Также все 52 пациента страдали АГ, преимущественно, 2 степени – 42 человека (80,8%), АГ 1 и 3 степени была диагностирована у 6 (11,5%) и 4 (7,7%) больных соответственно [54].

## **2.9 Статистический анализ**

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Нормальность распределения количественных данных оценивалась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой значимости Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от нормальности распределения для описательной и аналитической статистики применялись параметрические или непараметрические критерии.

Для описательной статистики количественных данных использованы средние значения и среднеквадратичные отклонения -  $(M \pm \sigma)$  (при нормальном распределении), медианы и интерквартильный размах -  $Me (25\%;75\%)$  (при отличном от нормального распределения), для описания качественных переменных – доли (проценты).

Для аналитической статистики применялись параметрические и непараметрические критерии (в зависимости от нормальности распределения данных): t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни (при сравнении количественных показателей в двух подгруппах) или ранговый критерий Крускал- Уоллиса (при сравнении трех подгрупп), критерий Вилкоксона и двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок; критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера (при сравнении качественных

показателей) – в многопольных и в четырехпольных таблицах сопряженности соответственно, z-критерий для сравнения пропорций, коэффициенты риска в таблицах 2x2: ОШ и 95% ДИ, и ОР и 95%ДИ, однофакторный анализ с оценкой ОШ и 95%ДИ для определения влияния признака на зависимую переменную, а также метод построения многофакторных моделей бинарной логистической регрессии или мультиномиальной логистической регрессии для определения значимых факторов приверженности к терапии НОАК (с соответствующим определением ОШ, 95%ДИ и статистической значимости для каждого фактора и их совокупности).

Для валидизации оригинального опросника применялся метод внешней валидизации с оценкой коэффициента согласованности (каппа Коэна) результатов ШП с данными выбранных референсных методик: прямого врачебного опроса и данными MMAS-8. В случае достижения этим коэффициентом величины 0,4 или более, результаты оригинального опросника по оценке фактической приверженности считаются согласованными, а валидность соответствующего типа подтверждена. Также выполнялся анализ надежности с определением коэффициента альфа Кронбаха и корреляционный ранговый анализ Спирмена для оценки внутренней валидности опросника. Чувствительность и специфичность оценивались путем использования ROC-анализа с построением ROC-кривой бинарной классификации признака (привержен/не привержен) и определением порогового значения вероятности для максимальных значений чувствительности и специфичности.

Анализ выживаемости выполнялся с помощью метода Каплан-Мейера с вычислением лог-ранк критерия (для сравнительного анализа групп) и построением кривых выживаемости, а также - модели пропорциональных рисков Кокса, с определением ОР с 95%ДИ развития конечных точек.

Для всех видов статистического анализа уровень значимости был определен при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В разделе использованы данные собственных публикаций [5, 7, 26–35, 8, 36, 37, 40–45, 47, 48, 9, 49–58, 12, 59, 60, 62, 69, 70, 73, 131, 190, 16, 21, 23–25]

Основной задачей работы было обоснование необходимости комплексного подхода и одновременной оценки качества и приверженности ФТ.

Ознакомление с литературными данными выявило наличие значительного превосходства в разработанности вопросов приверженности к лечению по сравнению с изученностью проблемы качества ФТ: количество публикаций, посвященных проблеме приверженности, на порядок превосходит имеющиеся данные по качеству лекарственного лечения. В доступной литературе, как отечественной, так и зарубежной, мы не встретили работ, в которых бы сочетанно рассматривались данные вопросы. Большинство из многочисленных, выполненных к настоящему моменту исследований и научных обзоров посвящены раздельному рассмотрению и анализу вопросов качества лечения и приверженности к терапии, в то время, как данные аспекты являются неотъемлемыми частями одного целого.

Кроме того, для рассматриваемых аспектов был выявлен ряд общих проблем: отсутствие общепризнанной терминологии; классификации, надежного метода диагностики («золотого стандарта» диагностики). Поэтому становится очевидным, что на современном этапе назрел вопрос о необходимости одновременной комплексной оценки приверженности к лечению и качества этого лечения, с разработкой интегрированного показателя, в котором будут учитываться наиболее значимые параметры обоих указанных аспектов.

Учитывая перечисленные факты, для всестороннего рассмотрения проблемы потребовался ряд методических разработок, которые и были выполнены на первом этапе диссертационной работы.

### **3.1 I этап – методические разработки для последующих этапов исследования**

#### **3.1.1 Опросники и шкалы**

##### **Оригинальный опросник «Шкала приверженности»**

Одна из задач работы состояла в разработке, апробации и валидации оригинального опросника по оценкам приверженности. Созданный полуколичественный опросник получил название «Шкала приверженности» (ШП). При разработке нового

опросника по оценке приверженности к лекарственной терапии у пациентов с ХНИЗ, были обозначены основные позиции, которым он должен был удовлетворять. Постольку поскольку ШП разрабатывалась, в частности, как альтернатива шкалам Мориски, была предпринята попытка устранить недостатки референсного метода, при этом не потеряв в удовлетворительных значениях основных характеристик, по которым оцениваются психодиагностические методики: надежности, внутренней согласованности, валидности, а также сохранив преимущества шкал MMAS: лаконичности, простоты определения и интерпретации результатов.

По аналогии со шкалами Мориски в ШП были включены вопросы, преимущественно, закрытого типа, с использованием утверждений, отражающих неприверженное поведение для исключения психологической тенденции человека отвечать на вопрос «да» (в модифицированной версии опросника).

ШП была разработана, апробирована, модифицирована и валидизирована в рамках НИ ПРИОРИТЕТ и АНТЕЙ.

В НИ ПРИОРИТЕТ изучалась приверженность к приему статинов у пациентов высокого и очень высокого риска ССО. В данной наблюдательной программе и в заполнении опросников по приверженности приняли участие 298 человек (143 (48%) женщины), средний возраст которых составил  $62,5 \pm 9,2$  года. Наблюдение проводилось в течение 12 недель, в течение которых были выполнены 3 визита: визит включения (В0), визиты 1 (В1) и 3 (В2) месяцев наблюдения. Референсными методами были выбраны валидизированная шкала MMAS-8, обладающая высокими характеристиками чувствительности и специфичности, а также метод прямого врачебного опроса, определявшего, принимал ли пациент рекомендованный ЛП.

Апробация с оценкой основных характеристик ШП выполнялась и в НП АНТЕЙ, в которой изучалась приверженность пациентов с неклапанной формой ФП к приему НОАК. В исследование был включен 201 пациент, 83 женщины (41,3%), средний возраст пациентов составил  $71,1 \pm 8,7$  лет. При включении в исследование пациентам был рекомендован прием одного из препаратов НОАК. Больные наблюдались в течение 1 года, с промежуточным очным визитом 6 месяцев (В6мес) и ТК через 12 месяцев от включения в исследование [33, 34].

С помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0 для валидизации оригинального опросника применялся метод внешней валидизации с оценкой

коэффициента согласованности (каппа Коэна) результатов ШП с данными референсных методик. Выполнялся анализ надежности с определением коэффициента альфа Кронбаха, кроме того проводился корреляционный ранговый анализ Спирмена для оценки внутренней валидности опросника. Чувствительность и специфичность определялись путем использования ROC-анализа с построением ROC-кривой бинарной классификации признака (привержен/не привержен).

По аналогии со шкалами Мориски вопросы ШП были, преимущественно закрытого типа, с использованием утверждений, отражающих неприверженное поведение для исключения психологической тенденции человека отвечать на вопрос «да» (в модифицированной версии опросника).

Учитывая, что приверженность/неприверженность бывает различных видов, для их диагностики были разработаны несколько модификаций ШП. С помощью нового опросника можно определить потенциальную (намерения пациента принимать ЛП) (рисунок 8) и фактическую (реальные действия пациента в отношении приема ЛП) приверженность; первичную (отказ начать прием ЛП) и вторичную (прекращение приема ЛП) неприверженность; намеренную (самостоятельное изменение, отказ или прекращение лечения пациентом) и ненамеренную (по причине забывчивости) неприверженность, частичную и полную (по полноте выполнения врачебных рекомендаций), а также выявить основные барьеры приверженности (рисунок 9).

Для сопоставления и внешней валидации ШП по данным НИ ПРИОРИТЕТ результаты обеих шкал (ШП и MMAS-8) были представлены дихотомически: привержен/не привержен. В связи с выявленным в НИ ПРИОРИТЕТ чрезмерно строгим критерием авторского ключа к MMAS-8 по оценке полностью приверженных пациентов (соблюдающих все врачебные рекомендации в отношении приема ЛП) и неудовлетворительной диагностикой данного вида приверженности, частично приверженные по результатам MMAS-8 пациенты были определены, как приверженные. По ШП пациенты с любым нарушением приверженности (частично приверженные, частично неприверженные и полностью неприверженные) оценивались, как неприверженные.



---

**ШКАЛА ПРИВЕРЖЕННОСТИ (модифицированный вариант)**
**«ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ»**

**1. Собираетесь ли Вы принимать препарат, рекомендованный Вам врачом на данном визите?**

- 1) Нет – потенциально не привержен
  - 2) Скорее нет, чем да – потенциально частично не привержен
  - 3) Скорее да, чем нет – потенциально частично привержен
  - 4) Да – потенциально привержен
- 

Рисунок 8 - Шкала приверженности для определения потенциальной приверженности

---

**ШКАЛА ПРИВЕРЖЕННОСТИ (модифицированный вариант)**
**«ОБЩАЯ ФАКТИЧЕСКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ»**

**1. Назначал ли Вам лечащий врач лекарственную терапию?**

- 1) Нет
- 2) Да

**2. Нарушаете ли Вы рекомендации Вашего лечащего врача в отношении приема лекарственных препаратов (регулярности приема, соблюдения дозировки препарата, кратности и времени приема лекарственного средства и т.д.):**

- 1) Да, я не стал принимать назначенные препараты 4 балла
- 2) Да, я прекратил начатый прием препаратов 3 балла
- 3) Да, я принимаю лекарство нерегулярно, самостоятельно прекращаю прием лекарства или меняю дозу, кратность, время приема препаратов 2 балла
- 4) Да, я иногда забываю принять препараты 1 балл
- 5) Нет, я принимаю лекарства строго согласно рекомендациям врача 0 баллов

**3. Если Вы не стали принимать или прекратили прием назначенных лекарственных препаратов, назовите ведущую причину этого**

- 1) Забываю принять препараты
  - 2) Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств
  - 3) Возникли побочные эффекты лекарственной терапии
  - 4) Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения
  - 5) Принимаю очень много разных лекарственных препаратов
  - 6) У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, помногу таблеток)
  - 7) Высокая цена препаратов
  - 8) Сомневаюсь в необходимости назначенного мне лечения
  - 9) Не хочу принимать лекарства постоянно длительно
- 

Рисунок 9 - Шкала приверженности для определения фактической общей приверженности

Результаты оценки приверженности с помощью оригинальной и валидизированной шкал приверженности, а также путем прямого врачебного опроса (косвенные методы диагностики приверженности) представлены в таблице 1. С помощью ШП (n=281) и прямого врачебного опроса (n=298) при включении в

исследование (B0) определялась потенциальная приверженность (намерение пациента принимать рекомендованный ЛП). По ШП (n=181) определялась исходная приверженность к приему статинов при условии, что их назначил врач, по результатам MMAS-8 (n=292) также диагностировалась исходная общая приверженность больных к выполнению ВР [33].

Таблица 3 - Результаты оценки приверженности с помощью шкал ШП, MMAS-8 и врачебного опроса в НИ ПРИОРИТЕТ

Число пациентов/ Приверженные/Неприверженные, n (%)	ШП	MMAS-8	Врачебный опрос
Потенциальная приверженность, B0	281 (100%)/ 244 (86,8%) / 37 (13,2%)	-	298 (100%)/ 286 (96%)/ 12 (4%)
B0 (включение)*	181 (100%)/ 118 (65,2%)/ 64 (34,8%)	292 (100%)/ 106 (36,3%)/ 186 (63,7%)	-
B2 (3 мес набл.)	260 (88,4%)/ 34 (11,6%)	188 (64,4%)/ 104 (35,6%)	262 (88%)/ 36 (12%)

Примечание: \* - оценка исходной приверженности к лечению статинами при условии назначения их врачом.

Коэффициент согласованности каппа Коэна при выборе референсным методом прямого врачебного опроса составил 0,76 (высокая согласованность); при сопоставлении полученных по ШП данных с результатами MMAS-8=0,28 (низкая согласованность). Ранговый корреляционный анализ Спирмена показал наличие сильной, статистически значимой корреляционной связи, характеризующей внутреннюю согласованность вопросов анкеты (коэффициент корреляции=0,78,  $p<0,0001$ ), что подтверждает внутреннюю валидность опросника. Следует подчеркнуть, что в силу специфики формулировки вопросов ШП, корреляционный анализ выполнялся для следующих переменных показателя приверженности (привержен/не привержен) и наличия барьеров приверженности (нет барьеров/есть барьеры) - была выполнена перекодировка ответов на вопрос 3 (все ответы были закодированы аналогично показателю неприверженности, определяемому в вопросе 2). Показатель ретестовой надежности альфа Кронбаха составил 0,38.

Учитывая выявленные в НИ ПРИОРИТЕТ недостатки ШП, заключающиеся в положительных утверждениях вопросов теста (ответ «да» подразумевал хорошую приверженность больного к лечению), была выполнена модификация анкеты. При сохранении общей структуры опросника, была выполнена инверсия положительного (в

отношении приверженности) утверждения на отрицательное, для исключения психологической тенденции человека отвечать на вопрос «да» (в первоначальной формулировке, вопрос 2, например, звучал следующим образом: «Соблюдаете ли Вы рекомендации Вашего лечащего врача в отношении приема лекарственных препаратов») (рисунок 2). Кроме того, в модифицированную версию опросника были введены уточнения, позволяющие оценить приверженность к конкретным ЛП в составе многокомпонентной лекарственной терапии - расчет баллов проводится для каждого ЛП отдельно, аналогично ШП для оценки общей фактической приверженности (рисунок 10).

В НИ АНТЕЙ использовалась классификации ответов, аналогичная примененной в НИ ПРИОРИТЕТ. Через 6 месяцев наблюдения (визит В1) согласно результатам опроса по ШП из 200 пациентов, пришедших на данный визит 155 (77,5%) были привержены к приему НОАК, а 45 (22,5%) – не привержены. Опросник MMAS-8 во время В1 заполнили 197 человек, из которых 157 (79,7%) были привержены, а 40 (20,3%) человек – нет. При проведении опроса 197 пациентов по ШП через 12 месяцев наблюдения (ТК) было определено, что 158(80,2%) больных привержены к приему рекомендованного ОАК, а 38 (19,8%) - нет. На вопросы MMAS-8 при ТК также ответили 197 человек: 153 (77,7%) пациента были привержены, а 44 (22,3%) и не привержены к приему препаратов ОАК.

С помощью ШП также оценивалась первичная и вторичная неприверженность (отказ начать или прекращение начатого приема рекомендованного ЛП). Через 12 месяцев наблюдения (данные ТК) по ШП были диагностированы 15 (7,6%) случаев первичной неприверженности (ПНП). По результатам MMAS-8 были идентифицированы только 9 (60%) из этих 15 пациентов, а 6 человек были расценены, как приверженные к лечению, хотя прием препарата они не начали.

При повторной оценке основных характеристик модифицированной ШП (референсный метод - MMAS-8 с дихотомической градацией ответов) была получена высокая согласованность результатов валидизированного и оригинального опросника: каппа Коэна=0,94 (высокий показатель внешней валидности ШП). Ретестовая надежность ШП составила 0,76 (альфа Кронбаха). Внутренняя согласованность опросника подтверждена сильной корреляционной связью между вопросами теста

(выполнено преобразование, аналогичное проведенному в НИ «ПРИОРИТЕТ»):  
коэффициент корреляции Спирмена=0,80,  $p < 0,0001$ .

---

### ШКАЛА ПРИВЕРЖЕННОСТИ (модифицированный вариант)

#### «ФАКТИЧЕСКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К КОНКРЕТНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ»

1. Назначал ли Вам лечащий врач лекарственную терапию?
  1. Нет
  2. Да
2. Нарушаете ли Вы рекомендации Вашего лечащего врача в отношении приема лекарственных препаратов (препарата) (регулярности приема, соблюдения дозировки препарата, кратности и времени приема лекарственного средства и т.д.):
  1. Да, я не стал принимать назначенные препарат (-ы). Укажите, какой препарат (препараты) Вы не стали принимать \_\_\_\_\_
  2. Да, я прекратил начатый прием препарата (-ов). Укажите, какой препарат (препараты) Вы начали, но прекратили принимать \_\_\_\_\_
  3. Да, я принимаю лекарство (-а) нерегулярно, самостоятельно прекращаю прием лекарства или меняю дозу, кратность, время приема препаратов. Укажите, в отношении какого (каких) препарата (-ов) Вы так поступаете \_\_\_\_\_
  4. Да, я иногда забываю принять препарат (-ы) Укажите, какой препарат (препараты) Вы забываете принимать \_\_\_\_\_
  5. Нет, я принимаю лекарства строго согласно рекомендациям врача
3. Если Вы не стали принимать или прекратили прием назначенных лекарственных препаратов, назовите ведущую причину этого
  1. Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств. Отметьте для какого (каких) препарата (-ов) \_\_\_\_\_
  2. Возникли побочные эффекты лекарственной терапии. Отметьте при приеме какого (каких) препарата (-ов) \_\_\_\_\_
  3. Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств. Отметьте для какого препарата (-ов) \_\_\_\_\_
  4. Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения. Отметьте для какого (каких) препарата (-ов) \_\_\_\_\_
  5. Принимаю очень много разных лекарственных препаратов
  6. У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, помногу таблеток)
  7. Высокая цена препаратов. Отметьте для какого (каких) препарата (-ов) \_\_\_\_\_
  8. Сомневаюсь в правильности назначенного мне лечения (если для какого-то конкретного (-ых) препарата (-ов), укажите \_\_\_\_\_)
  9. Не хочу принимать лекарства постоянно длительно (если для какого-то конкретного (-ых) препарата (-ов), укажите \_\_\_\_\_)
  10. Другое(укажите) \_\_\_\_\_

#### Ключ к Шкале приверженности

0 баллов – полная приверженность;

1 балл – частичная, неполная приверженность, **ненамеренные нарушения ВР**;

2 балла – частичная, неполная приверженность, **намеренные нарушения ВР**;

3 балла – частичная, **вторичная** неприверженность

4 балла – полная, **первичная** неприверженность

---

Рисунок 10 - Шкала приверженности к конкретным ЛП

По результатам НИ «АНТЕЙ» была предпринята попытка выполнения ROC-анализа. В связи с небольшим количеством неприверженных пациентов построение качественной модели логистической регрессии оказалось невозможно, поэтому в качестве вероятностей были использованы дихотомические результаты ШП, референсным методом являлся MMAS-8 с дихотомической градацией ответов. В связи с тем, что использовалась ROC-кривая бинарного классификатора (привержен/не привержен), со значениями 0 или 1, график выглядит как два отрезка  $(0,0) \rightarrow (1-\text{Специфичность}, \text{Чувствительность}) \rightarrow (1,1)$  (рисунок 9). Чувствительность теста, определенная с помощью ROC-анализа, получилась равной 89%, специфичность – 62% (отрезная точка 0,7) (рисунок 11).

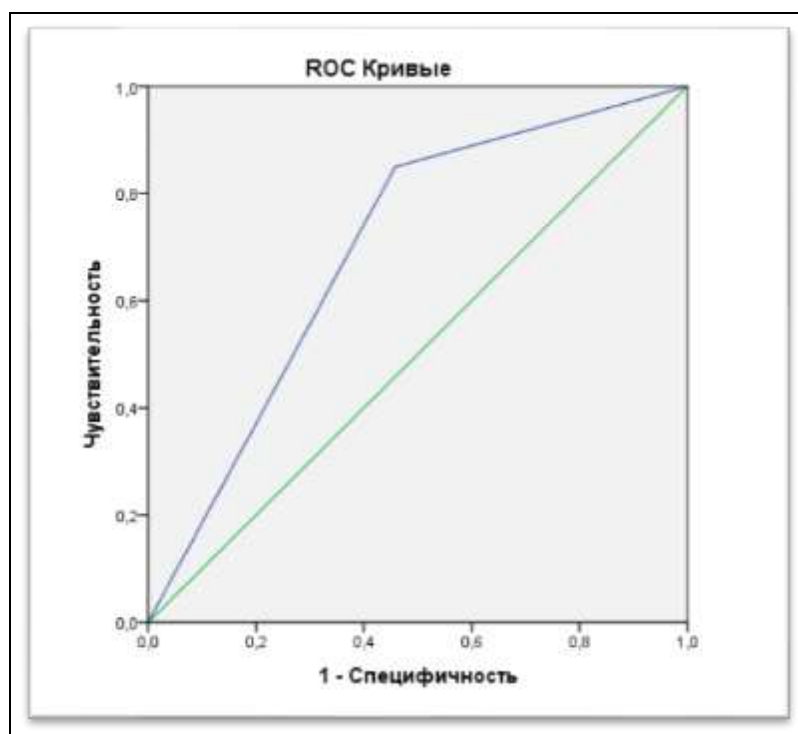


Рисунок 11 - ROC-кривая бинарной классификации приверженности по результатам ШП в наблюдательном исследовании АНТЕЙ

При внедрении ШП в клиническую практику были разработаны вспомогательные документы: инструктаж для врачей по основным рекомендациям при выявлении различных нарушений приверженности, памятка для пациентов с частичной ненамеренной неприверженностью по причине забывчивости (Приложения 7 и 8).

#### «Оригинальный опросник – 30»

Оригинальный опросник-30 (Приложение 4) по оценке общей приверженности к ФТ предназначен для сбора информации описательного характера. Это исключало

необходимость валидизации данной анкеты). Разработка и апробация оригинального опросника-30 была выполнена в рамках госпитального регистра ЛИС-1.

Оригинальный опросник-30 включал в себя паспортную часть и 30 вопросов:

- вопросы по наличию факторов риска (курение, употребление алкоголя, уровень физической активности), и
- вопросы по выявлению основных факторов, снижающих приверженность пациентов к лечению (барьеры приверженности). Кроме того, в анкету были включены

вопросы, определяющие

- регулярность наблюдения пациента у врачей,
- информированность больных о своих заболеваниях, способах их самоконтроля и лечения, о показателях здоровья (уровне АД, холестерина, глюкозы крови) и
- источники этой информации,

определяющие

- потенциальную (готовность изменить образ жизни, продолжительно принимать лекарственные препараты согласно рекомендациям лечащего врача) и
- фактическую (информацию о реально выполняемых ВР как немедикаментозного характера, так и касающихся приема назначенных ЛП) приверженность к лечению

### **Опросник по оценке приверженности врачей**

Опросник по оценке приверженности врачей к соблюдению КР и положений официальных инструкций к ЛП (Приложение 5) позволил оценить

- знания по содержанию данных документов, актуальных на момент опроса; и
- умению применить их в конкретных, смоделированных клинических ситуациях:
  - оценка ССР,
  - определение целевых показателей и
  - выбор ЛП для конкретных случаев,
  - репортирование НЯ медикаментозной терапии.

Для решения включенной в опрос клинической задачи требовалось сочетание перечисленных навыков. Для опросника врачей была предложена балльная система оценки: все вопросы оценивались в 1 балл, верное решение клинической задачи – в 2 балла.

### ***3.1.2 Заключение по I этапу работы***

Выполненные на первом этапе диссертационного исследования методические разработки были использованы на втором и третьем этапах работы при исследовании аспектов приверженности и качества ФТ в рамках отобранных НИ и регистров, при создании классификаций и интегрированных показателей приверженности и качества ФТ.

## **3.2 II этап – оценка различных параметров приверженности и качества фармакотерапии в наблюдательных исследованиях и регистрах**

На втором этапе диссертационной работы выполнялось углубленное изучение различных аспектов проблем качества ФТ и приверженности к ней, исследование взаимосвязи и взаимодействия данных параметров у пациентов с различными хроническими ССЗ и их ФР по результатам отобранных НИ и кросс-секционных исследований, проведенных в рамках амбулаторного и госпитальных регистров.

Основные результаты, отражающие решение задач диссертационной работы в каждом из включенных в ее состав исследований, представлены в сводной таблице 4. Далее будет представлено более подробное рассмотрение вопросов, касающихся качества ФТ, приверженности к ней, взаимодействия и взаимосвязи этих параметров, их влияния на КЖ и вероятность неблагоприятных исходов у пациентов с хроническими ССЗ.

### ***3.2.1 Оценка различных видов и показателей приверженности к фармакотерапии***

Приверженность к лечению оценивалась с помощью косвенных методов диагностики (оригинальные и валидизированные опросники, прямой врачебный опрос) во всех НИ, а также в кросс-секционных исследованиях, выполненных в рамках регистров, включенных в работу.

Таблица 4 - Основные результаты НИ и кросс-секционных исследований в рамках регистров, включенных в диссертационную работу. Сводная таблица данных [7, 9, 34, 35, 37, 40–42, 44, 47, 51, 52, 12, 53–60, 69, 70, 23, 73, 24–27, 31, 33]

НИ/регистр/ опросы врачей	Основные результаты, выводы, применение разработанных опросников
1	2
<p><b>ГРАНАТ-1</b> <b>(n=101)</b></p>	<p><b>ГРАНАТ-1</b> - наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и метаболическим синдромом</p> <p><b>Цель</b> - изучение ряда аспектов приверженности к антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС) на примере фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в рамках наблюдательного исследования (НИ)</p> <p><b>Задачи:</b> Изучение приверженности (MMAS-4, врачебный опрос) и факторов приверженности (ИРК), связанных с пациентами, врачами, и с лекарственной терапией; оценка взаимовлияния этих факторов, для определения максимально эффективных путей повышения приверженности к лечению. Оценка параметров качества АГТ (эффективность, достижение целевого АД) при лечении комбинированным АГП: рамиприла и амлодипина.</p> <p><b>Дизайн</b> - проспективное наблюдательное многоцентровое исследование</p> <p><b>Период наблюдения</b> – 5 месяцев, визиты: В1 –визит включения, визит В2 проводился через 1 месяц, а В3 и В4 – с интервалом в 2 месяца.</p> <p><b>Пациенты</b> в исследовании был включен 101 пациент с АГ и МС, 59 женщин (58,4%). Средний возраст пациентов составил 56,1 ± 8,8 лет. У большинства пациентов НИ была диагностирована АГ 2 степени (у 77 (76,2%) человек), а у 14 и 10 пациентов - АГ 1 и 3 степени, соответственно. Все пациенты (101 человек) завершили участие в НИ.</p> <p><b>Результаты:</b> Приверженность: Потенциально привержены (врачебный опрос) были все 101 (100%) пациентов НИ Фактическая приверженность общая (MMAS-4): во время В1 полностью привержены лечению были 22 человека (21,8%); к В4 (5 мес. наблюдения) привержены оказались 70 человек (69%) – в течение 5 месяцев наблюдения отмечено значительное повышение приверженности Фактическая приверженность (врачебный опрос): во время В4: 92 (91,1%) человека принимали рекомендованный АГП (привержены), 9 (8,9%) – другую АГТ (не привержены рекомендованному АГП).</p>



Продолжение таблицы 4

1	2
<p>ГРАНАТ-1 (n=101)</p>	<p>MMAS-4 некорректно определяет приверженность к конкретному ЛП или конкретному виду ФТ (в данном случае – к АГТ).</p> <p>Между группами приверженных и неприверженных пациентов (MMAS-4) не выявлено отличий в % достижения целевого АД, что, вероятно, связано, с неточностью MMAS-4 в оценке приверженности к конкретному ЛП.</p> <p>Главные причины первичной неприверженности (ПНП), согласно опросу больных, были высокая стоимость ЛП, сомнения в необходимости его приема. Ведущая причина вторичной неприверженности (ВНП), т.е. прекращения начатого приема АГП – побочные эффекты (ПЭ) ЛП.</p> <p>Пациенты, приверженные к приему рекомендованного АГП, достигли целевого АД в 91,3% случаев, а больные, неприверженные рекомендованному лечению и принимавшие другие АГП – в 66,7%: ОШ=5,25 95%ДИ [1,1; 25,1], p=0,05</p> <p>Качество антигипертензивной терапии (АГТ):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Целевой уровень АД был достигнут у 90 (89,1%) пациентов</li> <li>- Треть пациентов (33 человека из 101) достигли целевого АД уже через 1 месяц лечения.</li> <li>- Из 11 пациентов, не достигших целевого уровня АД, 8 человек принимали рекомендованный комбинированный АГП (8,7% из 92 пациентов), 3 (33,3% из 9 человек) – получали другую АГТ.</li> <li>- При приеме рекомендованного АГП целевой уровень АД был достигнут в 91,3% случаев, а в группе пациентов, принимавших другую АГТ, - в 66,7% (p=0,024): ОШ=5,25 95%ДИ [1,1; 25,1], p=0,06</li> <li>- Зарегистрировано 3 случая НЯ (отеки ног). Все - при приеме рекомендованного АГП, вероятно, за счет амлодипина, входящего в состав фиксированной комбинации. Все случаи НЯ послужили причиной неприверженности к приему рекомендованного АГП</li> <li>- Выявлено 3 случая клинической инертности врачей в титрации дозы АГП (при отсутствии НЯ) для достижения целевого уровня АД</li> </ul> <p><b>Выводы:</b> врачебный опрос завышает показатели потенциальной приверженности, MMAS-4 определяет общую приверженность, но не приверженность к конкретному препарату; ведущие причины ПНП - высокая стоимость ЛП, сомнения в необходимости его приема; ВНП - ПЭ препарата. Регулярное наблюдение у врача способствует повышению общей приверженности пациентов к лечению. В 3% случаев целевой уровень АД не был достигнут в связи с врачебной инертностью в отношении титрации доз АГП.</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p><b>ГРАНАТ-2</b> <b>(n=52)</b></p>	<p><b>ГРАНАТ-2</b> - наблюдательная программа за пациентами с Артериальной гипертензией и и ХОБЛ</p> <p><b>Цель</b> - изучение ряда аспектов приверженности к АГТ у пациентов с АГ и ХОБЛ на примере фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в рамках НИ</p> <p><b>Задачи:</b> 1) изучение приверженности (ММАС-4, врачебный опрос) и факторов приверженности (ИРК), связанных с пациентами, врачами, и с лекарственной терапией, оценка взаимовлияния этих факторов, которое обеспечивает возможность воздействовать на них с целью повышения приверженности к лечению. 2) Оценка параметров качества АГТ (эффективность, достижение целевого АД) при лечении АГП-фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина.</p> <p><b>Дизайн</b> - проспективное наблюдательное многоцентровое исследование</p> <p><b>Период наблюдения</b> – 5 мес, визиты: В1 –визит включения, В2 проводился через 1 мес, а В3 и В4 – с интервалом в 2 мес.</p> <p><b>Пациенты</b> в исследовании был включен 52 пациента с АГ и ХОБЛ, 41 мужчина (78,8%). АГ была, преимущественно, 2 степени – 42 человека (80,8%), АГ 1 и 3 степени была диагностирована у 6 (11,5%) и 4 (7,7%) больных соответственно. Средний возраст пациентов составил <math>65,1 \pm 9,2</math> лет. У большинства пациентов была диагностирована АГ 2 степени (у 42 (80,8%) человек), а у 6 (11,5%) и 4 (7,7%) - АГ 1 и 3 степени, соответственно. Полностью завершили участие в НИ 50 человек, 2 отказались от участия в НИ после В0.</p> <p><b>Результаты:</b></p> <p><b>Приверженность:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Потенциально привержены (врачебный опрос) были 52 (100%) пациента</li> <li>- Фактическая приверженность общая (ММАС-4): во время В1 29 (55,8%) человек - не привержены ФТ, 23 пациента (44,2%) – привержены назначенному лечению; к В4 (5 мес. наблюдения) 45 человек (86,5%), привержены к лечению, а 7 человек (13,5%) - не привержены</li> </ul> <p>В течение 5 месяцев наблюдения отмечено значительное повышение общей приверженности</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фактическая приверженность (врачебный опрос): во время В4 45 человек (86,5%), были привержены к лечению, а 7 человек (13,5%) - не привержены к приему рекомендованного АГП (5 принимали другую АГТ, 2 выбыли из НИ, отозвав информированное согласие). При сопоставлении данных ММАС-4 и врачебного опроса было выявлено, что из 4 пациентов, отказавшихся от приема рекомендованного АГП, уже к В1, двое, согласно ММАС-4, были абсолютно привержены к лечению.</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p><b>ГРАНАТ-2</b> (n=52)</p>	<p>Таким образом, ММАС-4 определяет общую приверженность, а не приверженность к конкретному ЛП.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Причины первичной и вторичной неприверженности (ПНП и ВНП) (отказ и прекращение начатого приема рекомендованного АГП) совпали по данным оригинального опросника-30 и врачебного опроса: высокая стоимость ЛП, сомнения в необходимости приема рекомендованного АГП.</li> <li>- Значимой причиной ВНП были ПЭ препарата.</li> <li>- 10% больных отказались от рекомендованного АГП в пользу другой АГТ</li> <li>- Общая приверженность пациентов с АГ к лечению (ММАС-4) увеличилась с с 21,1% до 65,1% в течение 5 месяцев наблюдения</li> </ul> <p>Качество антигипертензивной терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Через 1 месяц лечения (В1) целевого уровня АД достигли более половины больных (55,8%).</li> <li>- Все 50 пациентов (100%), завершивших участие в НИ, достигли целевого уровня АД к В4.</li> <li>- Зарегистрировано 2 (3.9%) НЯ – сухой кашель на рамиприл, оба – у женщин, в одном случае приведшее к отказу от приема рекомендованного АГП.</li> </ul> <p><b>Выводы:</b> регулярное наблюдение у врача, применение фиксированной комбинации, быстрое достижение целевого уровня АД, малое количество НЯ повышают приверженность к рекомендованному лечению. Немотивированное изменение ФТ – одна из причин неприверженности к ВР. Врачебный опрос завышает показатели потенциальной приверженности, ММАС-4 определяет общую приверженность, но не приверженность к конкретному ЛП; ведущие причины неприверженности (ПНП и ВНП) - высокая стоимость ЛП, сомнения в необходимости его приема; для ВНП - ПЭ препарата.</p>
<p><b>НИКЕЯ</b> (n=590)</p>	<p><b>НИКЕЯ</b> - изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию</p> <p><b>Цель</b> - изучение эффективности, безопасности, приверженности к терапии никорандилом, добавленным к стандартной базовой терапии, качества жизни у пациентов со стабильной стенокардией напряжения</p> <p><b>Задачи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- оценить исходное качество базисной терапии ИБС (ИРК исследования);</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>НИКЕЯ (n=590)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- оценить показатели эффективности и безопасности никорандила, добавленного к стандартной базисной терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения;</li> <li>- оценить параметры качества ФТ (ИРК, выявление НЯ при врачебном опросе, анализе дневников самоконтроля пациентов);</li> <li>- определить потенциальную и фактическую приверженность (ММАС-4; прямой врачебный опрос), причины неприверженности (оригинальный опросник-30);</li> <li>- выявить наиболее значимые факторы приверженности на разных этапах ФТ: начало лечения, длительная терапия (устойчивость); ПНП - отказ начать принимать препарат; ВНП - прекращение начатого приема никорандила</li> <li>- оценить КЖ при лечении никорандила (Сиэтлский опросник КЖ для пациентов со стабильной стенокардией);</li> <li>- оценить исходы при длительном наблюдении у больных ИБС</li> <li>- апробировать интегрированные индексы ККФТ и ИРФТ у больных стенокардией напряжения</li> </ul> <p><b>Дизайн</b> - проспективное наблюдательное многоцентровое исследование</p> <p><b>Период наблюдения</b> – медиана наблюдения составила 21 месяц, интерквартильный размах – (20;23), визиты: включение (В0) – назначение никорандила в дозе 20 мг в сутки; наблюдения 1 месяц (В1) – титрация дозы никорандила до 40 мг в сутки, 3 месяца (В2), телефонные контакты (ТК1, ТК2, ТК3) через 9, 15 и 21 месяц после В0 (21 месяц наблюдения). Приверженность к никорандилу оценивалась во время В0 (потенциальная), В1, В2, ТК3 (врачебный опрос, ММАС-4, оригинальный опросник-30). КЖ (Сиэтлский опросник. SAQ) оценивалось во время В0 и В3. Определялись 5 показателей: ограничение физической нагрузки (ФН), частота приступов (ЧСТ), стабильность (СТ), отношение к болезни (ОБ), удовлетворенность лечением (УЛ). Во время В0 заполнено 417 анкет (отклик 71%), во время В3 – 454 (отклик 82%). Анализ изменения КЖ проводился по ранжированным показателям, предложенным авторами SAQ. НЯ лекарственной терапии определялись во время всех визитов и ТК.</p> <p><b>Пациенты</b> – 590 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения: 261 женщина (44,2%) и 329 мужчин (55,8%). Средний возраст пациентов составил 65,1 ± 9,6 лет. Медиана наблюдения составила 21 месяц (интерквартильный размах 20;23). В среднем через 2 года наблюдения было выполнено 547 ТК, установлен жизненный статус 524 человек, о 23 пациентах сведений получить не удалось. У 479 пациентов при телефонном опросе (ТК) была определена приверженность к приему никорандила.</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>НИКЕЯ (n=590)</p>	<p><b>Результаты:</b></p> <p><u>Потенциальная и фактическая приверженность к никорандилу</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потенциальная приверженность (врачебный опрос во время В0) составила 98,5%</li> <li>• Фактическая приверженность к никорандилу (врачебный опрос) во время В1 (1 мес.) привержены 64,9% больных, во время В2 (3 мес.) – 59,2%, при ТКЗ (21 мес.) – 50,5 % пациентов</li> </ul> <p>Таким образом, к окончанию наблюдения 237 (49,5%) человек оказались не привержены к приему никорандила, а 242 (50,5%) пациента принимали рекомендованный препарат (приверженные пациенты).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ведущей причиной ПНП была полипрагмазия, к продолжению только что начатого лечения (начальная ВНП) - НЯ никорандила, а для нарушения продолжительной устойчивости к терапии никорандилом 21 мес.) – в равной степени полипрагмазия, НЯ препарата и отсутствие заметного эффекта лечения             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Факторы, ассоциированные с высокой приверженностью к приему никорандила:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• более тяжелая стенокардия: III ФК по сравнению с I-II ФК ОШ=1,84 95%ДИ [1,12; 3,02], p=0,02;</li> <li>• большее число приступов стенокардии в неделю (p=0,014),</li> <li>• большая потребность в КДН (p&lt;0,0001);</li> <li>• более низкие показатели КЖ (ЧСТ, СТ, ФН) (p&lt;0,05);</li> <li>- Факторы, ассоциированные с нарушением приверженности:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЧКВ в анамнезе ОШ=0,05 95%ДИ [0,03; 0,08], p&lt;0,0001</li> <li>• Нерегулярное посещение врача ОШ=0,56 95%ДИ [0,33; 0,99] p=0,047</li> <li>• утяжеление ФК у неприверженных больных отмечалось в 4,7% случаев против 1,8% (p=0,042) у приверженных пациентов: ОШ=0,38; 95%ДИ [0,13;1,1], p=0,09.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• У неприверженных пациентов было зарегистрировано значимо большее общее число летальных исходов от всех причин и ССО ОР(HR)=0,21 95%ДИ [0,10; 0,48] p&lt;0,0001, а также внеплановых госпитализаций по поводу декомпенсации ССЗ (p=0,017) по сравнению с приверженными к приему никорандила больными.</li> </ul> </li></ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>НИКЕЯ (n=590)</p>	<p><u>Первичная неприверженность (ПНП) (отказ начать лечение никорандила)</u>  ПНП к никорандилу зарегистрирована в 25,4% случаев.  Основные причины ПНП (оригинальный опросник-30, врачебный опрос): полипрагмазия, отсутствие никорандила в аптечной сети, боязнь ПЭ никорандила, высокая стоимость никорандила. <u>Вторичная неприверженность (ВНП) (прекращение приема никорандила, нарушение режима приема)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Основные причины ВНП (оригинальный опросник-30, врачебный опрос): НЯ, полипрагмазия, высокая стоимость никорандила, отсутствие никорандила в аптечной сети</li> <li>• Ведущая причина неустойчивости к лечению (длительный прием ЛП) - полипрагмазия</li> </ul> <p>Качество жизни пациентов</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сравнительный анализ ранжированных результатов показателей SAQ во время В0 и В3 выявил статистически значимые отличия по всем шкалам опросника (<math>p &lt; 0,0001</math>).</li> <li>• К В3 почти в 3 раза возросла доля пациентов с минимальным количеством приступов стенокардии или их полным отсутствием (показатель ЧСТ) и доля больных, отметивших КЖ, как «отличное» (показатель ОБ). Почти в 4 раза возросла доля больных, расценивших улучшение в течении своего основного заболевания (показатель СТ) как незначительное, так и существенное. В начале исследования полностью или почти полностью удовлетворен лечением (показатель УЛ) был каждый третий пациент, через 3 месяца наблюдения доля таких пациентов возросла до 50,2%.</li> <li>• Наиболее высокие показатели, кроме ФН, были зарегистрированы у приверженных в течение 3 мес наблюдения к никорандилу пациентов по сравнению с неприверженными больными (<math>p &lt; 0,05</math>);</li> </ul> <p>Приверженность врачей</p> <p>Титрация дозы до 40 мг в сутки была выполнена только у 83 пациентов из 380, которым она была показана. Таким образом, в 78,2% случаев была выявлена клиническая инертность врачей в отношении титрации дозы Н.</p> <p>Клиническая инертность врачей в отношении титрации дозы Н <u>снижалась</u> при</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличии у пациента стенокардии III ФК по сравнению с I и II ФК ОШ=0,38 95%ДИ [0,23; 0,63] <math>p=0,0002</math>;</li> <li>• отсутствии у больного ЧКВ в анамнезе ОШ=0,32 95%ДИ [0,14; 0,73] <math>p=0,007</math>;</li> <li>• <u>не зависела</u> от перенесенного ОИМ в анамнезе ОШ=0,99 95%ДИ [0,60; 1,64], <math>p=0,92</math></li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>НИКЕЯ (n=590)</p>	<p>Качество фармакотерапии</p> <p>Улучшающие у пациентов с ИБС прогноз ЛП (базисная терапия) были назначены в следующем проценте случаев: бета-адреноблокаторы (ББ) – 88% (больным, перенесшим ОИМ – 92,2%); статины – 91,2%; антиагреганты (ДА) – 92,7%, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (ИАПФ/БРА) – 92,2%, при сочетании ИБС и ХСН – 92,9%; Все 4 препарата указанных групп получали 72,7% пациентов. Уже через к В1 отмечено урежение приступов стенокардии (<math>p &lt; 0,05</math>) и уменьшение потребности в препаратах КДН (<math>p &lt; 0,05</math>) при приеме никорандила, к В3 (3 мес. наблюдения) ставшее статистически значимо более выраженным у приверженных пациентов (<math>p = 0,001</math>). В течение первых 3 месяцев НИ отмечалось почти трехкратное увеличение числа больных, страдающих стенокардией напряжения I ФК: с 4% до 11,6%, и уменьшение числа пациентов со стенокардией III ФК в 1,5 раза: с 32% до 20%</p> <p>Всего за время наблюдения НЯ были зарегистрированы у 40 человек, при этом у 30 НЯ были связаны с приемом никорандила, и 22 пациента прекратили прием никорандила из-за НЯ препарата.</p> <p>Анализ исходов</p> <p>За период наблюдения было зарегистрировано 15 летальных исходов, 7 пациентов перенесли ОИМ, 6 – ОНМК, у 2 была внеплановая операция ЧКВ, 21 человек был внепланово госпитализирован в связи с декомпенсацией ССЗ. По результатам врачебного опроса к окончанию наблюдения 237 человек оказались не привержены к приему никорандила, а 242 пациента принимали рекомендованный препарат (приверженные пациенты). У неприверженных пациентов было зарегистрировано значимо большее общее число летальных исходов от всех причин и ССО (<math>p &lt; 0,001</math>), а также внеплановых госпитализаций по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (<math>p = 0,017</math>). Несмотря на более тяжелую выраженность ИБС в подгруппе пациентов, приверженных к приему никорандила, общая частота осложнений ИБС была выше у больных, неприверженных к приему препарата, в сравнении с пациентами, приверженными к его приему.</p> <p>Интегрированные индексы</p> <p>У каждого шестого (16,4%) пациента со стенокардией напряжения ККФТ был ниже 50%, в то время как интегрированный показатель ИРФТ имел значения менее 50% у 82,4% больных. Выявлена статистически значимая связь между низкими показателями ИРФТ и риском неблагоприятных исходов у таких пациентов: ОР=3,0 95%ДИ (1,14; 7,92), <math>p = 0,026</math></p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p><b>НИКЕЯ</b> (n=590)</p>	<p><b>Выводы:</b> Максимальное проявление эффектов никорандила было достигнуто в группе больных с наиболее тяжелым течением стенокардии напряжения, оказавшихся наиболее приверженными к приему рекомендованного ЛП. Демонстрировано повышение всех определяемых по SAQ показателей КЖ через 3 мес наблюдения, наиболее выраженные у приверженных к приему никорандила пациентов по сравнению с неприверженными. В среднем через 2 года наблюдения приверженными к никорандилу остались 50,5% пациентов. Ведущими причинами неприверженности (ПНП и ВНП) являлись полипрагмазия, отсутствие никорандила в аптечной сети, высокая стоимость никорандила. Для ПНП значимой причиной оказалось опасение ПЭ никорандила, а для ВНП – развившиеся НЯ терапии никорандилом. Основные ССО существенно чаще возникали у больных, неприверженных к приему никорандила, в сравнении с пациентами, приверженными к приему этого препарата. Полная терапия, улучшающая прогноз, была назначена в 72,7% случаев. Тяжелое течение стенокардии напряжения, но не перенесенный ОИМ, было фактором, предупреждающим клиническую инертность врачей в отношении титрации дозы никорандила, выполненное в анамнезе ЧКВ препятствовало активности врача в титрации дозы никорандила даже при сохранении стенокардии напряжения и отсутствии НЯ. При в целом типичном для больных стабильной ИБС проценте возникновения осложнений основного заболевания, ССО существенно чаще возникали у больных, неприверженных к приему никорандила, в сравнении с пациентами, приверженными к приему этого препарата.</p>
<p><b>ПРИОРИТЕТ</b> (n=298)</p>	<p><b>«ПРИОРИТЕТ»</b> - наблюдательная программа о ПРИменении пациентами гипОлипидемических пРепаратов Из группы сТатинов (аторвастатина и розувастатина), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической пракТики в группе пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.</p> <p><b>Цель:</b> изучить реализуемость в условиях РКП клинических рекомендаций по лечению статинами пациентов высокого и очень высокого ССР, особенности и основные проблемы этой терапии</p> <p><b>Задачи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Разработать, апробировать, валидизировать оригинальный опросник –ШП</li> <li>- Оценить приверженность к приему рекомендованных статинов с помощью ШП, врачебного опроса и MMAS-8</li> <li>- Оценить основные аспекты качества лечения статинами в условиях РКП:выбор статина и дозы препарата;</li> <li>- Определить активность или инертность врачей в титрации доз; достижение целевых значений ХС ЛПНП при лечении статинами пациентов высокого и очень высокого ССР</li> </ul>



Продолжение таблицы 4

1	2
<p><b>ПРИОРИТЕТ</b> (n=298)</p>	<p><b>Дизайн</b> - открытое наблюдательное многоцентровое исследование, выполненное по принципам регистра пациентов с высоким или очень высоким риском ССО</p> <p><b>Период наблюдения</b> – 12 недель; перед НИ был проведен информационно-обучающий тренинг для врачей выбранных ЛПУ, в котором были изложены основные положения действующих на момент исследования КР по коррекции липидных нарушений у пациентов высокого и очень высокого ССР.</p> <p><b>Визиты:</b> включение (V0) – определение потенциальной и исходной фактической приверженности, назначение статина (ШП, ММАС-8, врачебный опрос); 1 месяц наблюдения (V1) – оценка достижения целевых уровней ХС ЛПНП, приверженности пациентов, титрация доз статинов; визит 3 месяца наблюдения (V2) - оценка достижения целевых уровней ХС ЛПНП, приверженности пациентов (ШП, ММАС-8, врачебный опрос).</p> <p><b>Пациенты</b> – 298 человек: 143 женщин (48 %) и 155 мужчин (52 %). Средний возраст пациентов составил <math>62,5 \pm 9,2</math> года. Для 29 человек ССР был определен, как высокий (от 5% и выше), а для 269 человек – как очень высокий.</p> <p><b>Результаты:</b></p> <p>ШП: разработана и апробирована ШП. Коэффициент согласованности каппа Коэна (референсный метод - врачебный опрос)=0,76 (высокая согласованность); каппа Коэна (референсный метод - ММАС-8) =0,28 (низкая согласованность). Коэффициент корреляции Спирмена=0,78, <math>p &lt; 0,0001</math>, что подтверждает внутреннюю валидность опросника. Показатели внешней и внутренней валидности были получены на основании следующих данных:</p> <p>Приверженность:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Потенциальная приверженность по ШП: из 281 ответившего 244 (86,8%) были привержены, а 37 (13,2%) – не привержены</li> <li>- Потенциальная приверженность по врачебному опросу: из 298 ответивших 286 (96%) были привержены, а 12 (4%) – не привержены</li> <li>- Фактическая приверженность по ШП во время V0: из 181 пациента, которым были назначены статины, 118 (65,2%) были привержены, а 64 (34,8%) – не привержены; во время V2 (3 мес.): из 294 ответивших, 260 (88,4%) были привержены, а 34 (11,6%) – не привержены</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p><b>ПРИОРИТЕТ</b> (n=298)</p>	<p>Фактическая приверженность по MMAS-8 во время В0: из 292 ответивших, 106 (36,3%) были привержены, а 186 (63,7%) – не привержены; во время В2 (3 мес.): из 292 ответивших, 188 (64,4%) были привержены, а 104 (35,6%) – не привержены</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фактическая приверженность по врачебному опросу во время В2 (3 месяца наблюдения): из 298 ответивших 262 (88%) были привержены, а 36 (12%) – не привержены</li> <li>- ПНП (врачебный опрос) была выявлена в 13 (4,4%) случаях к В1 (1 месяц наблюдения) и в 1 (0,3%) случае к В2 (3 мес.) (ШП, врачебный опрос).</li> <li>- Ведущие причины ПНП (ШП): отсутствие рекомендованного ЛП в аптеках, полипрагазия;</li> <li>- Ведущие причины ВНП (ШП): опасение НЯ, нежелание принимать какие-либо ЛП;</li> <li>- Ведущие причины неустойчивости к продолжительному приему (вариант ВНП) статинов (ШП): опасение НЯ, полипрагазия, отсутствие ощутимого эффекта.</li> </ul> <p>Качество терапии статинами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Из 298 пациентов на момент включения в НИ (В0) 112 (37,5%) человек статины не принимали</li> <li>- целевой уровень ХС ЛПНП к В2 (3 месяца наблюдения) достигли 47 (20,3%) человек, а 184 (79,7%) – нет (анализ липидного спектра был выполнен у 231 пациентов).</li> <li>- Врачи отметили достижение целевого уровня ХС ЛПНП у 67 пациентов, но титрация доз розувастатина и аторвастатина была выполнена только у 56 (30,3%) из 184 больных.</li> <li>- К визиту В3 из 295 человек параметры липидного профиля были оценены у 285: 121 (42,5%) человек достиг целевого уровня ХС ЛПНП, а 164 (57,5%) – нет</li> <li>- Исходно каждый третий пациент высокого и очень высокого ССР в условиях РКП не получал лечения статинами; целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут лишь у 4% таких больных</li> <li>- Врачи в условиях РКП отдают некоторое предпочтение розувастатину перед аторвастатином, однако в максимальной дозе в 1,5 раза чаще назначали аторвастатин</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>ПРИОРИТЕТ (n=298)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Подтверждена высокая безопасность терапии статинами: НЯ возникли в 1% случаев, не носили характера серьезных</li> <li>- Целевой уровень ХС ЛПНП к В2 был достигнут у 42,5% пациентов: у 82,3% больных высокого ССР и у 43,6% больных очень высокого ССР</li> <li>- Процент достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов исследования вырос с 4% (В0) до 42% (В2), чему могло способствовать обучение врачей до начала НИ</li> <li>- Различий между процентом случаев достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов, принимавших розувастатин и аторвастатин, не было</li> </ul> <p>В 9% случаев достижение целевого уровня ХС ЛПНП трактовалось врачами ошибочно, что привело к неверной тактике в отношении титрования доз статинов</p> <p><b>Выводы:</b> выполнена внешняя и внутренняя валидизация ШП: выявлены а) низкая согласованность результатов ММАС-8 и ШП: коэффициент согласованности каппа Коэна=0,28; б) высокая согласованность результатов врачебного опроса и ШП: каппа Коэна=0,76. 2) ШП дает более точную оценку потенциальной приверженности по сравнению с врачебным опросом. в) определена высокая внутренняя валидность ШП: коэффициент Спирмена=0,78. Подтверждена клиническая инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевых уровней ХС ЛПНП, главным образом при лечении пациентов очень высокого ССР: а) титрация дозы была выполнена только каждому третьему пациенту, б) в каждом десятом случае достижение целевого уровня ХС ЛПНП трактовалось ошибочно. Отмечен общий низкий процент достижения целевых значений ХС ЛПНП у больных высокого и очень высокого ССР: 4% в условиях РКП (данные В0), 42% - в рамках НИ (данные В2), при регулярном наблюдении врачами, прошедшими тренинг по основным положениям клинических рекомендаций в лечении таких пациентов. Приверженность пациентов к статинам высокая и превышает 85%. Первично неприверженными через 1 месяц наблюдения оказались 4,4% больных, к окончанию НИ - только 1 пациент(0,3%). При подтвержденной высокой безопасности статинов (НЯ отмечены в 1% случаев, не носили характера серьезных), основной причиной неприверженности является опасение ПЭ этих препаратов.</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p><b>АНТЕЙ</b> <b>(n=201)</b></p>	<p><b>АНТЕЙ</b> - оценка приверженности к терапии Новыми оральными анТикоагулянтами у пациЕнтов с неклапанной фибрилляциЕй предсердий</p> <p><b>Цель</b> - изучение приверженности к терапии и факторов, связанных с показателями приверженности, у пациентов с ССЗ, осложнившимися ФП неклапанного происхождения и требующими лечения ОАК, в рамках амбулаторного регистра</p> <p><b>ПРОФИЛЬ</b></p> <p><b>Задачи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- модифицировать, апробировать и валидизировать модифицированную версию оригинального опросника – шкалы приверженности (ШП);</li> <li>- оценить исходное качество терапии ОАК</li> <li>- определить потенциальную и фактическую приверженность по ШП; фактическую общую приверженность по MMAS-8</li> <li>- выявить наиболее значимые факторы приверженности на разных этапах ФТ: начало лечения, длительная терапия (устойчивость); первичная (полная) неприверженность ПНП - отказ начать принимать препарат; вторичная неприверженность (ВНП) - прекращение начатого приема НОАК</li> </ul> <p><b>Дизайн</b> - проспективное наблюдательное одноцентровое исследование</p> <p><b>Период наблюдения</b> – 1 год, визиты: включение (В0) – назначение НОАК; 6-месячного наблюдения (В1) – назначение НОАК или варфарина; телефонный контакт (ТК) через 1 год</p> <p><b>Пациенты</b> – 201 пациент с неклапанной ФП: 118 мужчин (58,7%) и 83 женщины (41,3%). Средний возраст пациентов составил <math>71,1 \pm 8,7</math> лет. По шкале CHA2DS2VASc 4 (3;5) балла, по шкале HAS-BLED – 1(1;2) балла.</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
АНТЕЙ (n=201)	<p><b>Результаты:</b></p> <p>ШП: апробирована и валидизирована модифицированная версия ШП (скорректирована структура вопросов без изменения смысловой составляющей). Получены высокие показатели надежности опросника: альфа Кронбаха=0,97; и согласованности с результатами дихотомической шкалы MMAS-8: каппа Коэна=0,94 (выполнена внешняя валидизация оригинального опросника), с прямым врачебным опросом также высокая согласованность: каппа Коэна=0,82. Ключ к модифицированной версии ШП позволяет дифференцировать 4 степени приверженности к лечению, но также допускает дихотомическую градацию: привержен/непривержен.</p> <p>Качество терапии ОАК: исходно ОАК были назначены 85% больных, которым было показано такое лечение, принимали препараты 84% пациентов (72% от общего количества участвующих в НИ). У 35 (17,4%) пациентов при назначении НОАК не был определен клиренс креатинина. У 82 (40,8%) больных уровень гемоглобина определен не был. У большинства больных – 154 (76,6%) человек из 201 - во время визита В0 была выявлена полипрагмазия – назначение 5 и более лекарственных препаратов [286]. К моменту включения НИ варфарин принимали 21 (10,4%) человек: у 2 человек целевые значения МНО не достигались, в принципе (Time in Therapeutic Range - TTR =0%), у 6 человек показатель TTR составлял от 29% до 50%, и только у 7 (36,8%) из 19 контролировавших МНО пациентов TTR был выше 70%, остальные пациенты МНО не контролировали.</p> <p><b>Приверженность:</b></p> <p>Потенциальная: шкала приверженности (ШП) – потенциально привержены (П) – 80%; потенциально частично привержены (ЧП) – 7,5%, потенциально частично непривержены (ЧНП) – 6,5%, потенциально не привержены (НП) – 6%.</p> <p>Фактическая: ШП - фактически П – 75,6%; фактически ЧП – 8,2%; фактически ЧНП – 8,6%; фактически - НП – 7,6%.</p> <p>MMAS-8: П – 0%; ЧП – 77,8%; ЧНП – 17,7 %; НП – 4,5%</p> <p>Первичная (ПНП): Во время В1 (6 месяцев наблюдения) было выявлено 33 (16,5%) случая ПНП, к ТК – 15 (7,5%) случаев ПНП (отказ начать прием рекомендованного препарата).</p> <p>MMAS-8 выявила только 60% первично неприверженных пациентов, 40 % больных, не принимавших ОАК, ошибочно были отнесены к приверженным; ШП выявила все случаи ПНП (референсный метод – врачебный опрос)</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
АНТЕЙ (n=201)	<p>Факторы приверженности:</p> <p><u>1) По данным индивидуальных регистрационных карт (ИРК):</u></p> <p><u>Начало приема НОАК ассоциировано с:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- симптомным течением ФП ОШ=2,4; 95%ДИ [1,2;5,0], p=0,02.</li> <li>- коморбидностью ОШ=0,18 95%ДИ [0,04; 0,77], p=0,02</li> <li>- кровотечением при лечении ОАК (анамнез) ОШ=0,25 95%ДИ [0,09; 0,65], p=0,006</li> </ul> <p><u>Устойчивость к терапии НОАК (прием на протяжении 1 года наблюдения) ассоциирована с:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- незанятостью на работе ОШ=3,8 ДИ [1,7; 8,4], p=0,002;</li> <li>- отсутствием операции аблации устьев легочных вен в анамнезе ОШ=10,5 ДИ [2,4; 44,2], p=0,001</li> </ul> <p><u>Приверженность к ОАК на всех фазах лечения (факторы, не меняющие свою значимость в течение однолетнего наблюдения) ассоциирована с</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- отсутствием НЯ ФТ ОШ= 8,5 ДИ [3,4; 21,7], p&lt;0,0001</li> <li>- статусом никогда не курившего ОШ=2,5; 95%ДИ [1,2; 5,3], p=0,02</li> <li>- отсутствием кровотечений при приеме ОАК ОШ=3,4 95%ДИ [1,3; 9,1], p=0,02.</li> </ul> <p><u>Первичная НП (отказ начать лечение НОАК) ассоциирована с</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- приемом дезагрегантов: ОШ=7,8 95%ДИ [2,1; 28,7], p=0,0006</li> <li>- полной занятостью на работе: ОШ=5,2; 95%ДИ [1,5; 18,1], p=0,009</li> <li>- статусом бывшего курильщика: (ОШ=5,1; 95%ДИ [1,5; 17,0], p=0,008)</li> <li>- статусом никогда не курившего: ОШ=0,20 95%ДИ [0,06; 0,67], p=0,008</li> <li>- злоупотреблением алкоголем: (HAS-BLED) ОШ=9,68 95%ДИ [1,44; 28,69], p=0,046</li> <li>- наличием АГ: ОШ=0,18 95%ДИ [0,04; 0,77], p=0,038</li> <li>- идиопатической ФП: ОШ=7,0 95%ДИ [1,2; 41,9], p=0,007</li> <li>- наличием любых НЯ фармакотерапии в анамнезе: ОШ=4,0; 95%ДИ [1,01; 16,0], p=0,04</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
АНТЕЙ (n=201)	<p><u>Вторичная НП (прекращение начатого лечения НОАК) ассоциирована с</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- курением ОШ=5,8 95%ДИ [1,01; 33,42], p=0,049</li> <li>- наличием кровотечений при приеме НОАК ОШ=19,45 95%ДИ [5,13; 73,78], p=0,0001</li> </ul> <p>2) По данным анкетирования пациентов (ШП)</p> <p>Наиболее значимыми факторами ПНП к НОАК являлись: высокая стоимость ЛП (39,6%), опасение ПЭ препаратов (22,9%), сомнения в необходимости ЛП (14,6%). Через год наблюдения значимость факторов ПНП перекрестно менялась: высокая стоимость (через год - 33%) и опасение ПЭ НОАК (34%, соответственно).</p> <p>Наиболее значимыми причинами ВНП (по ШП), были: ПЭ препаратов (кровотечения) (48%), отмена другим врачом (28%), высокая стоимость (12%).</p> <p>Таким образом, отмечена динамика значимости различных барьеров приверженности при длительной ФТ: высокая стоимость ЛП теряет свою значимость, как ведущая причина отказа от начала рекомендованного лечения, и уступает другим факторам, как причина прекращения начатого приема ЛП. Ведущей причиной ВНП являются развившиеся ПЭ терапии.</p> <p><u>Оценка ассоциации приверженности к НОАК с неблагоприятными исходами у пациентов с ФП:</u></p> <p>Приверженность к приему НОАК ассоциирована со снижением риска развития любого компонента первичной комбинированной конечной точки (ПККТ): ОР(HR)=0,2 95%ДИ (0,1; 0,6), p=0,004</p> <p><b>Выводы:</b> 1. Апробирована и валидизирована модифицированная версия ШП с высокими показателями надежности, внешней и внутренней согласованности (валидности) опросника. 2. Значимыми предикторами, ассоциированными с четырех-пятикратным повышением шансов первичной неприверженности и отказа пациента от лечения, являются полная занятость на работе (ОШ=5,2; 95%ДИ [1,5; 18,1], p=0,009) и наличие любых НЯ фармакотерапии в анамнезе (ОШ=4,0; 95%ДИ [1,01; 16,0], p=0,048), статус никогда не курившего, наоборот, на 80% снижал шанс первичной неприверженности ОШ=0,20 95%ДИ [0,06; 0,67], p=0,008. 3. Повышение риска прекращения начатого лечения (ВНП) в 5 и 19,5 раз, соответственно, было ассоциировано с курением и НЯ терапии ОАК. 4. По результатам опроса больных наиболее значимыми факторами ПНП к НОАК являлись высокая стоимость препаратов (ведущая причина через полгода наблюдения) и опасение их ПЭ (ведущая причина через 1 год наблюдения). 5. Приверженность пациента к приему ОАК на всех фазах лечения ассоциирована с отсутствием любых НЯ, отсутствием кровотечений при лечении ОАК и статусом никогда не курившего ОШ= 8,5 ДИ [3,4; 21,7], p&lt;0,0001; ОШ=3,4 95%ДИ [1,3; 9,1], p=0,02 и ОШ=2.5; 95%ДИ [1.2; 5.3], p=0,02, соответственно</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p><b>ЛИС-1; n=272</b></p>	<p><b>ЛИС-1</b> –Люберецкое исследование смертности-1, госпитальный ретроспективно-проспективный регистр больных, перенесших ОИМ</p> <p><b>Цель</b> – изучение в кросс-секционном исследовании информированности пациентов с ИБС, госпитализированных по поводу ОКС, о своем заболевании, способах его контроля и определению приверженности к ВР</p> <p><b>Задачи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- разработать и апробировать оригинальный опросник описательного типа, предназначенный для оценки информированности пациента о своем заболевании, способах его контроля и определению приверженности к врачебным рекомендациям, состоящий из 30 вопросов (оригинальный опросник-30);</li> <li>- оценить информированность пациентов об ИБС, основных контролируемых показателях здоровья</li> <li>- определить приверженность больных к ВР в отношении лекарственной терапии (ММАС-4), а также нелекарственного лечения (оригинальный опросник-30);</li> <li>- выявить наиболее значимые барьеры приверженности и факторы повышения приверженности</li> </ul> <p><b>Дизайн</b> - кросс-секционное исследование в рамках регистра ЛИС-1, включающего разработку, апробацию оригинального опросника-30 и опрос больных, перенесших ОКС.</p> <p><b>Пациенты</b> – 272 пациента с ИБС регистра ЛИС-1, госпитализированных в МУЗ «Люберецкая районная больница №2» по поводу ОКС за период с 20 декабря 2011 года по 19 декабря 2012 года: 157 (57,7%) мужчин и 115 (42,3%) женщин. Средний возраст пациентов составил 63,6±12,6 лет. У 181 (66,5%) человека был диагностирован острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 91 (33,5%) пациента - нестабильная стенокардия (НС).</p> <p><b>Результаты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Апробирован оригинальный опросник-30 по оценке информированности пациента о своем заболевании, способах его контроля и определению приверженности к ВР.</li> <li>- Фактическая приверженность (ММАС-4) 54,0% пациентов не привержены, 46% - привержены.</li> <li>- Фактическая приверженность (оригинальный опросник-30): 29,8% пациентов не привержены, 71,0% - привержены</li> <li>- Ведущие причины неприверженности (в порядке убывания частоты встречаемости): забывчивость, опасение ПЭ препаратов, полипрагмазия.</li> </ul>



Продолжение таблицы 4

1	2
ЛИС-1; n=272	<p>- Способы повышения приверженности (оригинальный опросник-30): регулярное наблюдение у врача; получение подробной информации о заболевании и его лечении от лечащего врача</p> <p>- Более 70% пациентов знают свой уровень АД, 44,5% больных знают уровень гликемии и только 18% - уровень общего холестерина (Хс общ.). Осведомленные об этих показателях пациенты в среднем в 80% верно оценивают (норма/нет) эти данные</p> <p>Выводы: почти каждый третий пациент до референсного ОИМ не был привержен рекомендованной ФТ по данным оригинального опросника-30, а ведущими причинами неприверженности были забывчивость, опасение ПЭ препаратов, полипрагмазия. По результатам ММАС-4 более половины больных (54%) нарушали ВР в отношении ФТ. Об уровне своего ХС знал только каждый пятый пациент, перенесший ОИМ.</p>
ЛИС-2, n=379	<p><b>ЛИС-2</b> – Люберецкое исследование смертности-2, ретроспективно-проспективный госпитально-амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК</p> <p><b>Цель</b> – изучение приверженности пациентов, перенесших ОНМК к назначенной ФТ, качества рекомендованного лекарственного лечения, оценка исходов при длительном наблюдении в зависимости от показателей качества и приверженности ФТ</p> <p><b>Задачи:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- определить приверженность больных к врачебным рекомендациям в отношении лекарственной терапии (ММАС-4), а также нелекарственного лечения (оригинальный опросник-30);</li> <li>- выявить наиболее значимые факторы приверженности на разных этапах ФТ: начало лечения, длительная терапия (устойчивость); первичная (полная) неприверженность ПНП - отказ начать принимать препарат; вторичная неприверженность (ВНП) - прекращение начатого приема НОАК</li> <li>- оценить качество ФТ, назначенной пациентам, перенесшим ОНМК (назначение ЛП по базе данных регистра)</li> <li>- апробировать разработанные показатели: ККФТ и ИРФТ, определить их значения у пациентов, перенесших ОНМК;</li> <li>- оценить исходы у пациентов, перенесших ОНМК, их ассоциацию с показателями ККФТ, ИРФТ.</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
ЛИС-2, n=379	<ul style="list-style-type: none"> <li>- апробировать разработанные показатели: ККФТ и ИРФТ, определить их значения у пациентов, перенесших ОНМК;</li> <li>- оценить исходы у пациентов, перенесших ОНМК, их ассоциацию с показателями ККФТ, ИРФТ.</li> </ul> <p><b>Дизайн</b> – проспективное наблюдательное исследование в рамках регистра ЛИС-2</p> <p><b>Пациенты</b> – 379 пациентов, перенесших ОНМК с госпитализацией в МУЗ «Люберецкая районная больница №2» за период с 01.01.2009 до 31.12.2011 гг., включенных в регистр ЛИС-2: 138 (36,4%) мужчин, медиана возраста пациентов 73 (65;78). Первый период наблюдения (между выпиской пациента из больницы и осмотром, заполнением пациентами опросника) составил (Me(25%;75%) 2,8 (2,1; 3,5) лет. Оценка исходов (компоненты ПККТ: смерть от всех причин, повторный ОНМК, ОИМ, экстренную госпитализацию по поводу ССЗ) выполнялась при ТК через 6,9 (5,8; 7,7) лет наблюдения.</p> <p><b>Результаты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фактическая приверженность (оригинальный опросник-30): привержены - 54,6% больных, не привержены 45,4%</li> <li>- Фактическая приверженность (MMAS-4): привержены 13,2% пациентов; не привержены 86,8%</li> <li>- Основные причины неприверженности (в порядке убывания): забывчивость (каждый третий пациент), опасение ПЭ, нежелание принимать ЛП, полипрагмазия</li> <li>- Статистически значимой ассоциации между приверженностью ФТ и риском неблагоприятных исходов (по результатам MMAS-4 и оригинального опросника-30) не выявлено.</li> <li>- АГТ была назначена 78,1% больных, которым АГТ была необходима, эффективна у 53,4%; статины – 19,0% и у 8,0%, соответственно, ОАК – у 30,8%, варфарин был эффективен у 61,3% больных; сахароснижающая терапия (ССТ) – 63,0% и у 69,6%</li> <li>- В течение 7 лет наблюдения (Me=6,9 лет) осталось в живых только треть больных (300 человек, умерли 543 пациента, а жизненный статус 117 был неизвестен), в 52% случаев не удалось установить причины смерти, треть летальных исходов (33% случаев) была обусловлена сердечно-сосудистыми причинами</li> <li>- ККФТ: только у трети больных, перенесших ОНМК, (35,9%) ККФТ<math>\geq</math> 50% что соответствует удовлетворительному качеству лечения, у двух из каждых трех больных ККФТ&lt;50% - низкое качество ФТ, у трети больных ККФТ=0 – необходимые ЛП не были назначены. Статистически значимой ассоциации ККФТ с риском неблагоприятных исходов не выявлено (p&gt;0,05).</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
ЛИС-2, n=379	<p>- ИРФТ: ИРФТ&lt;50% ассоциировался с повышенным ОР развития компонентов ПККТ: ОР(НР)=1,65 95%ДИ[1,02; 2,67], p=0,043</p> <p><b>Выводы:</b> 1. Выявлено неудовлетворительное качество ФТ, назначаемой пациентам, перенесшим ОНМК: каждому третьему больному ФТ назначена не была. 2. Отмечена высокая смертность: через 7 лет выжил только каждый третий пациент, перенесший ОНМК. 3. Апробированы разработанные интегрированные показатели: ККФТ и ИРФТ. 4. Подтверждено, что только при комплексном (но не раздельном) учете качества ФТ и приверженности к ней (ИРФТ) была выявлена ассоциация с риском развития неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ОНМК: при ИРФТ&lt;50% риск возрастает в 1,7 раза ОР=1,65 95%ДИ[1,02; 2,67], p=0,043.</p>
<b>ПРОФИЛЬ, n=1531</b>	<p><b>ПРОФИЛЬ</b> - проспективный амбулаторный регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, в который включаются пациенты с ССЗ и/или их ФР, наблюдающиеся в данном подразделении</p> <p>4 фрагмента (кросс-секционные исследования, выполненные в рамках регистра):</p> <p><b>Фрагмент 1</b> – кросс-секционное исследование приверженности к статинам у пациентов высокого и очень высокого ССР</p> <p><b>Цель</b> - оценка приверженности к статинам пациентов с высоким и очень высоким ССР в зависимости от регулярности наблюдения у врача</p> <p><b>Задачи</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оценить приверженность к статинам пациентов с высоким и очень высоким ССР в зависимости от регулярности наблюдения у врача по данным ИРК, оригинального опросника-30, ММАС-4</li> <li>- Выявить основные барьеры приверженности к статинам у пациентов исследования (оригинальный опросник-30)</li> <li>- Определить показатели безопасности терапии статинами по данным опроса (оригинальный опросник-30)</li> <li>- Оценить процент достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов исследования и ассоциированные с этим показателем факторы</li> </ul> <p><b>Дизайн</b> - кросс-секционное исследование в рамках амбулаторного регистра</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>ПРОФИЛЬ, n=1531</p>	<p><b>Пациенты:</b> 274 пациента высокого и очень высокого ССР, включенных в амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ, мужчин. Было сформировано 3 группы, в зависимости от регулярности наблюдения у врача: основная группа А – ОГА, n=167 – регулярно наблюдающиеся с частотой 1 и более раз в год, основная группа Б – ОГБ, n=25, - наблюдающиеся периодически, но не реже 1 раза в 2 года, контрольная группа –КГ, n=118 – не наблюдавшиеся или наблюдавшиеся реже, чем 1 раз в 2 года. Приверженность статинам определялась при врачебном опросе (данные ИРК) и анкетировании по оригинальному опроснику-30, включающему MMAS-4.</p> <p><b>Результаты</b></p> <p><u>Приверженность пациентов к лечению статинами</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фактическая приверженность к статинам (оригинальный опросник-30): привержены в ОГА - 76%; в ОГБ – 67 %; в КГ –63% пациентов</li> <li>- Фактическая приверженность (MMAS-4): ОГА -34%; ОГБ – 29%; КГ – 25%</li> <li>- Ведущей причиной неприверженности в КГ было опасение или развившиеся ПЭ статинов, в ОГА и ОГБ – забывчивость (оригинальный опросник-30)</li> </ul> <p>Приверженность пациентов к приему статинов (оригинальный опросник-30) ассоциирована со следующими факторами:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Наличие ИБС ОШ=4,4 95%ДИ [2,2; 8,7], p=0,0001;</li> <li>- Перенесенныйц ОИМ в анамнезе ОШ=4,8 95%ДИ [1,8; 13,3], p=0,002;</li> <li>- Операций реваскуляризации миокарда (АКШ и ЧКВ) в анамнезе ОШ=5,2 95%ДИ [2,1; 13,0], p=0,0001;</li> <li>- Возраст старше 70 лет ОШ=0,43 95%ДИ [0,22; 0,82], p=0,015</li> <li>- Регулярное наблюдение у врача (ОГА по сравнению с ОГБ, КГ): ОШ=1,72 95%ДИ [1,02; 3,03], p=0,05</li> <li>- Регулярное наблюдение у врача повышает информированность больных о необходимости лечения статинами: ОШ=6,3 95%ДИ [3,4; 11,9], p&lt;0,0001 (ОГА по сравнению с ОГБ, КГ)</li> </ul> <p><u>Качество терапии статинами</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Назначение статинов в условиях реальной клинической практики (РКП) (по данным ИРК): ОГА -70,7%; ОГБ – 50,2%; КГ – 25,6%</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>ПРОФИЛЬ, n=1531</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Даже в ОГА целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут только у каждого четвертого больного (у 26,3% человек) принимавших статины, и только у каждого шестого пациента высокого ССР (в 17% случаев). В ОГБ целевой уровень ХС ЛПНП достигли только 8,4% больных, в КГ целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был ни у кого.</li> <li>- С достижением целевого уровня ХС ЛПНП были ассоциированы следующие факторы:</li> <li>- Применение розувастатина: ОШ=5,2 95%ДИ [2,2; 12,6], p=0,0003;</li> <li>- Применение референсных препаратов, а не дженериков: ОШ=3,1 95%ДИ [1,2; 8,3], p=0,037;</li> <li>- Использование низких доз статинов: ОШ=0,24 95%ДИ [0,10; 0,61], p=0,004</li> </ul> <p><b>Выводы по Фрагменту 1:</b> 1. Приверженность к статинам, определяемая по оригинальному опроснику-30 и при врачебном опросе оказалась выше, чем общая приверженность по результатам MMAS-4, согласно которым только каждый третий пациент основных групп (ОГА и ОГБ) и каждый четвертый больной КГ оказался привержен лечению. 2. Повышению приверженности (оригинальный опросник-30) к статинам в 1,7-5,2 раза способствует регулярное наблюдение у врача, наличие ИБС, перенесенного ОИМ и операций реваскуляризации миокарда в анамнезе. Пожилые пациенты хуже привержены терапии статинами. 3. Целевой уровень ХС ЛПНП достигается крайне редко, особенно у больных очень высокого ССР и у ненаблюдавшихся пациентов (у последних целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был ни у одного человека). 4. Применение розувастатина, а также референсных (оригинальных, недженерических) статинов ассоциировано с более частым достижением целевого уровня ХС ЛПНП.</p> <p><b>Фрагмент 2</b> – кросс-секционное исследование приверженности к ВР пациентов с хронической ИБС</p> <p><b>Цель-</b> оценка приверженности и факторов неприверженности у пациентов с хронической ИБС (ХИБС) к выполнению ВР в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ</p> <p><b>Задачи</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оценить приверженность к фармакотерапии ХИБС у пациентов амбулаторного регистра</li> <li>- Выявить основные барьеры приверженности к фармакотерапии ХИБС у пациентов амбулаторного регистра (оригинальный опросник-30)</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>ПРОФИЛЬ, n=1531</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Оценить процент достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов исследования и ассоциированные с этим показателем факторы</li> </ul> <p><b>Дизайн:</b> кросс-секционное исследование в рамках амбулаторного регистра. Приверженность к лечению определялась при врачебном опросе (данные вносились в ИРК регистра) и анкетировании (оригинальный опросник-30, ММАС-4).</p> <p><b>Пациенты:</b> из 688 пациентов амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, пришедших на первичный визит в научное подразделение исследовательского центра в период с 1 января 2014 года по 31 августа 2015 г., анкеты заполнили 479 больных (70,1%). У 250 из ответивших была диагностирована ХИБС: у 65 женщин (26%) и 175 мужчин (74%) Средний возраст пациентов с ХИБС составил 63,6+12,5 лет. 229 пациентов без ХИБС составили контрольную группу.</p> <p><b>Результаты</b></p> <p><u>Приверженность к терапии ХИБС (n=250)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фактическая приверженность (врачебный опрос): привержены 89,2%, не привержены 10,8%.</li> <li>- Фактическая приверженность (оригинальный опросник-30) привержены 81,1%; не привержены 20,6%;</li> <li>- Фактическая приверженность, общая (ММАС-4) привержены 71,2%; не привержены 28,8%</li> </ul> <p>Факторы, ассоциируемые с приверженностью к терапии (оригинальный опросник-30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Стенокардия напряжения ОШ=2,9 95%ДИ [1,4; 6,0], p=0,006;</li> <li>- Регулярное наблюдение у врача ОШ=5,1 95%ДИ [1,3; 19,9], p=0,019;</li> <li>- Наличие у больного ученой степени ОШ=6,3 95%ДИ [1,9; 21,0], p=0,003</li> <li>- наличие ХИБС (сравнение с группой больных без этого диагноза): ОШ=1,5 95%ДИ [1,0; 2,4], p=0,06</li> </ul> <p><b>Выводы по Фрагменту 2:</b> 1. Симптомное течение ХИБС (стенокардия напряжения), регулярное наблюдение у врача и наличие ученой степени у пациентов с ХИБС повышают их приверженность к выполнению врачебных рекомендаций. 2. Наличие ХИБС является самостоятельным фактором, ассоциированным с 1,5-кратным повышением шанса приверженности больного к лечению.</p> <p><b>Фрагмент 3</b> – кросс-секционное исследование параметров безопасности ФТ у пациентов регистра Цель- оценить показатели безопасности ФТ у больных ССЗ и их ФР по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (n=1531)</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>ПРОФИЛЬ, n=1531</p>	<p><b>Задачи</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оценить НЯ фармакотерапии у пациентов амбулаторного регистра (врачебный опрос, ИРК)</li> <li>- Выявить основные барьеры приверженности к ФТ у пациентов амбулаторного регистра (оригинальный опросник-30)</li> <li>- Определить основные группы ЛП, вызывающих НЯ при лечении пациентов с ССЗ и их ФР</li> <li>- Определить факторы, ассоциированные с развитием НЯ у пациентов регистра</li> </ul> <p><b>Дизайн</b> - кросс-секционное исследование в рамках амбулаторного регистра</p> <p><b>Пациенты:</b> за период с января 2011 года по август (включительно) 2015 года в амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ был включен 1531 первичный пациент. Средний возраст пациентов составил 63 (54;71) года. В рамках регистра были использованы ИРК больных, проведено анкетирование пациентов, на основании этих сведений создана база данных. Выполнен анализ ретроспективных данных регистра. Приверженность к лечению определялась при врачебном опросе (данные вводились в ИРК регистра ПРОФИЛЬ) и анкетировании по оригинальному опроснику-30 и MMAS-4.</p> <p><b>Результаты</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У 14,6% больных в анамнезе имелись НЯ лекарственной терапии</li> <li>- Наиболее часто НЯ вызывали иАПФ и аспирин (по 15%)</li> <li>- В структуре НЯ преобладали аллергические реакции (18,2%) и патологические симптомы со стороны ЖКТ (14,8%)</li> </ul> <p>С наличием НЯ фармакотерапии у пациентов с ССЗ и их ФР ассоциировались:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- прием более 6 ЛП: ОШ=1,7 95%ДИ [1,1; 2,5], p=0,018;</li> <li>- наличие ИБС: ОШ=1,4 95%ДИ [1,1; 1,9], p=0,016;</li> <li>- наличие ХСН: ОШ=2,1 95%ДИ [1,6; 2,8], p&lt;0,0001</li> </ul> <p><b>Выводы по Фрагменту 3:</b> НЯ были зарегистрированы у каждого седьмого пациента исследования. Факторами, вероятно, способствующими развитию НЯ фармакотерапии у больных ССЗ и с ФР ССЗ, являются наличие у пациента ИБС или ХСН, и полипрагмазия, часто сопутствующая этим ССЗ. Наиболее частыми кардиологическими ЛП, провоцирующими развитие НЯ, являются ингибиторы АПФ и аспирин.</p>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>ПРОФИЛЬ, n=1531</p>	<p><b>Фрагмент 4</b> – кросс-секционное исследование по оценке аспектов приверженности и безопасности ФТ в рамках амбулаторного регистра</p> <p><b>Цель</b> - изучить аспекты безопасности и приверженности ФТ у пациентов с хроническими ССЗ и факторами риска ССЗ (в рамках амбулаторного регистра), взаимосвязь и взаимовлияние этих аспектов.</p> <p><b>Задачи</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- оценить информированности больных о побочных эффектах (ПЭ) принимаемых ЛП, особенностях ознакомления пациентов с инструкцией к ЛП, сбору сведений о зарегистрированных НЯ лекарственной терапии</li> <li>- оценить приверженность к лечению (потенциальную, фактическую, общую)</li> <li>- выявить основные барьеры приверженности к фармакотерапии (оригинальный опросник-30)</li> <li>- оценить взаимосвязь между показателями приверженности и безопасности</li> </ul> <p><b>Дизайн</b> - кросс-секционное исследование в рамках амбулаторного регистра</p> <p><b>Пациенты:</b> был использован метод регистра, дополненный анкетированием: опросники по оценке приверженности (оригинальному опросник-30 и MMAS-8), опросник по оценке безопасности. Анкетирование проводилось в период с 1 сентября 2017 года по 31 мая 2018 года. Из 177 пациентов заполнили анкеты 167 человек, к анализу были пригодны 162 анкеты, которые заполнили 80 женщин и 82 мужчины. Средний возраст пациентов составил <math>67,2 \pm 11,1</math> лет. На все вопросы теста MMAS-8 ответили 130 человек.</p> <p><b>Результаты</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фактическая приверженность (оригинальный опросник-30): привержены 72% больных, не привержены 28% пациентов</li> <li>- Фактическая приверженность (MMAS-8): привержены 53% больных, не привержены 47% пациентов</li> <li>- Сведения о наличии НЯ в анамнезе были у 28,4% больных</li> <li>- отсутствие НЯ ассоциировано с 5-кратным повышением шанса пациента быть приверженным: ОШ=5,2 95%ДИ [1,2; 22,9], p=0,028;</li> <li>- неприверженность и склонность к самолечению в 3 раза повышают шанс НЯ: ОШ=3,3 95%ДИ [1,5; 7,1], p=0,003</li> </ul>



Продолжение таблицы 4

1	2
ПРОФИЛЬ, n=1531	<b>Выводы по Фрагменту 4:</b> обнаруженная взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности и приверженности ФТ позволяют определить наиболее перспективные направления (оптимизация отношений «врач-пациент», повышение информированности больных, рациональное использование ЛП и т.д.) в расторжении «порочного круга» выявленных взаимосвязей.
<b>Опрос врачей терапевтических специальностей, n=281</b>	<p><b>Цель-</b> оценить информированность врачей по основным положениям КР в области кардиологии (оценка ССР, выбор ЛП, безопасность ФТ и т.д.) и применение этих знаний на практике (n=281)</p> <p><b>Задачи</b> Оценить а) информированность врачей по вопросам клинической фармакологии ЛП, применяемых в кардиологии, б) основных положений КР по профилактике и лечению ССЗ, в) умение применять эти знания в конкретной клинической ситуации в условиях РКП с помощью оригинального опросника (письменного и интерактивного вариантов)</p> <p><b>Дизайн</b> - кросс-секционное исследование (письменный и интерактивный опрос врачей)</p> <p><b>Результаты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Около 60% врачей уверены в высокой эффективности ФТ, соответствующей КР</li> <li>- Большинство врачей (75,2%) верно определили факторы ССР, 55% правильно оценили ССР по заданным параметрам</li> <li>- Около половины (56,7%) врачей знают целевые уровни АД и HbA1c у больных СД</li> <li>- Менее половины врачей (43,6%) считают необходимым назначить статины больному очень высокого ССР</li> <li>- Половина (49%) участников опроса правильно определили препараты, влияющие на прогноз при ХИБС</li> <li>- Оптимальный ЛП в конкретной клинической ситуации верно выбирали в среднем 30% врачей</li> <li>- Основные эффекты ЛП правильно определяли до 90% врачей, дополнительные эффекты препаратов – только 13% участников опроса</li> <li>- Только 39% врачей считают возможным достижение целевого уровня ХС ЛПНП</li> <li>- Ведущей причиной неудовлетворительной приверженности больных к статинам врачи считают высокую стоимость препаратов и плохую информированность пациентов о необходимости данного лечения</li> <li>- Ведущими причинами неприверженности к ФТ при ХИБС (опрос врачей) являются полипрагмазия и опасение ПЭ препаратов</li> </ul>

Продолжение таблицы 4

1	2
<p>Опрос врачей терапевтических специальностей, n=281</p>	<p>- Типичные ПЭ статинов, АК, ББ верно определили 33%, 38% и 66% врачей, соответственно                      - О правилах репортирования ПЭ осведомлен только каждый пятый врач (19,8%)                      - Каждый пятый врач (22%) не знал противопоказаний к назначению ЛП и рекомендовал иАПФ беременным                      - В целом, только половина врачей (51,2%) верно оценивали эффективность и безопасность ЛП, и только треть (35,2%) принимали правильное решение по ФТ в смоделированных клинических ситуациях</p> <p>Выводы: отмечены удовлетворительные знания врачей в отношении факторов ССР и основных эффектов ЛП. В то же время только половина врачей правильно определили ССР, целевые значения АД и HbA1c у больных СД, параметры эффективности и безопасности ЛП. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП считает возможным лишь треть опрошенных врачей. Только каждый пятый врач знал основные противопоказания к назначению ЛП и правила репортирования ПЭ.</p>
<p>Примечания - MMAS-4 (-8)(Morisky Medication Adherence Scale) – 4- и 8-вопросные шкалы приверженности Мориски; АГТ – антигипертензивная терапия; А – аторвастатин; АГП – антигипертензивные препараты; АД – артериальное давление; АК – антагонисты кальция; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ББ – бета-адреноблокаторы; ВНП – вторичная неприверженность (прекращение приема ЛП), ВР – врачебные рекомендации; ДА – дезагреганты; 95%ДИ - 95% доверительный интервал; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИРК – индивидуальные регистрационные карты; ИРФТ – индекс рациональной ФТ; КГ – контрольная группа; КДН – короткодействующие нитраты; КЖ – качество жизни; ККФТ – коэффициент качества ФТ; ЛП- лекарственный препарат; МС – метаболический синдром; Н- никорандил; НИ – наблюдательное исследование; НП – неприверженность (неприверженные); НЯ – нежелательное явление; ОАК – оральные антикоагулянты; ОГА – основная группа А; ОГБ – основная группа Б; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; П – приверженность (приверженные); ПККТ – первичная комбинированная конечная точка; ПНП – первичная (полная) неприверженность (отказ начать прием ЛП); ПП – полная приверженность (прием ЛП в соответствии с ВР); ПЭ – побочные эффекты; Р – розувастатин; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; РКП – реальная клиническая практика; СД – сахарный диабет 2 типа; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ССР – сердечно-сосудистый риск; ССТ – сахароснижающая терапия; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ФТ – фармакотерапия; ХИБС – хроническая ИБС; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС общ. – общий холестерин; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧНП – частичная неприверженность (прекращение приема ЛП); ЧП – частичная приверженность (различные нарушения ВР при ФТ); ШП – шкала приверженности</p>	

## Потенциальная и фактическая приверженность

Термины «потенциальной» и «фактической» приверженности были предложены в более ранних работах, вопросы по оценке данных видов приверженности были включены в разработанные оригинальные опросники [23, 33, 62]. На этапе выполнения диссертационного исследования показатели потенциальной и фактической приверженности были подробно изучены у пациентов с различными ССЗ и их факторами риска. Также была определена взаимосвязь между этими видами приверженности и возможность прогнозирования **фактической приверженности** больных к выполнению ВР по предварительному намерению/решению пациента следовать данным ему рекомендациям - **потенциальной приверженности**.

Кроме того, у всех пациентов включенных в работу НИ оценивалась **исходная приверженность** к ВР - приверженность к предшествующей ФТ. Показатели исходной приверженности оценивались на референсном визите (визите включения), во время которого также определялась и потенциальная приверженность к назначенному на данном визите ЛП.

Последняя, модифицированная, версия ШП, позволяющая определять как потенциальную, так и фактическую приверженность к ФТ (или конкретному ЛП), предполагает 4-степенную градацию приверженности/неприверженности: потенциальная или фактическая полная приверженность или неприверженность и частичная приверженность или неприверженность, соответственно (рис.11, стр.93).

При использовании более ранней версии указанной шкалы выполнялось дихотомическое деление на потенциально или фактически приверженных/неприверженных пациентов. Кроме того, в ряде исследований (НИ АНТЕЙ, ПРИОРИТЕТ) приверженность дополнительно оценивалась методом врачебного опроса (прямого вопроса о том, принимал ли пациент рекомендованный ЛП (препараты)).

Так по данным НИ АНТЕЙ на этапе включения в исследование оценивалась **исходная приверженность** больных к приему ОАК, рекомендованным до визита включения (по данным анамнеза), и потенциальная приверженность к приему рекомендованных во время визита включения НОАК, а также барьеры данных видов приверженности.

Согласно результатам анкетирования, рекомендованные ОАК фактически принимали 144 (84,2%) человека из 171, а 27 человек по разным причинам оказались не привержены врачебным рекомендациям (ВР), причем 16 человек изначально отказались от приема ОАК,

а 11 прекратили начатое лечение (9 – по причине побочных эффектов (ПЭ), 2 – из-за высокой цены препарата и отмены другим врачом соответственно). Таким образом, из 171 пациента, которым по данным анкетирования была рекомендована терапия антикоагулянтами, начали прием препаратов 155 (90,6%) больных.

Причины исходной (к визиту включения) неприверженности 27 пациентов к рекомендованному лечению ОАК указаны на рисунке 12.



Рисунок 12 - Причины неприверженности к приему ОАК (исходной) по данным анкетирования во время визита включения

Из 144 пациентов, принимавших ОАК, 136 (94,0%) были строго привержены к выполнению ВР по приему ОАК, 4 пациента иногда забывали принять препарат (частично приверженные) и 4 человека принимали ОАК нерегулярно, самостоятельно меняли дозу, время приема препарата и т.д. методом исключения Вальда.

При построении модели бинарной многофакторной логистической регрессии была продемонстрирована связь исходной приверженности к предшествующему лечению ОАК и наличия по данным анамнеза кровотечений при приеме этих препаратов ( $p < 0,0001$ ). Значимой связи с другими предикторами, включенными в модель, выявлено не было.

Данные по **потенциальной приверженности**, определенной в НИ АНТЕЙ по ШП, представлены на рисунке 13. Согласно ШП 20% пациентов с неклапанной ФП были потенциально не привержены к лечению рекомендованным НОАК.

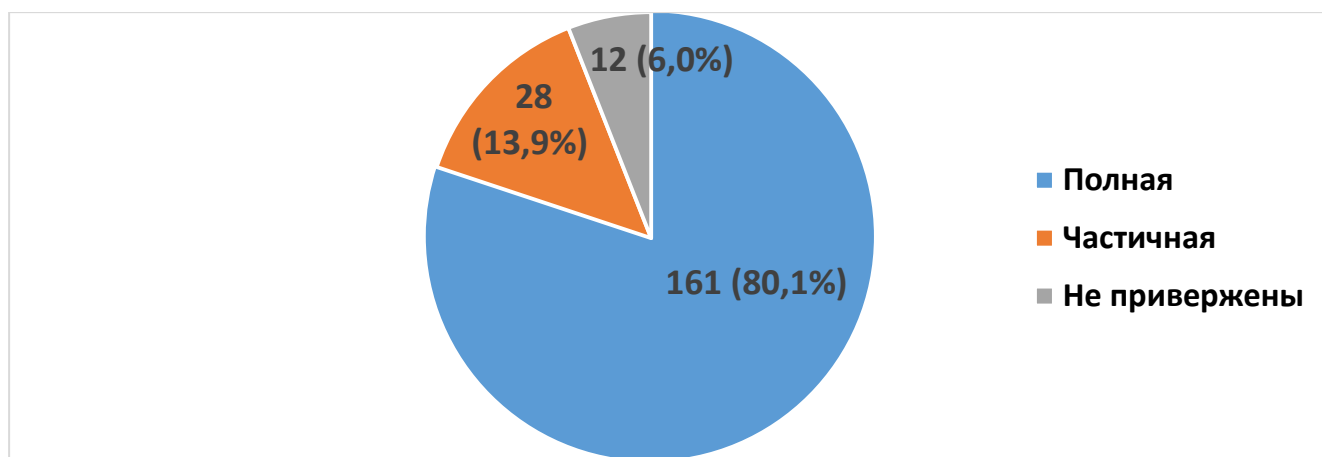


Рисунок 13 - Потенциальная приверженность больных к лечению ОАК (визит включения), n=201

По результатам регрессионного анализа факторами, включенными в модель логистической регрессии, повышающими шанс потенциальной приверженности пациента были наличие ОИМ в анамнезе ( $p=0,01$ ), меньшее число баллов по шкале HASBLED ( $p=0,09$ ): 1(1;2) у приверженных vs 2(1;3) – у неприверженных пациентов.

При сопоставлении исходной приверженности к предшествующему лечению ОАК (по данным анамнеза) и потенциальной приверженности (определенной во время V0) были выявлены следующие закономерности:

исходно приверженные к лечению ОАК пациенты значимо чаще оказывались и потенциально привержены рекомендуемому во время V0 лечению НОАК, по сравнению с пациентами остальных подгрупп: не получавших рекомендации по лечению ОАК, не приверженных (не начинавших прием рекомендованных ОАК) или частично приверженных к терапии ОАК (прекративших прием ОАК) ( $p<0,0001$ ).

Пациенты, которые ранее не принимали ОАК (из-за отсутствия соответствующих ВР), значимо чаще ( $p<0,0001$ ), чем пациенты других подгрупп, давали ответ, что скорее начнут прием назначенного препарата (потенциально частично приверженные).

Пациенты, неприверженные (полностью или частично) к предшествующему лечению значимо чаще были потенциально неприверженными по сравнению с больными, которые соблюдали ВР ( $p<0,0001$ ) (рисунок 14).

Таким образом, потенциальная приверженность, в целом, отражает поведенческую реакцию человека в отношении соблюдения ВР.



Рисунок 14 - Исходная приверженность пациентов к приему ОАК и потенциальная приверженность к лечению НОАК (визит включения)

Сведения о потенциальной и фактической приверженности, которые были определены в НИ и кросс-секционных исследованиях, включенных в диссертационную работу, приведены в сводной таблице 5.

Полученные данные свидетельствуют о крайней неоднородности и расхождении результатов различных косвенных методов диагностики приверженности: врачебного опроса, данных индивидуальных регистрационных карт (ИРК), анкетирования с помощью опросников для пациентов (таблица 5).

Таблица 5 - Результаты оценки приверженности (по полноте выполнения ВР) в НИ и кросс-секционных исследованиях (по данным регистров), включенных в работу

Виды приверженности/неприверженности, % больных в каждой определяемой категории приверженности	Потенциальная прив-ть (ШП) привержен/не привержен	Потенциальная прив-ть (ШП, 4 степени) ПП/ЧП/ПНП/ПНП или 3 степени (ЧНП и ПНП объедин.)	Потенц прив-ть врачевн. опрос (дихотом.) ПП/ПНП	Факт. прив-ть (ШП) привержен/не привержен	Фактическая приверженность по ШП, 4 степени: ПП/ЧП/ЧНП/ПНП или 3 степени (ЧНП и ПНП объединены в НП)	Фактическая приверженность Врачебный опрос (дихотом.) привержен/не привержен	Фактическая приверженность ММАС-4 (дихотом.) привержен/не привержен	Фактич. прив-ть ММАС-4 (3 степени) ПП/ЧП/НП	Фактич. прив-ть ММАС-8 (дихотом.) МГП/МГНП	Фактич. прив-ть ММАС-8 (3 степ.) МГПП/МГЧП/МГПНП	Фактич. прив-ть ориг. опросник-30 (дихотом.) П/НП	Оригин. опросник-30 3 степени ПП/ЧНП/ПНП
АНТЕЙ	80%/20%	80%/7,5%/ 6,5%/6, 0%		75,6 %/24, 4%	75,6%/8,2% /8,6%/7,6%					0%/77,8 %/22,3%		
ГРАНАТ-1			100% /0%				69,3%/ 30,7%					
ГРАНАТ-2			100% /0%				65,1%/ 34,9%					59,2%/1 0,2%/30 ,6%
НИКЕЯ			98,6 %/ 1,4%			50,5%/ 49,5%						

Продолжение таблицы 5

Виды приверженности/неприверженности, % больных в каждой определяемой категории приверженности	Потенциальная прив-ть (ШП) привержен/не привержен	Потенциальная прив-ть (ШП, 4 степени) ШП/ЧП/ЧНП/ЛНП или	Потенц прив-ть врачевн. опрос (дихотом.) ШП/ЛНП	Факт. прив-ть (ШП) привержен/не привержен	Фактическая приверженность по ШП, 4 степени: ШП/ЧП/ЧНП/ЛНП или 3 степени (ЧНП и ЛНП объединены в НП)	Фактическая приверженность Врачебный опрос (дихотом.) привержен/не привержен	Фактическая приверженность ММАС-4 (дихотом.) привержен/не привержен	Фактич. прив-ть ММАС-4 (3 степени) ШП/ЧП/ЛНП	Фактич. прив-ть ММАС-8 (дихотом.) МГП/МГНП	Фактич. прив-ть ММАС-8 (3 степ.) МГШП/МГЧП/МГЛНП	Фактич. прив-ть ориг. опросник-30 (дихотом.) П/ЛНП	Оригин. опросник-30 3 степени ШП/ЧНП/ЛНП
ПРИОРИТЕТ	86,8%/13,2%	86,8%/13,2%/0%			88,5%/8,8%/2,7%	88,5%/11,5%	64,4%/35,6%					
ЛИС-1				70,2%/29,80%			46%/54%	13,2%/61,9%/24,9%			70,2%/29,8%	
ЛИС-2					55,0%/38,5%/6,50%			14,5%/18,0%/67,5%				
ПРОФИЛЬ (фрагмент 1)											ОГА 76%/24% ОГБ 67%/33% КГ 34%/66%	



Продолжение таблицы 5

Виды приверженности/неприверженности, % больных в каждой определяемой категории приверженности	Потенциальная прив-ть (ШП) привержен/не привержен	Потенциальная прив-ть (ШП, 4 степени) ПП/ЧП/ЧНП/ПНП или 3 степени (ЧНП и ПНП объедин.)	Потенц прив-ть врачевн. опрос (дыхотом.) ПП/ПНП	Факт. прив-ть (ШП) привержен/не привержен	Фактическая приверженность по ШП, 4 степени: ПП/ЧП/ЧНП/ПНП или 3 степени (ЧНП и ПНП объедин.)	Фактическая приверженность Врачебный опрос (дыхотом.) привержен/не привержен	Фактическая приверженность ММАС-4 (дыхотом.) привержен/не привержен	Фактич. прив-ть ММАС-4 (3 степени) ПП/ЧП/НП	Фактич. прив-ть ММАС-8 (дыхотом.) МГП/МГНП	Фактич. прив-ть ММАС-8 (3 степ.) МГПП/МГЧП/МГПНП	Фактич. прив-ть ориг. опросник-30 (дыхотом.) П/НП	Оригин. опросник-30 3 степени ПП/ЧНП/ПНП
ПРОФИЛЬ (фрагмент 2)											81,1%/19,9%	
ПРОФИЛЬ (фрагмент 4)									53%/47%		72%/28%	
Примечание - ШП – шкала приверженности; ПП- полностью привержены; ЧП – частично привержены; ЧНП – частично не привержены; ПНП – полностью не привержены; П – привержены; НП – не привержены; ОГА – общая группа А (регулярно наблюдающиеся пациенты); ОГБ - общая группа Б (нерегулярно наблюдающиеся пациенты); КГ – контрольная группа (ненаблюдающиеся пациенты)												

Так, принимая во внимание результаты врачебного опроса в НИ ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2 и НИКЕЯ, согласно которым потенциальная приверженность пациентов составила 98-100%, данный метод не может быть рекомендован для оценки этого вида приверженности в связи со значительным завышением показателей. Более точную информацию позволяют получить опросники, например, ШП. В НИ АНТЕЙ и кросс-секционном исследовании в рамках регистра ПРОФИЛЬ (см. таблицу 5 на стр. 136-137) по данным ШП каждый пятый пациент (20%) с неклапанной фибрилляцией предсердий (АНТЕЙ) и каждый четвертый больной с ХИБС (26,6%) (фрагмент 2 регистра ПРОФИЛЬ) оказались потенциально не привержены к рекомендованному им лекарственному лечению.

**Фактическая приверженность** – показатель, наиболее часто оцениваемый в исследовательских работах, отражающий информацию о фактическом приеме пациентом назначенных ЛП.

По результатам НИ АНТЕЙ наличие предшествующего опыта лечения таким препаратом было положительно связано как с потенциальной, так и с фактической приверженностью к рекомендованному ЛС: вероятность оказаться приверженными к рекомендованному лечению НОАК была почти 11-кратно выше у пациентов, которые ранее уже принимали эти препараты: ОШ=10,9; ДИ [4,8; 24,6];  $p < 0,0001$  по сравнению с больными, принимавшими ранее варфарин или не принимавшими ОАК.

Этот же фактор был значимым и в уравнении логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной фигурировала приверженность к НОАК (на этапе полугодового наблюдения). В модель, построенную методом исключения Вальда, изначально были включены факторы пола, возраста, опыт лечения ОАК (анамнез), наличие вредных привычек, наиболее значимых ССЗ и СД, симптомность, длительность течения ФП. По данным регрессионного анализа приверженность к НОАК ассоциировалась со следующими факторами:

- фактор наличия симптомов ФП повышает вероятность приверженности к рекомендованному лечению в 2,9 раза – ОШ=2,9 ДИ [0,9; 6,7],  $p=0,07$ ;
- фактор курения снижает приверженность к приему НОАК приблизительно на 30%: ОШ=0,3 ДИ [0,1; 0,9],  $p=0,03$ ;
- фактор предшествующего лечения НОАК (вариант №1 назначения НОАК в исследовании АНТЕЙ) ( $p < 0,0001$ ) повышает приверженность к лечению этими препаратами в 5,7 раз – ОШ=5,7 ДИ [2,0; 16,3],  $p=0,001$ .

Общая предсказательная ценность модели логистической регрессии составила 85,7%,  $p$  для константы=0,007.

Вариант назначения НОАК сохранял статистически значимую связь с фактической приверженностью лечению и на этапе годовичного наблюдения: предшествующий опыт приема НОАК (вариант назначения №1) повышает шанс приверженности пациента к приему НОАК в 5,6 раза по сравнению с отсутствием такого опыта (вариант назначения №3) – ОШ=5,6 ДИ [1,7; 18,9],  $p=0,006$ . Тем не менее, из уравнения логистической регрессии, включающей факторы, ассоциированные с устойчивостью (фактическая приверженность пациентов при наблюдении в течение 1 года) к приему НОАК данный фактор был исключен, как незначимый.

В НИ «НИКЕЯ» было выявлено значительно различие между потенциальной (намерение принимать препарат с антиангинальным и антиишемическим действием - никорандил) и фактической приверженностью к этому лечению: потенциально приверженными были 582 из 590 (98,6%) пациентов со стабильной стенокардией напряжения, фактически – только 327 из 552 (59,2%) человек на этапе 3-месячного наблюдения, и 242 (50,5%) из 479 больных к окончанию почти 2-летнего наблюдения (медиана продолжительности наблюдения составила 21 (20;23) месяц).

По результатам НИ ПРИОРИТЕТ потенциальная и фактическая приверженность, оцениваемые при помощи ШП, практически совпали, составив более 85%. Валидизированный тест ММАС-4 показал, что пациенты соблюдали ВР в 64,4% случаев (таблица 5, см. стр136-137).

Анализ полученных сведений о потенциальной и фактической приверженности пациентов с различными ССЗ и их ФР позволяет сделать несколько выводов:

- *Косвенные методы диагностики приверженности могут давать различные результаты, особенно при определении разных видов данного аспекта (потенциальной, фактической, общей, к конкретным ЛП и т.д.).*
- *Врачебный опрос завышает данные о потенциальной приверженности пациентов к назначаемому медикаментозному лечению. Для этой цели предпочтительней использовать оригинальные опросники, включающие вопросы о потенциальной приверженности, для больных, например, ШП*
- *Валидизированные шкалы Мориски (ММАС-4 и ММАС-8) практически не диагностируют полную фактическую приверженность к лечению в связи с*

завышенной, согласно ключу данных шкал, жесткостью критериев ее определения.

- *Полная фактическая приверженность по оригинальному опроснику – ШП, как правило, соответствует частичной приверженности, диагностированной по шкалам Мориски (MMAS-4 и MMAS-8), и согласуется с результатами врачебного опроса.*
- *Шкалы Мориски более точно диагностируют общую приверженность к ФТ, но не приверженность к конкретному ЛП, что подтверждают полученные нами результаты.*

Основываясь на полученных результатах, для оценки потенциальной и фактической приверженности к конкретному ЛП, полной и неполной фактической приверженности рекомендуется использовать ШП, для оценки общей приверженности – шкалы Мориски с дихотомической (менее строгой, исключающей полную приверженность, 0 баллов по авторскому ключу) градацией ответов. Метод врачебного опроса следует использовать, как дополнительный и контролирующий к другим косвенным методам диагностики аспекта приверженности.

### **Приверженность по полноте соблюдения врачебных рекомендаций**

В приведенной сводной таблице 12 отражена информация о полноте соблюдения ВР. Именно данный вид приверженности наиболее соответствует определению, данному приверженности в докладе ВОЗ 2003 года: «Приверженность – это степень соответствия поведения пациента врачебным рекомендациям» [271]. Согласно ключу разработанного опросника - ШП, при строгом соблюдении пациентом всех ВР в отношении приема ЛП, приверженность расценивается, как полная. Наличие пропусков в приеме ЛП по причине забывчивости, расценивается как частичная приверженность. Это вид *непреднамеренного* нарушения приверженности является легко корригируемым с помощью различных методов напоминания больному о необходимости приема препарата (таблетницы со звуковым сигналом, оповещения по смс или с помощью системы телефонного автообзвона пациентов и др.). Самостоятельное изменение режима приема препарата пациентом (пропуски, изменение дозы, кратности приема и т.д.) также относится к частичной приверженности, однако к другому ее виду - намеренному нарушению ВР. Прекращение приема ЛП (причины которого могут разные) оценивается, как частичная неприверженность. Отказ начать прием рекомендованного ЛП является самым тяжелым нарушением приверженности

– полная неприверженность. Она же получила название «первичной неприверженности», в отличие от «вторичной», объединяющей все (намеренные и ненамеренные) нарушения приверженности к приему препарата после начала его приема.

В НИ АНТЕЙ по результатам ШП 80% пациентов были потенциально и фактически привержены к лечению ОАК (таблица 5, стр.122-124). Процент случаев частично приверженных, частично и полностью неприверженных был приблизительно равным и в среднем составил 8%.

По результатам НИ ПРИОРИТЕТ был выявлен низкий процент случаев полной неприверженности (2,7%), а доля случаев частичного нарушения ВР была сопоставима с показателями, полученными в НИ АНТЕЙ = 8,8%.

### **Первичная и вторичная неприверженность**

Наиболее уязвимой в отношении приверженности является фаза начала приема нового препарата. Отказ больного начать прием рекомендованного препарата, согласно ШП, расценивается как первичная или полная неприверженность, в отличие от нарушений приверженности на других этапах ФТ, после начала приема ЛП – вторичной неприверженности. Вопросы первичной (полной) неприверженности подробно изучались в НИ «АНТЕЙ» у больных ФП, имевших показания к приему НОАК. Факторы, наличие которых ассоциировалось с первичной неприверженностью к НОАК у пациентов данной программы, приведены в таблице 6.

При построении модели логистической регрессии по методу исключения Вальда в качестве зависимой переменной была введена бинарная переменная первичной неприверженности: начало терапии или отказ начать терапию рекомендованным препаратом. В качестве независимых предикторов фигурировали переменные возраста, пола, основные социально-демографические показатели, сведения о курении, употреблении алкоголя, наличии ССЗ и СД, любых НЯ фармакотерапии в анамнезе. Было выявлено, что значимыми факторами, ассоциированными с четырех-пятикратным повышением шансов первичной неприверженности и отказа пациента от лечения, являются полная занятость на работе (ОШ=5,2; 95%ДИ [1,5; 18,1],  $p=0,009$ ), статус «бывшего курильщика» (ОШ=5,1; 95%ДИ [1,5; 17,0],  $p=0,008$ ), наличие любых НЯ фармакотерапии в анамнезе (ОШ=4,0; 95%ДИ [1,01; 16,0],  $p=0,048$ ).

Таблица 6 - Факторы, ассоциированные с первичной неприверженностью к НОАК

Фактор	ОШ	95%ДИ	p
Наличие АГ	0,18	[0,04; 0,77]	0,038
Идиопатическая ФП	7,00	[1,17; 41,85]	0,07
Прием дезагрегантов	7,80	[2,13; 28,69]	0,0006
Злоупотребление алкоголем (шкала HAS-BLED)	9,68	[1,44; 28,69]	0,046

Примечание - АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; HAS-BLED - шкала оценки риска кровотечений; ОШ – отношение шансов; 95%ДИ - 95% доверительный интервал; p – статистическая значимость

Независимые предикторы в модели логистической регрессии: возраст, пол, статус работающего/неработающего/пенсионера, сведения о курении, употреблении алкоголя, наличии ССЗ и СД, форма ФП, прием дезагрегантов, наличие любых НЯ фармакотерапии, наличие кровотечений при приеме ОАК, дезагрегантов. Использован пошаговый метод исключения Вальда.

Все причины первичной неприверженности к НОАК (ОАК), указанные самими пациентами в опроснике - ШП, были связаны с факторами ФТ (рисунок 15).

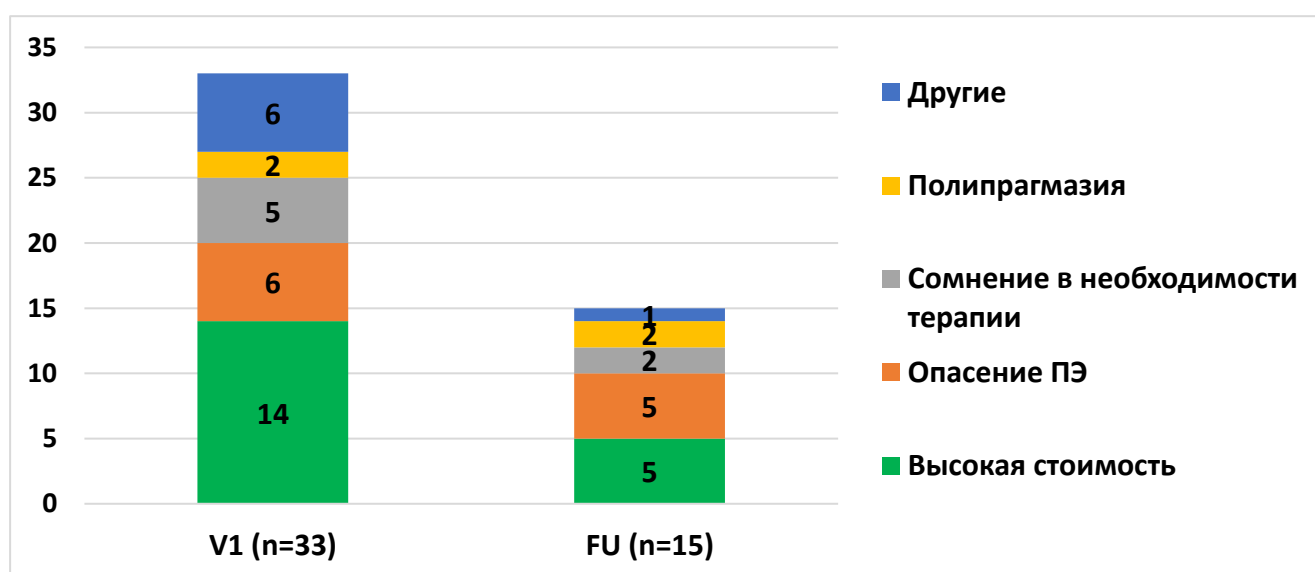


Рисунок 15 - Причины первичной неприверженности через 6 месяцев и 1 год наблюдения (по результатам НИ АНТЕЙ)

Тем не менее, необходимо отметить, что повторная беседа с пациентами на этапе полугодового визита в НИ АНТЕЙ, выполненная на основании разработанного инструктажа для врачей (Приложение 9), привела к двукратному уменьшению количества первично неприверженных пациентов.

Наиболее высокие показатели ПНП были выявлены в НИ НИКЕЯ, где через 1 месяц после включения в исследование, рекомендованный ЛП отказался принимать каждый четвертый пациент (25,4%).

Кроме того, результаты НИ НИКЕЯ подтвердили факт того, что в разные фазы (этапы) приверженности оказываются значимыми различные факторы. При этом ряд факторов может утрачивать свою значимость, другие – приобретать ее, некоторые факторы значимо связаны с приверженностью на протяжении всего времени лечения (динамика значимости факторов). Ведущей причиной неприверженности к началу терапии была полипрагмазия, которая сохраняла свою значимость во влиянии на приверженность и на более поздних этапах наблюдения. Опасение развития ПЭ, как одна из главных причин отказа начать ФТ (ПНП) на более поздних этапах наблюдения сменилось на действительно возникшие ПЭ лекарственного препарата, как причина прекращения начатого лечения (ВНП). При этом стоит отметить, что данный фактор теряет свою значимость при продолжительном лечении. При продолжительном лечении все большее значение приобретают факторы отсутствия или низкой эффективности лечения, высокой стоимости и отмены ЛП другим врачом (рисунок 16).

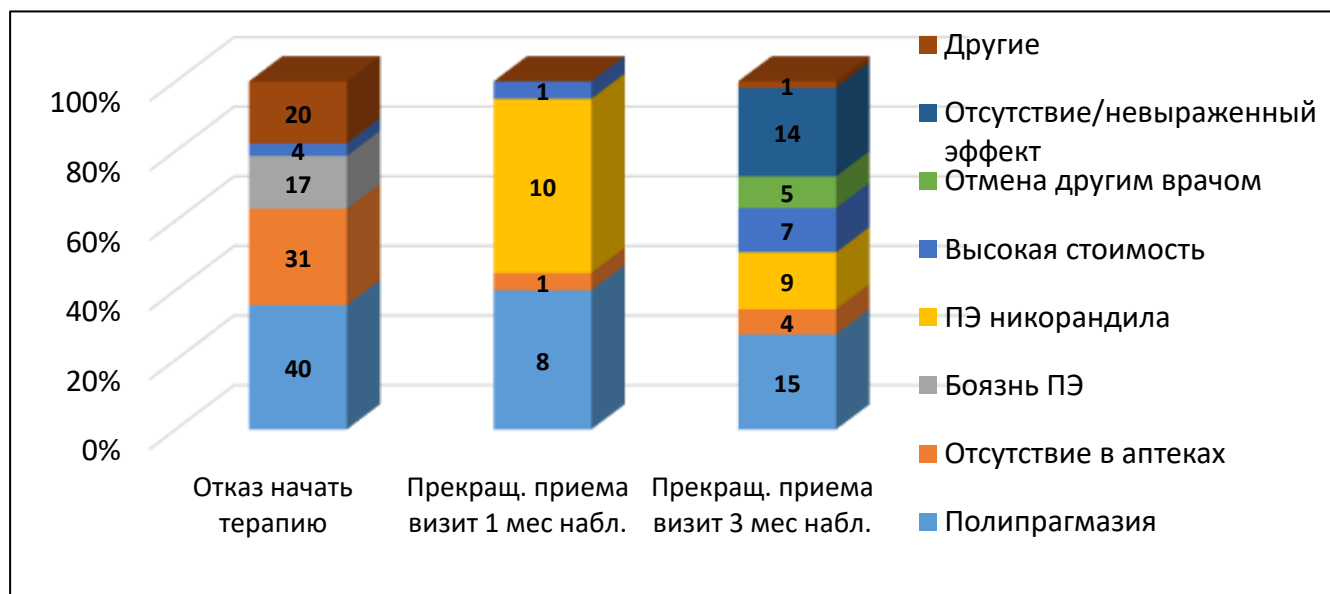


Рисунок 16 - Причины первичной и вторичной неприверженности по результатам НИ НИКЕЯ

Ведущие причины ПНП и ВНП (отказ начать и продолжить начатую ФТ, соответственно), отмеченные пациентами НИ, включенными в диссертационную работу, приведены в таблице 7.

Обращает на себя внимание факт, что в отношении ВНП к статинам, в отличие от ЛП других классов, чаще играло роль не развитие ПЭ этих ЛП, а только опасение их возникновения (НИ ПРИОРИТЕТ; фрагмент 1 регистра ПРОФИЛЬ). Дополнительный анализ наиболее частых барьеров приверженности на этапах начала терапии и длительного лечения показал, что опасение ПЭ лекарств, как причины прекращения приема рекомендованной ФТ, характерно для кросс-секционных исследований, выполненных в рамках регистров, где оценивалась общая приверженность к предшествующей ФТ. Наиболее вероятным объяснением этого факта является недостаточная информированность пациентов об особенностях проводимой им лекарственной терапии, в целом, и о параметрах эффективности и безопасности ее отдельных компонентов (ЛП), в частности, в условиях РКП (регистры). В то же время, участие в НИ с оценкой приверженности к конкретному препарату, вероятно обеспечивает лучшую информированность больных о назначаемом лечении, в том числе, и о его безопасности.

Таблица 7 - Причины первичной и вторичной неприверженности (в порядке частоты встречаемости ответов) по результатам письменного и устного опросов пациентов с ССЗ

НИ (исследуемый ЛП)	Причины первичной неприверженности (отказ начать прием ЛП) (% от всех ответов о причинах неприверженности)	Причины вторичной непри- верженности (прекращение приема ЛП) (% от всех ответов о причинах неприверженности)
1	2	3
АНТЕЙ (НОАК/ОАК)	Высокая стоимость ЛП (39,6%), опасение ПЭ препаратов (22,9%), сомнения в необходи- мости ЛП (14,6%)	ПЭ препаратов (кровотечения) (48%), отмена другим врачом (28%), высокая стоимость (12%)
ГРАНАТ-1 (фикс.комб. рами- прил/амлодипин)	Высокая стоимость (57,1%), сомнения в необходимости данного ЛП (42,9%)	Высокая стоимость (50%), ПЭ препаратов (отеки ног) (25%), сомнения в необходимости ЛП (16,7%)
ГРАНАТ-2 (фикс.комб. рами- прил/амлодипин)	Высокая стоимость (25%), со- мнения в необходимости дан- ного ЛП (25%)	Высокая стоимость (44,4%), сомнения в необходимости ЛП (33,3%), ПЭ препаратов (кашель) (22,2%)



Продолжение таблицы 7

1	2	3
НИКЕЯ (никорандил)	Полипрагмазия (41,8%), отсутствие ЛП в аптеках (35,1%), опасение ПЭ препаратов (18%), высокая стоимость ЛП (5,3%)	ПЭ никорандила (28,9%), полипрагмазия (28,9%), отсутствие эффекта (17,8%), отсутствие в аптеках (10%), высокая стоимость (8,9%), отмена другим врачом (5,6%)
ПРИОРИТЕТ (аторвастатин/розувастатин)	Отсутствие ЛП в аптеках (58,3%), полипрагмазия (16,7%)	Опасение ПЭ статинов (34,6%), сомнения в необходимости ЛП (23,1%), полипрагмазия (11,5%), отмена другим врачом (11,5%), высокая стоимость (7,7%), НЯ (3,8%)
ЛИС-1 (ФТ хронической ИБС)	Не оценивали	Опасение ПЭ ЛП (32,2%), полипрагмазия (27,1%), нежелание принимать ЛП длительно (15,3%), высокая стоимость ЛП (13,6%), отсутствие эффекта (6,8%)
ЛИС-2 (ФТ после перенесенного ОНМК)	Не оценивали	Опасение ПЭ ЛП (29,2%), нежелание принимать ЛП длительно (29,2%), полипрагмазия (16,9%), высокая стоимость ЛП (9%), отсутствие эффекта (9%)
ПРОФИЛЬ, фрагмент 1 (статины у больных ССЗ и/или их ФР)	Не оценивали	Опасение ПЭ статинов (51,8%), сомнения в необходимости статинов (17,9%), высокая стоимость (14,3%)
ПРОФИЛЬ, фрагмент 4 (ФТ пациентов с ССЗ и их ФР)	Не оценивали	ПЭ ЛП (40,4%), полипрагмазия, отсутствие эффекта (19,2%), нежелание принимать ЛП длительно (17,3%), полипрагмазия (6,8%), высокая стоимость ЛП (3,8%), сомнения в необходимости ЛП (3,8%)

На рисунке 17 показаны основные причины ВНП, выявленные по результатам НИ и кросс-секционных исследований, включенных в диссертационную работу (рисунок 17).

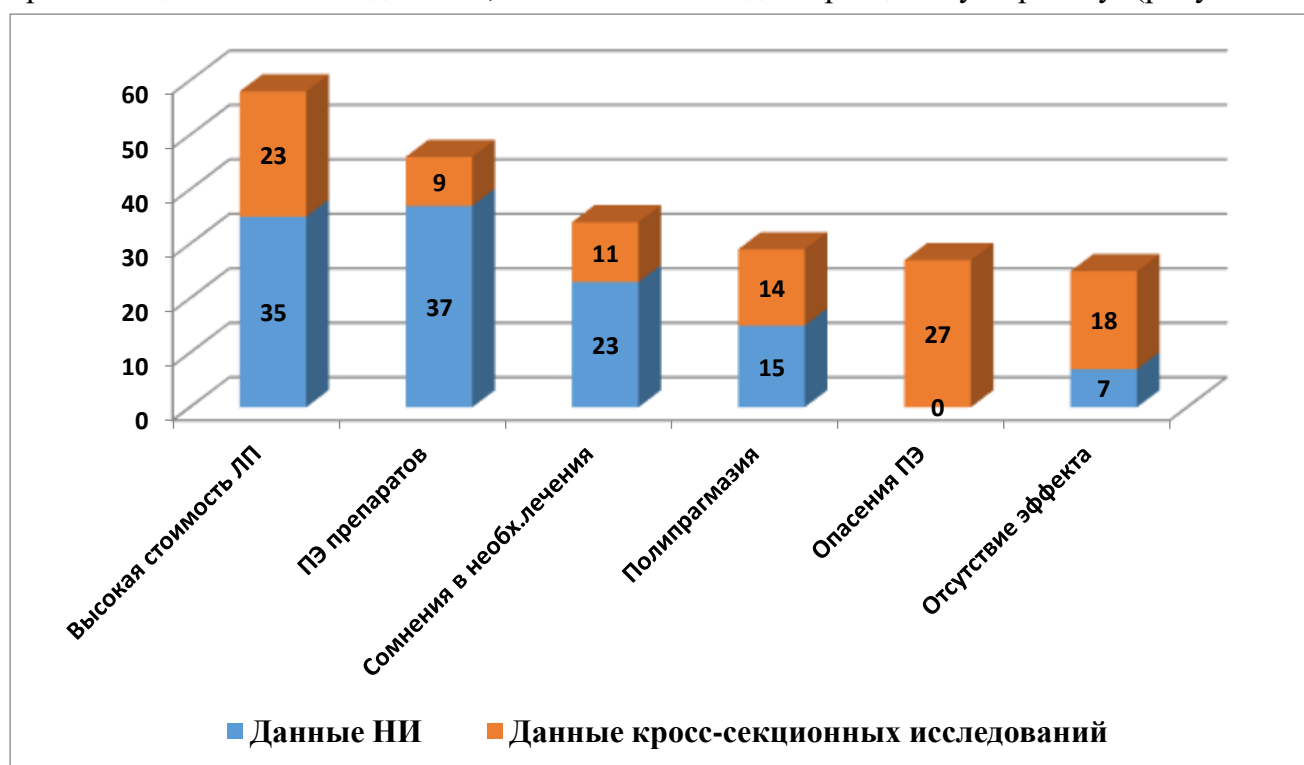


Рисунок 17 - Причины вторичной неприверженности по результатам анкетирования пациентов НИ и кросс-секционных исследований, выполненный в рамках регистров

При составлении диаграммы каждой из причин вторичной неприверженности был присвоен балл, в зависимости от частоты данного ответа (наивысший балл получал самый популярный ответ, остальные – по убыванию). Наглядно продемонстрировано, что пациенты, принимавшие участие в НИ, часто прекращали лечение в связи с объективным признаком – наличием ПЭ препарата. У больных, участвовавших в опросах в рамках кросс-секционных исследований по данным регистров, самым частым барьером приверженности к длительной фармакотерапии была субъективная причина – опасение развития ПЭ лечения (рисунок 17).

Таким образом, ведущие причины неприверженности, как первичной, так и вторичной, связаны с показателями качества ФТ (ПЭ, низкой эффективностью и безопасностью ЛП), а наиболее значимыми из барьеров приверженности являются показатели безопасности лекарственного лечения.

#### **Динамика приверженности (фазы и барьеры приверженности)**

Для отражения динамики приверженности на разных этапах лечения: начало терапии, кратковременный курс приема ЛП, долговременная ФТ используется понятие

«фазы приверженности». В случае ХНИЗ и, в частности, хронических ССЗ, наибольшее значение приобретают фазы инициации терапии и продолжительного приема препарата (устойчивости к лечению). По данным зарубежных авторов в отдельную фазу приверженности также выделяется соблюдение режима приема ЛП [161]. Кроме того, было выявлено, что в разные фазы приверженности оказываются значимыми различные факторы. Среди них показатели, связанные с качеством ФТ, оказались одними из наиболее значимых на всех этапах лечения пациентов с хроническими ССЗ. Результаты других исследований также демонстрируют, что на разных этапах лечения может изменяться и сама приверженность терапии [161, 213].

В рамках проспективных НИ, включенных в работу, было обнаружено, что приверженность к ФТ при лечении пациентов с хроническими ССЗ не является статичной, а подвержена динамическим, иногда выраженным, изменениям под действием различных факторов.

Динамика приверженности пациентов к приему ЛП (статинов, НОАК) в течение 3 и 12 месяцев наблюдения отражена на схемах НИ «ПРИОРИТЕТ» и «АНТЕЙ», соответственно (рисунки 18 и 19).

По результатам НИ «АНТЕЙ» во время визита включения из 201 больных 111 (55,2%) пациентам был рекомендован прием ривароксабана; 47 (23,4%) больным – дабигатрана и 43 (21,4%) – апиксабана.

Во время визита V1 из 200 человек (1 пациент погиб в результате несчастного случая) прием варфарина был рекомендован 12 пациентам, ривароксабана – 99 больным, дабигатрана – 47 больным и апиксабана – 37 больным (всего 195 человек), а 5 больным ОАК не были назначены в связи с категорическим отказом пациентов принимать эти препараты.

Следует отметить, что приверженность к разным препаратам ОАК (НОАК и варфарину) отличалась. Так к визиту FU (1 год наблюдения) ривароксабан принимали 86 (77,4%) человек из 111, которым он был назначен во время V0, дабигатран – 42 (89,4%) человека из 47; апиксабан – 30 (69,8%) пациентов из 43; варфарин принимали 6 человек из 12 (50%), 4 оказались не привержены приему варфарина (3 так и не начали принимать препарат, 1, начав, прекратил, 2 человека из этой подгруппы умерли).

Назначение ОАК и их прием по анкете (n=201)	Назначение НОАК V0, (n=201) (из какой группы назначение)	Фактическая приверженность V0-V1, (n=200)	Назначение ОАК V1, (n=200), умер 1 (в какую группу назначения – для НОАК; из какой группы – для остальных)	Фактическая приверженность V1-FU, (n=197), умерли 3
<b>Ривароксабан 95</b> Да-80 Не начинал – 10 Прекратил - 5	<b>Ривароксабан 111</b> Ривароксабан – 80 Дабигатран – 4 Апиксабан – 0 Варфарин – 13 Нет ОАК - 14	<b>Ривароксабан 110 (1 умер)</b> Да-88 Не начинал – 18 Прекратил - 4	<b>Ривароксабан 110</b> Ривароксабан – 94 Дабигатран – 3 Апиксабан – 1 Варфарин – 8 Нет ОАК - 4	<b>Ривароксабан 99</b> Да-86 Не начинал – 6 Прекратил - 7
<b>Дабигатран 41</b> Да-34 Не начинал – 2 Прекратил - 5	<b>Дабигатран 47</b> Ривароксабан – 5 Дабигатран – 29 Апиксабан – 0 Варфарин – 6 Нет ОАК - 7	<b>Дабигатран 47</b> Да-44 Не начинал – 2 Прекратил - 1	<b>Дабигатран 47</b> Ривароксабан – 1 Дабигатран – 43 Апиксабан – 0 Варфарин – 2 Нет ОАК - 1	<b>Дабигатран 46 (1 умер)</b> Да-42 Не начинал – 1 Прекратил - 3
<b>Апиксабан 12</b> Да-11 Не начинал – 1 Прекратил - 0	<b>Апиксабан 43</b> Ривароксабан – 10 Дабигатран – 8 Апиксабан – 12 Варфарин – 4 Нет ОАК - 9	<b>Апиксабан 43</b> Да-28 Не начинал – 13 Прекратил - 2	<b>Апиксабан 37</b> Ривароксабан – 4 Дабигатран – 1 Апиксабан – 36 Варфарин – 2 Нет ОАК - 0	<b>Апиксабан 37</b> Да-30 Не начинал – 3 Прекратил - 4
<b>Варфарин 23</b> Да-19 Не начинал – 3 Прекратил - 1	<b>Варфарин 12</b> Ривароксабан – 8 Дабигатран – 2 Апиксабан – 2	<b>Варфарин 12</b> Ривароксабан – 8 Дабигатран – 2 Апиксабан – 2	<b>Варфарин 12</b> Ривароксабан – 8 Дабигатран – 2 Апиксабан – 2	<b>Варфарин 10 (2 умерли)</b> Да-6 Не начинал – 3 Прекратил - 1
<b>Не назначались ОАК 30</b>	<b>Не назначались ОАК 5</b> Ривароксабан – 4 Дабигатран – 1 Апиксабан – 0	<b>Не назначались ОАК 5</b> Ривароксабан – 4 Дабигатран – 1 Апиксабан – 0	<b>Не назначались ОАК 5</b> Ривароксабан – 4 Дабигатран – 1 Апиксабан – 0	<b>Не назначались ОАК 5</b>

Рисунок 18 Динамика назначений и приверженности к НОАК/ОАК в течение годичного наблюдения

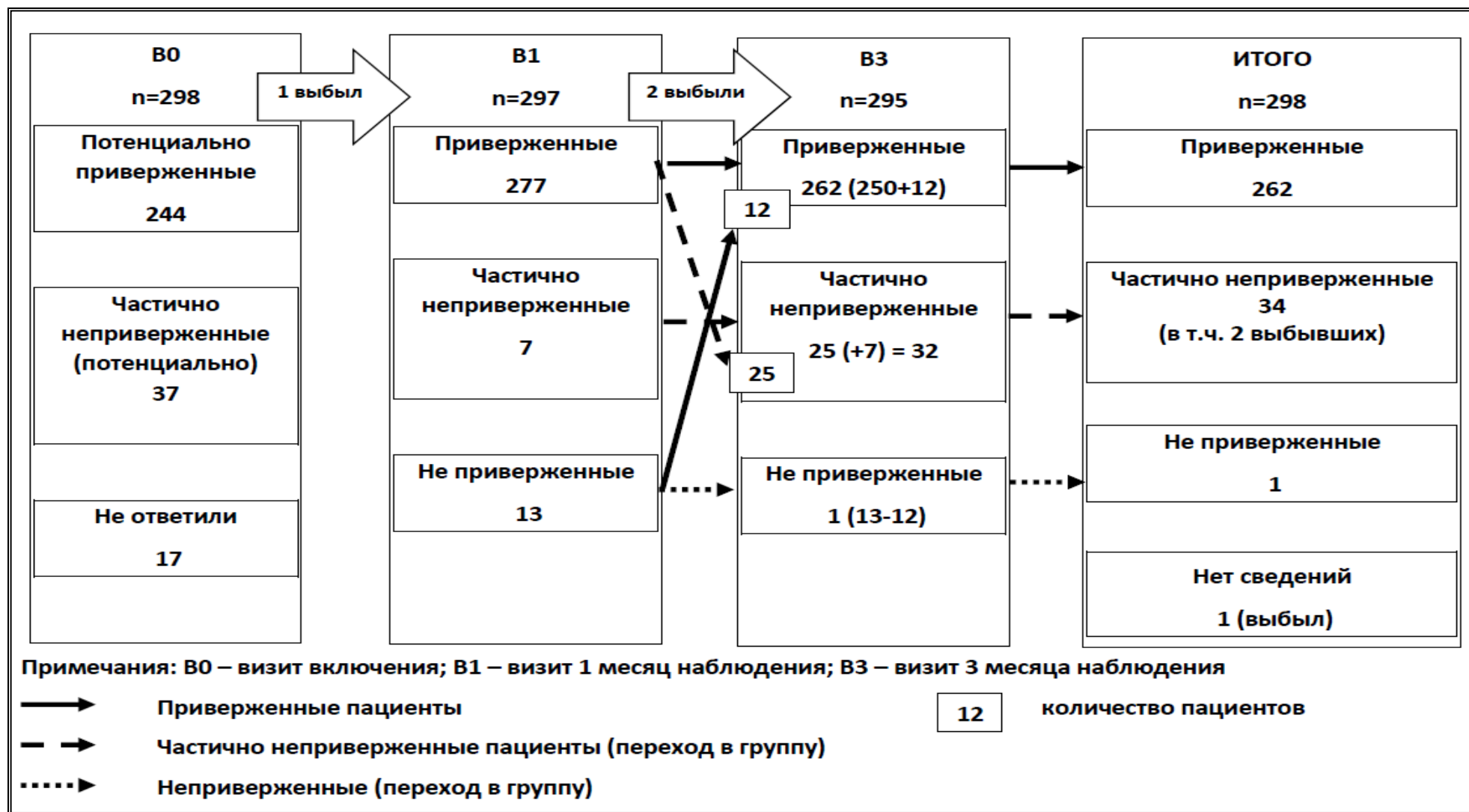


Рисунок 19 - Динамика приверженности к статинами в течение 3 месяцев наблюдения (НИ «ПРИОРИТЕТ»)

Таким образом, к окончанию годичного наблюдения из 201 пациента, которым была рекомендована терапия НОАК, эти препараты принимали 158 (78,6%) человек, а, в целом, лечение ОАК через 1 год от визита включения получали 164 (81,6%) пациента с ФП.

Аналогичную динамику приверженности в течение 3 месяцев наблюдения можно проследить и в НИ «ПРИОРИТЕТ» (рисунок 19). 286 пациентов, включенных в программу (96%), были потенциально привержены к выполнению врачебных рекомендаций (ВР) по поводу начала приема назначенного статина и выразили намерение приобрести препарат. Через 1 месяц наблюдения (визит В1) к лечащим врачам на прием пришли 297 человек: 1 пациентка выбыла из исследования, сведений о причинах выбытия и о приеме препарата получить не удалось. Из 297 пациентов 20 человек (6,7%) оказались не привержены к ВР: 13 не начинали прием назначенных статинов (воспроизведенных препаратов аторвастатина и розувастатина); а 7 человек по разным причинам прекратили начатый прием рекомендованного статина.

Через 3 месяца наблюдения (к моменту завершения наблюдательной программы) из исследования по причинам, не связанным с препаратом, выбыли и прекратили прием назначенных статинов еще 2 пациента, еще 25 пациента также прекратили прием препаратов за период между визитами В1 и В3, однако завершили участие в исследовании (т.е. всего прием препарата прекратили 34 человека: 7 – на этапе с В0 по В1, и еще 27 – за период с В1 по В3), сведения об одной пациентке, выбывшей после визита включения В0, получить не удалось. Из 13 пациентов, которые не начали прием назначенных препаратов к В1, в последующие 2 месяца наблюдения 12 человек все-таки начали лечение рекомендованными статинами, и только 1 пациент - нет.

По результатам анализа ИРК в НИ «АНТЕЙ» методом построения модели логистической регрессии, было выявлено, что среди факторов, сохраняющих свою значимость в течение длительного периода терапии (время наблюдения 12 месяцев), фигурируют показатели безопасности ФТ – побочные эффекты ЛП (причем, как исследуемых препаратов – НОАК, так и, в принципе, любых ЛП, принимаемых пациентом) и наличие предшествующего опыта приема рекомендованного ЛП (в данном случае - НОАК) (таблица 8).

Таблица 8 - Факторы, ассоциированные с показателями приверженности к ОАК/НОАК (этапы полугодового и годового наблюдения в НИ «АНТЕЙ»), динамика значимости за 1 год наблюдения

Факторы приверженности	В6 (6 месяцев)		FU (1 год)	
	ОШ 95%ДИ	p	ОШ 95%ДИ	p
Статус никогда не курившего	ОШ=2.7; 95%ДИ [1.4; 5.6]	0.007	ОШ=2.5; 95%ДИ [1.2; 5.3]	0.02
Прием НОАК к В0	ОШ=10.9; 95%ДИ [4.8; 24.6]	<0.0001	ОШ=5.6; 95%ДИ [1.8; 17.9]	0.006
Отсутствие любых НЯ фармакотерапии в анамнезе	ОШ=4.7; 95%ДИ [1.3; 17.3]	0.02	ОШ=8.5; 95%ДИ [3.4; 21.7]	p<0.0001
Кровотечения при приеме НОАК	ОШ=0.2; 95%ДИ [0.1; 0.8]	0.02	ОШ=0.3; 95%ДИ [0.1; 0.8]	0.02
Симптомное течение ФП	ОШ=2.4; 95%ДИ [1.2; 5.0]	0.02	ОШ=1.7; 95%ДИ [0.8; 3.7]	0.27
Коморбидность	ОШ=0.18; 95%ДИ [0.04; 0.77]	0.01	ОШ=2.1; 95%ДИ [0.7; 6.3]	0.24
Статус неработающего (пенсионера)	ОШ=1.2; 95%ДИ [0.4; 3.8]	0.79	ОШ=3.8; 95%ДИ [1.7; 8.4]	0.002
Отсутствие оперативного лечения ФП (аблации устьев легочных вен) в анамнезе	ОШ=1.0; 95%ДИ [0.2; 5.0]	1.00	ОШ=10.5; 95%ДИ [2.4; 44.2]	0.001
Назначение варфарина во время В6	<i>Н.П.</i>	<i>Н.П.</i>	ОШ=0.3; 95%ДИ [0.1; 0.7]	0.02

Примечание - Н.П. – не применимо; НЯ – нежелательные явления; НОАК – новые оральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; ОШ – отношение шансов; 95%ДИ – 95% доверительный интервал

Независимые предикторы в модели логистической регрессии: возраст, пол, статус работающего/неработающего/пенсионера, сведения о курении, употреблении алкоголя, наличии ССЗ, СД, коморбидности, форма ФП, оперативное лечение ФП, прием дезагрегантов, назначение варфарина во время В6, наличие любых НЯ фармакотерапии, наличие кровотечений при приеме ОАК, дезагрегантов. В качестве зависимой переменной фигурировала приверженность пациента к приему рекомендованного ОАК во время В1 (6 месяцев наблюдения) и ТК (1 года наблюдения): отказавшиеся начать прием ЛП и прекратившие лечение ОАК пациенты были объединены в одну группу – неприверженные. В качестве независимых предикторов в модель вводились социо-демографические показатели (пол, возраст, занятость на работе, семейное положение), наличие ССЗ (АГ, ИБС, ХСН, перенесенных ОИМ, ОНМК) и СД, показатели курения, употребления алкоголя,

сведения о наличии НЯ фармакотерапии в анамнезе, и, в частности, кровотечений при приеме ОАК.

Полученные данные обосновывают необходимость регулярной оценки как приверженности, так и факторов ее нарушения, что, в случаях их модифицируемости, позволит своевременно откорректировать тактику ведения больного в каждом конкретном случае.

Таким образом, полученные в нашей работе результаты демонстрируют изменения приверженности у пациентов с различными ССЗ к рекомендованной ФТ. Эта динамика может быть как положительного (повышение приверженности), так и отрицательного характера. Кроме того, на разных этапах лечения (начало приема ЛП, продолжительная терапия) может наблюдаться и динамика значимости некоторых факторов, связанных с приверженностью: ряд факторов с течением времени терял свою статистическую значимость, другие приобретали.

Следует также отметить особую значимость факта регулярного наблюдения пациентов у врачей (предусмотренное протоколами выполненными НИ) и проводимые во время этих визитов врачебные опросы и дополнительное информирование больных об их заболевании, способах его лечения, преимуществах назначаемой терапии при применении у конкретного больного, о возможных ПЭ лечения и методах контроля безопасности рекомендованной ФТ, способствуют устранению выявленных барьеров приверженности и повышению последней.

Так по результатам НИ ПРИОРИТЕТ 12 из 13 первоначально отказавшихся начать прием статинов пациентов в результате регулярного наблюдения в рамках программы стали привержены рекомендованному лечению (рисунок 20), а исходная приверженность к статинам через 3 месяца наблюдения увеличилась с 65,2% до 88,4%. По результатам НИ ГРАНАТ-1 отмечено существенное улучшение общей приверженности к лечению у пациентов с АГ и МС: если в начале программы по результатам теста ММАС-4 были привержены только 22 больных (21,8%), то на заключительном визите – 70 (69%) пациентов. Похожие данные были получены и в НИ ГРАНАТ-2 у пациентов с АГ и ХОБЛ: общая приверженность пациентов к ВР (по тесту ММАС-4) повысилась с 21,1% до 65,1%.



### ***3.2.2 Приверженность врачей клиническим рекомендациям, как основа качества назначаемой фармакотерапии***

Качество ФТ во многом зависит от знания и соблюдения лечащими врачами КР, следования положениям официальных инструкций к ЛП, умения оценивать и контролировать основные параметры эффективности и безопасности лекарственного лечения.

Опросы (письменный и интерактивный) 281 врача терапевтических специальностей выявили недостаточный уровень знаний КР по лечению больных хроническими ССЗ. Менее половины врачей (43,6%) считают необходимым назначить статин больному очень высокого риска, хотя половина (49%) участников опроса правильно определили препараты, влияющие на прогноз при ХИБС. На вопросы о выборе оптимального препарата в смоделированной клинической ситуации верно отвечали в среднем 30% врачей. Основные эффекты ЛП правильно определяли до 90% врачей, дополнительные – только 13% участников опроса. Только 39% опрошенных врачей считают возможным достижение целевых показателей ХС ЛПНП. Типичные ПЭ статинов, АК, ББ верно определили 33%, 38% и 66% врачей, соответственно, но о правилах репортирования ПЭ осведомлен только каждый пятый врач (19,8%). Каждый пятый врач (22%) не знал противопоказаний к назначению ЛП и, в частности, рекомендовали ингибиторы АПФ беременным. В целом, только половина врачей (51,2%) верно оценивали эффективность и безопасность ЛП, и только треть (35,2%) – принимали правильное решение по ФТ в смоделированных клинических ситуациях.

Анализ врачебных назначений по ФТ (в рамках регистра ЛИС-2) 379 пациентам, перенесшим ОНМК (медиана наблюдения составила 2,8 лет), выявил крайне низкие показатели назначения статинов (препараты были рекомендованы только каждому пятому пациенту), ОАК (были назначены каждому третьему больному), редкое достижение целевых значений контролируемых показателей эффективности ЛП (таблица 9).

Полученные данные подтверждают, что наиболее неблагоприятная ситуация складывается в отношении назначения статинов пациентам, имеющим абсолютные показания к терапии этими препаратами.

Таблица 9 - Показатели качества ФТ у пациентов, перенесших ОНМК (по данным регистра ЛИС-2, n=379)

	Показаны	Назначены	Эффективны
АГТ	343	268 (78,1%)	143 (53,4%)
Статины	379	72 (19,0%)	6 (8,3%)
ОАК	65	20 (30,8%)	11 (64,7%)*
ССТ	75	46 (61,3%)	32 (69,6%)

Примечание - ССТ – сахароснижающая терапия; \* - эффективность оценивалась у 17 пациентов, которые принимали варфарин

В НИ ПРИОРИТЕТ из 298 включенных в это исследование пациентов для 29 человек риск ССО был определен, как высокий (от 5% и выше), для 269 человек – как очень высокий (рисунок 20).

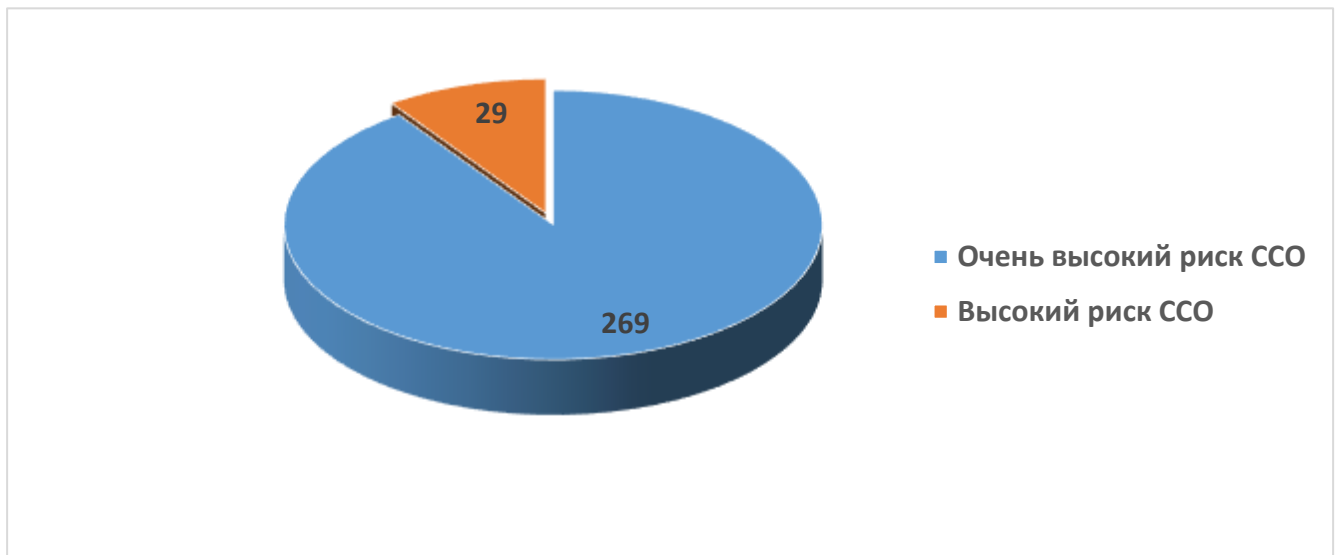


Рисунок 20 - Распределение пациентов в зависимости от риска ССО

Очень высокий риск ССО, преимущественно, был обусловлен наличием ИБС, диагностированной у 233 человек (78,2%). У 128 из этих 233 больных регистрировались приступы стенокардии напряжения, у 77 - имелись сведения о перенесенном инфаркте миокарда в анамнезе, в 54 случаях пациентам были выполнены реконструктивные оперативные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ, АКШ). Кроме того, у 69 пациентов был сахарный диабет 2 типа, у 15 – значимое атеросклеротическое поражение периферических артерий, 16 человек перенесли ОНМК, у 6 больных имелись признаки ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Следует подчеркнуть, что 204 пациента имели 1 заболевание (преимущественно, ИБС – 174 человека), обуславливающее очень высокую степень риска ССО, у 65 человек была выявлена мультиморбидность 2-3 перечисленных выше патологических состояний.

Таким образом, согласно актуальным на момент исследования КР, для 269 пациентов, включенных в программу ПРИОРИТЕТ, с очень высоким риском ССО, целевой уровень холестерина ЛПНП был менее 1,8 ммоль/л, а для 29 больных с высоким риском ССО – менее 2,5 ммоль/л [19]. На момент включения в программу только у 13 пациентов из 298 был достигнут целевой в соответствии с величиной риска ССО уровень ХС ЛПНП (рисунок 21).

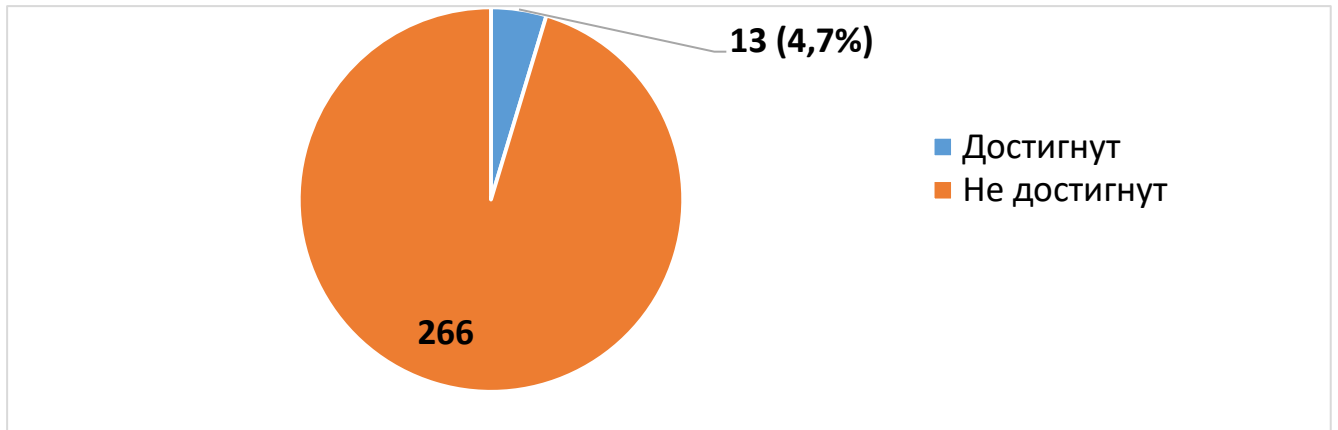


Рисунок 21 - Достижение целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов высокого и очень высокого ССР при включении в НИ "ПРИОРИТЕТ" (n-279)

Согласно протоколу исследования, все пациенты были распределены в 3 группы: 1) пациенты, которые на момент включения в исследование не принимали статины, 2) принимавшие, но не достигшие целевого уровня ХС ЛПНП и 3) принимавшие и достигшие целевого уровня ХС ЛПНП (по мнению лечащего врача), однако имеющих показания к смене препарата (рисунок 22).

При выполнении анализа данных было выявлено, что 5 человек (31,2%) были включены в группу 3 врачами ЛПУ ошибочно, т.к. целевой уровень ХС ЛПНП на момент включения в программу у этих пациентов достигнут не был (все больные имели очень высокий ССР, и целевой уровень составлял 1,8 ммоль/л).

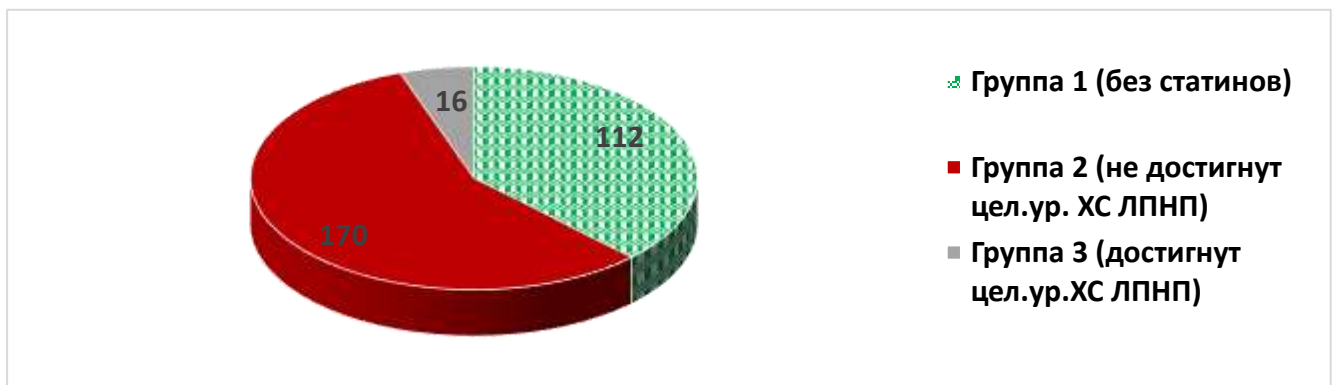


Рисунок 22 - Распределение пациентов в 3 группы исследования, n-298

Через 3 месяца наблюдения анализ липидного профиля был выполнен у 285 пациентов из 295 пришедших на визит В3. У 121 человека (41%) (101 с очень высоким ССР и 20 с высоким ССР) удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП, у оставшихся 164 больных (59%) (по величине ССР – 156 и 8 соответственно) уровень ХС ЛПНП превышал рекомендованные значения. По оценке врачей ЛПУ (анализ данных регистрационных карт пациентов) целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 142 больных.

Изначально существовавшие различия между тремя сформированными группами пациентов сохранялись в течение всего периода наблюдения. В третьей группе к моменту завершения исследования были предоставлены результаты липидного профиля 14 человек, из них у 11 (78,6%) человек был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП (ниже 1,8 ммоль/л, т.к. все больные имели очень высокий риск ССО). В группе 1 к окончанию программы были выполнены анализы у 106 человек: 26 – с высоким риском ССО и 80 – с очень высоким риском ССО. Целевой уровень ХС ЛПНП в данной группе был достигнут у 19 пациентов высокого риска (73,1%) и у 35 больных очень высокого риска ССО (43,8%). Наименее эффективным оказалось лечение пациентов группы 2. При завершении программы анализ липидного профиля был выполнен у 163 пациентов: достигли целевого уровня ХС ЛПНП 55 больных очень высокого риска и 1 пациент с высоким риском ССО. У 109 пациентов (108 - с очень высоким риском ССО и 1 – с высоким соответственно) целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был. Различия между группой 2 и группами 1 и 3 по эффективности терапии статинами были высоко статистически значимыми -  $p < 0,0001$  (рисунок 23).

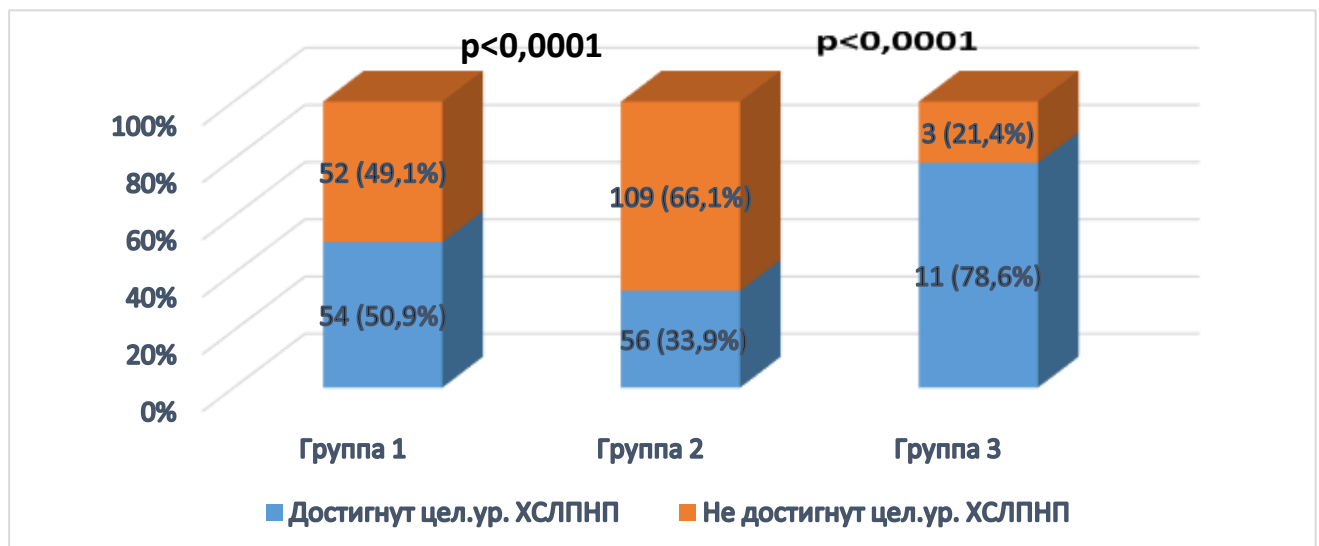


Рисунок 23 - Достижение целевого уровня ХС ЛПНП во время визита В3 в группах исследования, n=285

Примечание - группа 1 (n=106) - пациенты, исходно не принимавшие статины; группа 2 (n=165) - принимавшие, но не достигшие целевого уровня ХС ЛПНП; группа 3 (n=14) - достигшие целевого уровня ХС ЛПНП (по мнению лечащего врача), но имеющие показания к смене статина

Обращает на себя внимание, что результаты НИ ПРИОРИТЕТ, безусловно являющиеся частичным отражением проблем лечения статинами в условиях РКП, демонстрируют клиническую инертность врачей. Согласно исходным данным, только каждому третьему больному высокого и очень высокого ССР был назначен статин, а целевой уровень был достигнут лишь в 4% случаев. Через 3 месяца наблюдения целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут только у половины больных, включенных в исследование. Отмечается больший процент эффективного лечения (достижение целевого уровня ХС ЛПНП) в группе больных высокого риска по сравнению с пациентами очень высокого риска ССО (при приеме розувастатина различия достигли статистической значимости). Такие результаты объясняются, скорее всего, более простым достижением цели лечения у пациентов меньшего риска). Следует отметить, что в 9% случаев целевой уровень ХС ЛПНП у пациентов высокого/очень высокого ССР трактовался лечащими врачами ошибочно, что приводило к неверной тактике в отношении титрования доз статинов.

В НИ НИКЕЯ изучались вопросы клинической инертности врачей при проведении антиангинальной терапии никорандилом пациентам со стабильной стенокардией напряжения. Клиническая инертность врачей [64] оценивалась по их активности в титрации дозы никорандила, которая, согласно протоколу исследования, была рекомендована во время визита В1 (1 месяц наблюдения) при сохранении симптомов стенокардии и хорошей переносимости препарата всем больным-участникам наблюдательной программы.

К визиту В1 из 590 включенных в исследование пациентов продолжили прием никорандила 383 человека. Титрация дозы до 40 мг в сутки была выполнена только у 83 пациентов, 296 больным было рекомендовано принимать препарат в прежней дозе – 20 мг в сутки (при этом НЯ никорандила были зарегистрированы лишь у 2 человек из 296, и только у пациента за 1 месяц наблюдения не было зарегистрировано ни одного приступа стенокардии). Для четверых пациентов сведений о рекомендованной дозе препарата предоставлено не было.

Для оценки факторов клинической инертности врачей был выполнен сравнительный анализ двух подгрупп пациентов в зависимости от проведения титрации дозы никорандила во время визита В1.

Результаты исследования показали, что пациенты подгруппы с титрацией дозы никорандила до 40 мг/сут значимо чаще имели группу инвалидности ( $p=0,02$ ) и страдали стенокардией напряжения III ФК (в отличие от подгруппы, где титрация не проводилась – в

ней значимо чаще у пациентов была диагностирована стенокардия напряжения II ФК) ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, было выявлено, что титрация дозы чаще проводилась пациентам, которые продемонстрировали высокую степень приверженности к лечению (по результатам MMAS-4) ( $p = 0,032$ ). В группах больных, которым титрация не выполнялось, было значимо больше больных, перенесших ЧКВ ( $p = 0,005$ ) и посещавших врача лишь по необходимости (по данным оригинального опросника,  $p = 0,008$ ) (таблица 10).

При оценке активности врачей в отношении титрации дозы никорандила (НИ «НИКЕЯ») было продемонстрировано, что превентивными факторами для клинической инертности являются тяжелая стенокардия напряжения и отсутствие операции ангиопластики у пациента в анамнезе: ОШ=0,38 95%ДИ [0,23; 0,63],  $p = 0,0002$  и ОШ=0,32 95%ДИ [0,14; 0,73],  $p = 0,007$ , соответственно.

Помимо оценки титрации дозы никорандила, как одного из аспектов клинической инертности врачей в усилении антиангинальной терапии, был выполнен анализ лечения препаратами, улучшающими прогноз у пациентов со стабильной ИБС согласно современным КР [7]. К таким лекарственным средствам относятся ДА, ББ, статины, препараты, блокирующие РААС: ИАПФ/БРА. Полученные результаты приведены на рисунке 24. У пациентов, в анамнезе перенесших ОИМ, ББ были назначены в 92,2% случаев, а больным ХСН препараты ИАПФ/БРА – в 92,9% случаев.

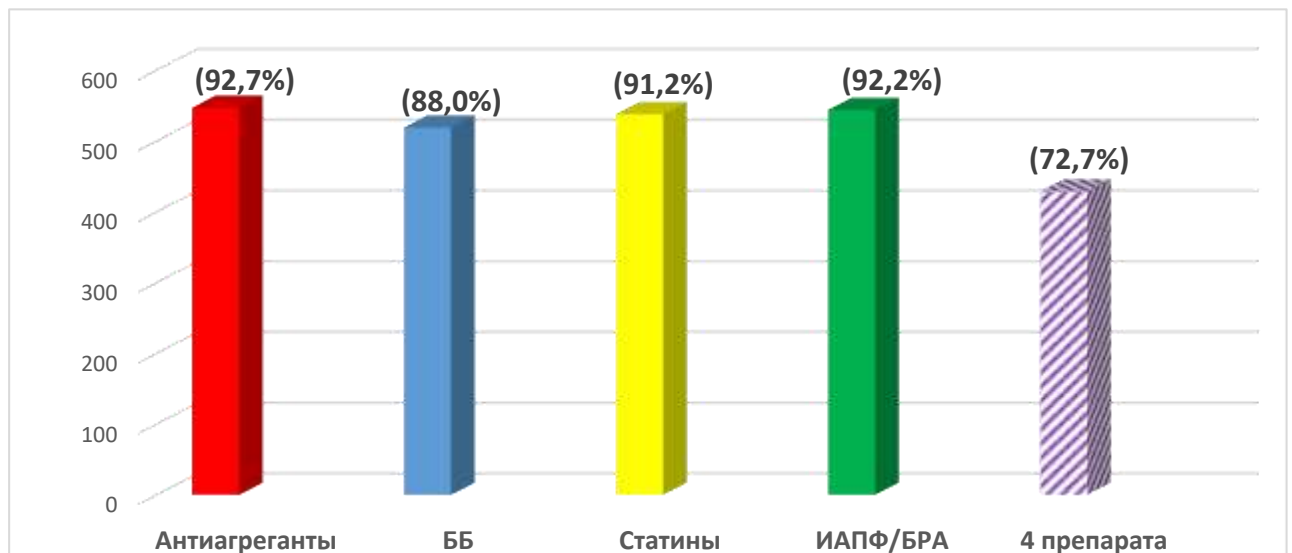


Рисунок 24 - Назначение препаратов, влияющих на прогноз у больных ИБС, по результатам НИ НИКЕЯ

Таблица 10 - Сравнение подгрупп пациентов в зависимости от титрации дозы препарата во время визита В1 (факторы клинической инертности врачей)

		Рекомендованная во время В1 (1 мес. наблюдения) доза никорандила				р
		20 мг/сут (n=296)		40 мг/сут (n=83)		
		Частоты	% по столбцу	Частоты	% по столбцу	
Пол	Женский	140	47,3%	35	42,2%	Н.зн.
	Мужской	156	52,7%	48	57,8%	
Наличие инвалидности	Да	132	44,6%	49	59,0%	0,02
	Нет	164	55,4%	34	41,0%	
Документированный ОИМ	Да	185	62,5%	52	62,7%	Н.зн.
	Нет	111	37,5%	31	37,3%	
АКШ	Да	20	6,8%	10	12,0%	Н.зн.
	Нет	276	93,2%	73	88,0%	
ЧКВ	Да	66	22,3%	7	8,4%	0,005
	Нет	230	77,7%	76	91,6%	
Артериальная гипертония	Да	283	95,6%	81	97,6%	Н.зн.
	Нет	13	4,4%	2	2,4%	
ХСН в диагнозе	Да	273	92,2%	76	91,6%	Н.зн.
	Нет	23	7,8%	7	8,4%	
Сахарный диабет	Да	52	17,6%	21	25,3%	Н.зн.
	Нет	244	82,4%	62	74,7%	
ФКстенокардии В0	I	10	3,4%	5	6,0%	<0,0001
	II	209	70,6%	38	45,8%	
	III	77	26,0%	40	48,2%	
ФКстенокардии В1	I	18	6,1%	7	8,4%	<0,0001
	II	224	75,7%	37	44,6%	
	III	54	18,2%	39	47,0%	
ФКстенокардии В3	I	42	14,2%	21	25,3%	<0,0001
	II	211	71,3%	37	44,6%	
	III	43	14,5%	25	30,1%	

В НИ АНТЕЙ выполнялась оценка приверженности врачей к выполнению положений КР

При анализе ИРК были выявлены следующие отклонения от положений КР при назначении и лечении НОАК:

- одной пациентке, не имевшей ФР по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (0 баллов), был назначен НОАК. Таким образом, из 201 включенного в исследование пациентов с неклапанной ФП, у 200 человек имелись показания к назначению ОАК для профилактики ТЭО, в частности, ишемических МИ.
- Из 200 человек, имевших показания к ОАК, только 171 (по данным анамнеза) получили соответствующие ВР, а 29 больным терапия ОАК назначена не была.
- При назначении терапии антикоагулянтами 35 пациентам не был определен клиренс креатинина, у 82 человек не анализировались показатели гемоглобина, гематокрита.
- Во время визита В1 (6 месяцев наблюдения) пациентам с высоким риском МИ по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (4-7 баллов), не приверженным к лечению НОАК, в принципе не была назначена антикоагулянтная терапия. В трех случаях был рекомендован прием дезагрегантов (аспирина или клопидогреля), в одном случае такого назначения не было.
- Из 33 пациентов, отказавшихся начать прием НОАК, рекомендованного им при включении в исследование «АНТЕЙ», 16 человек после визита к лечащему врачу через 6 месяцев наблюдения все-таки начали терапию антикоагулянтами.

Согласно КР, для обеспечения и контроля безопасности терапии НОАК всем пациентам рекомендовано выполнить анализ крови на уровень креатинина и гемоглобина. В НИ «АНТЕЙ» уровень креатинина не был определен у 35 (17,4%) больных, а гемоглобина – у 82 (40,8%) пациентов. Двоим больным с тяжелой ХБП был назначен апиксабан, что соответствует КР. Пяти пациентам с выраженной ХБП врачи назначали ривароксабан, 4 – апиксабан и только 1 больному был рекомендован прием дабигатрана, что также не противоречит положениям КР и официальной инструкции к препаратам.

### ***3.2.3 Взаимосвязь аспектов качества фармакотерапии и приверженности к ней***

При изучении динамики показателей приверженности на разных этапах лечения и была выявлена тесная связь данного аспекта с показателями качества назначаемого лечения (параметрами эффективности и безопасности).

Наиболее значимо и очевидно качество ФТ отражают показатели ее безопасности.



По данным кросс-секционного исследования, выполненного в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (фрагмент 4, n=162), у пациентов с ССЗ и их ФР была обнаружена взаимосвязь показателей безопасности ФТ и приверженности к ней: отсутствие НЯ пятикратно повышало шанс приверженности больного к лечению: ОШ=5,2 95%ДИ [1,2; 22,9], p=0,028 (рисунок 25). У неприверженных и склонных к самолечению больных вероятность возникновения НЯ увеличивается в 3 раза ОШ=3,3 95%ДИ [1,5; 7,1], p=0,003. Более половины больных назвали главной причиной неприверженности НЯ лекарственной терапии. Пациенты, у которых в анамнезе не было НЯ фармакотерапии, редко испытывали затруднения в соблюдении режима приема ЛП (всего в 13% случаев), в то время как среди пациентов с зарегистрированными НЯ таких было в 2 раза больше - 27,5% (p=0,044) (рисунок 26).

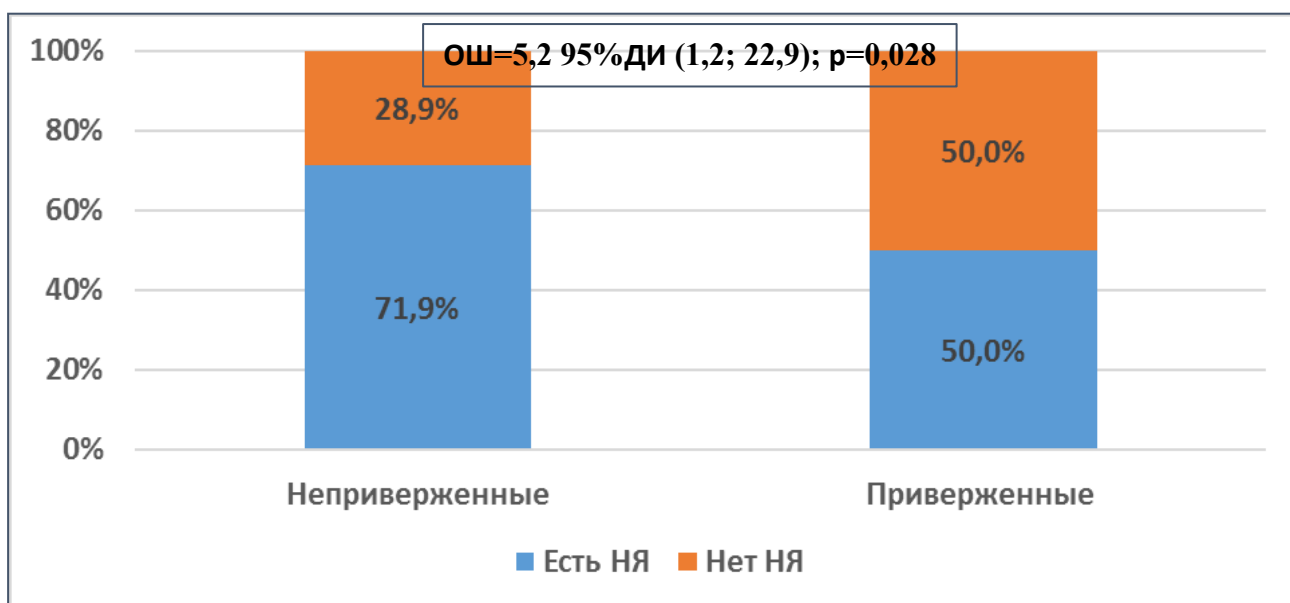


Рисунок 25 - Взаимосвязь показателей безопасности ФТ на приверженность к ней

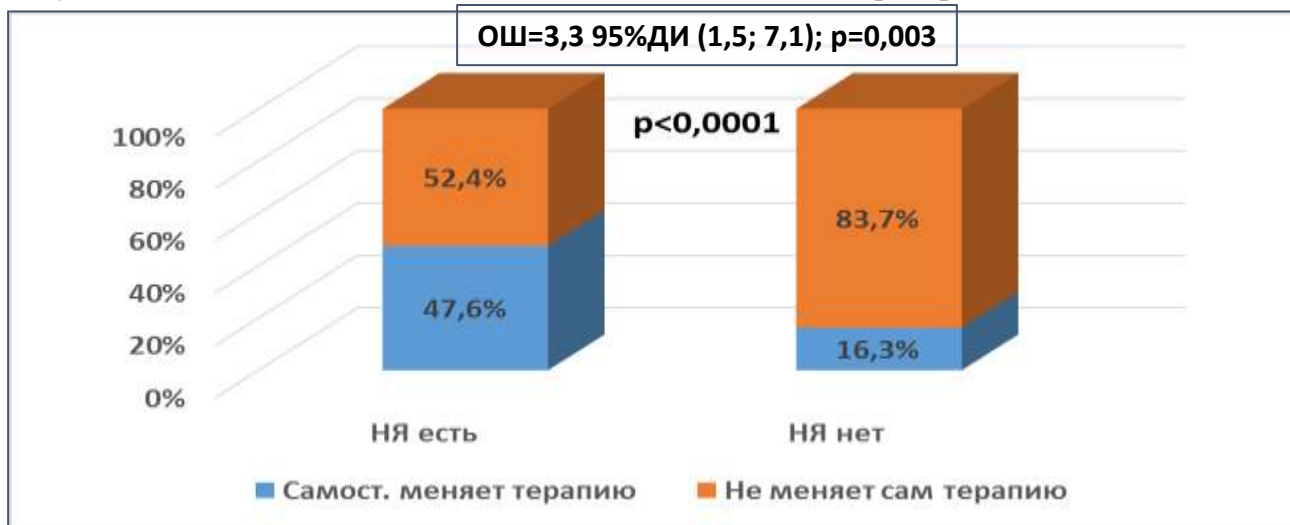


Рисунок 26 - Взаимосвязь приверженности к лечению на показатели безопасности ФТ

При анализе данных по безопасности ФТ в регистре ПРОФИЛЬ (фрагмент 3, n=1531), было показано, что вероятность возникновения НЯ у пациентов с ССЗ и их факторами риска ассоциирована с наличием ИБС - ОШ=1,4 95%ДИ [1,1; 1,9], p=0,016; ХСН - ОШ=2,1 95%ДИ [1,6; 2,8], p<0,0001; при приеме 6 и более ЛП (т.е. при наличии полипрагмазии) - ОШ=1,7 95%ДИ [1,1; 2,5], p=0,018.

Как было указано выше, общей ведущей причиной ПНП у пациентов с различными хроническими ССЗ было опасение развития ПЭ назначаемых новых ЛП. Одной из самых частых причин прекращения уже начатого лечения (неприверженность к длительной ФТ) были ПЭ лекарственных препаратов.

По результатам НИ АНТЕЙ с приверженностью к НОАК/ОАК на всех фазах лечения антикоагулянтами были ассоциированы следующие факторы: отсутствие НЯ фармакотерапии - ОШ= 8,5 ДИ [3,4; 21,7], p<0,0001; наличие кровотечений - ОШ=0,3 95%ДИ [0,1; 0,8], p=0,02; статус никогда не курившего - ОШ=2.5; 95%ДИ [1.2; 5.3], p=0,02.

Применение фиксированных комбинаций АГТ оказывало положительное действие на приверженность пациентов с АГ и МС или ХОБЛ к лечению по результатам НИ ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2, соответственно. Более 90% больных АГ в сочетании с МС или ХОБЛ начали прием рекомендованной фиксированной комбинации, и более 85% пациентов обоих НИ остались привержены к этому лечению через 5 месяцев наблюдения.

Повышению приверженности в обоих НИ способствовало быстрое достижение результатов проводимой терапии а хорошая приверженность к приему рекомендованного ЛП – фиксированной комбинации антигипертензивных средств, в свою очередь, способствовала достижению максимальной эффективности ФТ (по результатам НИ ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 максимальное снижение АД было достигнуто уже через 1 месяц после назначения терапии, а к моменту завершения наблюдения почти 90% больных АГ и МС и все пациенты с АГ и ХОБЛ (100%), при использовании в течение всего 5-месячного срока наблюдения фиксированной комбинации АГП рамиприла и амлодипина в индивидуально подобранных дозировках, достигли целевого уровня АД).

В НИ ГРАНАТ-1 ПЭ рекомендованного АГП (отеки ног) были зарегистрированы в 3% случаев, в ГРАНАТ-2 - в 3,9% (сухой кашель). Все случаи ПЭ в данных НИ привели к прекращению приема рекомендованного АГП.

По данным НИ НИКЕЯ ПЭ никорандила явились основной причиной прекращения приема данного препарата. Всего за время наблюдения (21 (20;23) месяца) ПЭ различных

ЛП были зарегистрированы у 40 человек, при этом у 30 они были связаны с приемом никорандила, а 22 пациента прекратили прием никорандила из-за ПЭ препарата.

Пациентам, принявшим участие в НИ ПРИОРИТЕТ, во время В0 в 145 (48,7%) случаях был назначен препарат аторвастатина, а в 153 (51,3%) – розувастатина. Через 1 мес. наблюдения из исследования выбыла 1 пациентка, сведения о приеме препарата которой получить не удалось. К визиту В3 из исследования выбыли еще 2 пациента, остальные 295 пациентов завершили участие в наблюдательной программе. К моменту завершения исследования привержены к рекомендованному лечению были 262 пациента: 124 (47,3%) принимали препарат аторвастатина, а 138 (52,3%) – розувастатина, в максимальных рекомендованных дозах к В3 указанные статины принимали 26 больных: 16 пациентов – аторвастатин 80 мг/сут. и 10 – розувастатин 40 мг/сут. Анализ регистрационных карт исследования продемонстрировал, что неприверженными к ВР оказались 36 человек (12%), а 262 пациента (88%) принимали рекомендованные препараты статинов, т.е. были привержены ВР. Тем не менее, более половины всех больных (57,5%) через 12 недель терапии так и не достигли целевого уровня ХС ЛНП. Различия в частоте достижения целевого уровня ХС ЛНП между пациентами, принимавшими аторвастатин или розувастатин, отсутствовали. При лечении розувастатином пациентов высокого ССР значимо чаще, чем у больных очень высокого ССР достигали целевой уровень ХС ЛНП ( $p=0,003$ ). При приеме статинов было зарегистрировано 3 НЯ, не относящихся к серьезным, что подчеркивает высокую безопасность терапии данными препаратами. В то же время, одной из ведущих причин неприверженности к статинам по данным опросника ШП пациенты назвали опасение возможных побочных эффектов ЛП.

Результаты фрагмента 1, выполненного в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, продемонстрировали, что из 274 пациентов высокого и очень высокого ССР и имеющих показания к назначению статинов, препараты данного класса были назначены только 159 (58%) больным. Также в исследовании отмечена крайне низкая приверженность пациентов к приему статинов, особенно больных, наблюдающихся в поликлиниках по месту жительства (контрольная группа, КГ), по сравнению с пациентами, наблюдающимися в кардиологическом подразделении научного центра (основная группа, ОГ). Только каждый четвертый пациент КГ (21 из 82 человек, 25,6%) принимал рекомендованный ему статин, в то время как в ОГ терапии статинами были привержены

118 из 167 (70,7%) пациентов. Тем не менее, более подробный анализ параметров гиполипидемической терапии выявил, что статины назначались преимущественно в низких дозах: в среднем 60% пациентов ОГ и около 80% больных КГ получали данные препараты в начальных дозах. Следствием этого стало крайне низкая частота достижения целевых показателей липидного профиля у пациентов исследования: даже в ОГ целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут только у каждого шестого (17%) пациента.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают тесную взаимосвязь и взаимовлияние показателей качества ФТ и приверженности к ней. Причем, приверженность врачей к соблюдению положений КР (назначаемость ЛП, титрация доз, достижение целевых значений определенных клинических и лабораторных показателей, согласно КР) является непосредственным отражением ряда параметров качества ФТ.

### ***3.2.4 Взаимосвязь показателей качества жизни, эффективности лечения и приверженности к фармакотерапии***

Анализ взаимосвязи показателей КЖ, приверженности и эффективности ангиангинальной терапии нитрокорандилом выполнялся в НИ «НИКЕЯ».

В рамках данной наблюдательной программы у пациентов со стабильной стенокардией напряжения при включении в исследование и через 3 месяца наблюдения оценивались показатели КЖ по Сиэтлскому опроснику (Seattle Angina Questionnaire, SAQ), приверженность к приему нитрокорандила - по результатам прямого врачебного опроса, антиангинальная эффективность нитрокорандила – по дневникам пациентов, в которых отмечалось количество приступов стенокардии, и требующихся для их купирования препаратов КДН, по ФК стенокардии.

Значимая положительная динамика всех показателей SAQ отмечалась только у приверженных к приему нитрокорандила больных ( $p < 0,0001$  – для всех диагностируемых аспектов SAQ). Для пациентов, приверженных к приему нитрокорандила, была характерна более тяжелая стенокардия напряжения на начало терапии (показатели стабильности и частоты приступов стенокардии AS/СТ, AF/ЧСТ). Также у этих пациентов были более низкие показатели КЖ (отношение пациента к болезни DP/ОБ) и более высокая степень доверия врачу (показатель удовлетворенности лечением TS /УЛ) по сравнению с неприверженными пациентами ( $p < 0,05$ ). У неприверженных пациентов в 2 раза чаще определялась легкая степень стенокардии, с меньшей частотой приступов ( $p = 0,03$  (AF/ЧСТ)).

Статистически значимого различия степени приверженности к никорандилу у пациентов с разным ФК стенокардии напряжения выявлено не было ( $p>0,05$ ). Тем не менее, отмечается, что среди пациентов со стенокардией напряжения I ФК каждый третий (33,3%) был не привержен и так и не начал прием рекомендованного препарата. Среди пациентов со стенокардией напряжения II-III ФК неприверженным к рекомендованному препарату был только каждый пятый больной (рисунок 27).

Более чувствительным, чем ФК стенокардии, оказался ранжированный критерий стабильности стенокардии (AS/СТ), определяемый при включении пациентов в наблюдательную программу.

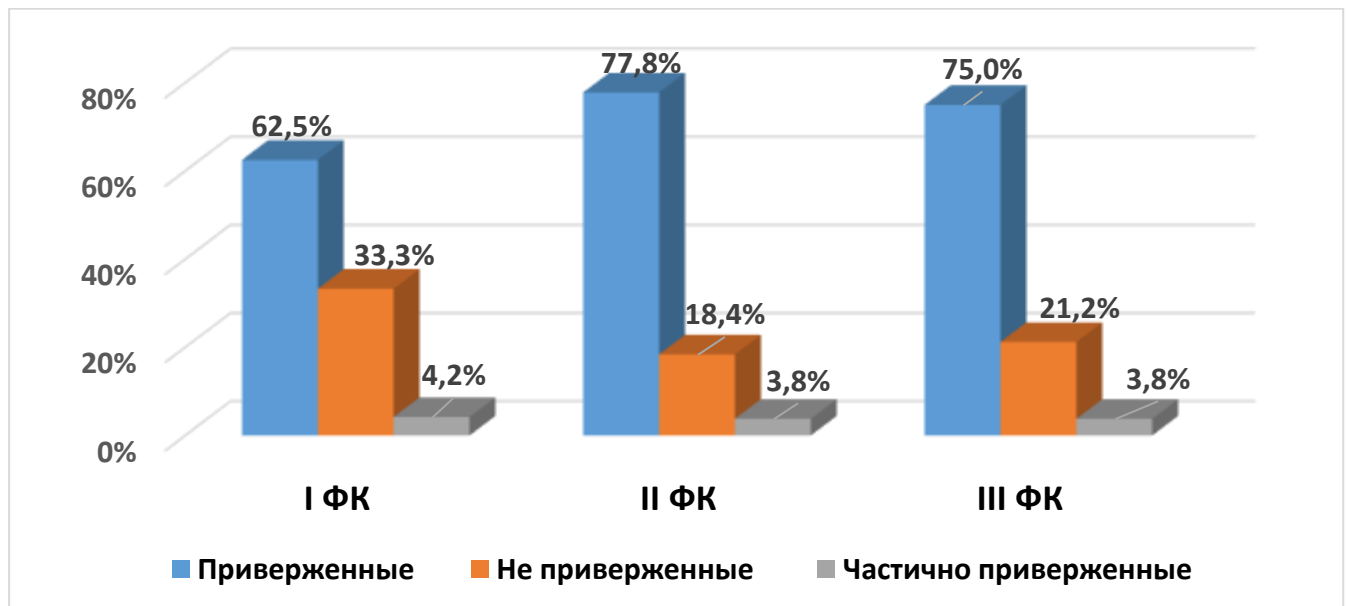


Рисунок 27 - Приверженность пациентов к лечению никорандилом в зависимости от ФК стенокардии напряжения

Согласно предложенной авторами Сиэтлского опросника градации показатель AS/СТ первоначально определяет тяжесть заболевания (в зависимости от числа приступов стенокардии), а при повторном исследовании – динамику стенокардии. При редком возникновении приступов стенокардии – реже 1 раза в неделю – степень стенокардии расценивается, как легкая, при еженедельном возникновении хотя бы 1 приступа стенокардии – как средней тяжести; при 2-7 приступах загрудинной боли в неделю определяется тяжелая степень стенокардии, а при количестве приступов более 7 в неделю (т.е. при каждодневном их возникновении и чаще) – очень тяжелая степень. По результатам исследования «НИКЕЯ» у неприверженных пациентов в 2 раза чаще определялась легкая степень стенокардии, характеризующаяся минимальными проявлениями ( $p=0,03$ ).

В целом, результаты выполненного анализа позволили сделать вывод, что более низкое КЖ, обусловленное состоянием здоровья, обычно заставляет пациента строже соблюдать ВР и быть приверженным к назначенному лечению. В то же время, повышение КЖ при помощи медикаментозной терапии (в НИ «НИКЕЯ» - при эффективном лечении никорандилом, уменьшении числа приступов стенокардии и потребности в КДН) стимулирует мотивированность больных к регулярному приему ЛП (приверженность).

Кроме того, показатели качества ФТ были тесно взаимосвязаны как с параметрами КЖ, так и с показателями приверженности к дополнительно назначенному ЛП (никорандилу): ведущей причиной ПНП к никорандилу была полипрагмазия, а вторичной неприверженности - ПЭ никорандила.

Результаты исследования подтверждают взаимосвязь и взаимовлияние показателей КЖ больных стенокардией напряжения, эффективностью антиангинального лечения никорандилом и приверженности к этому лечению. Более низкие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, а также повышение этих показателей при эффективной антиангинальной терапии никорандилом ассоциированы с более высокой приверженностью к данному лечению. С другой стороны, более легкое течение заболевания, низкий уровень доверия лечащему врачу, нежелательные явления, низкая эффективность рекомендованного ЛП снижают приверженность больных к лечению, что в результате отрицательно сказывается и на показателях КЖ этих пациентов.

Таким образом, результаты исследования выявили 1) тесные взаимосвязи между аспектами приверженности и качества ФТ, а также КЖ пациентов с ССЗ и их ФР, 2) обнаружены существенные недостатки качества назначаемой и проводимой ФТ, обусловленные неполными знаниями врачей основных положений КР и неудовлетворительной приверженностью врачей к выполнению этих положений, что было ассоциировано с недостижением целей проводимой терапии, увеличением неблагоприятных исходов у больных ССЗ.

### ***3.2.5 Взаимосвязь показателей качества фармакотерапии и приверженности к лечению на исходы сердечно-сосудистых заболеваний***

В НИ АНТЕЙ и НИКЕЯ, а также в проспективной части регистра ЛИС-2, были оценены отдаленные исходы при продолжительном наблюдении пациентов с ФП, больных стабильной ИБС: стенокардией напряжения и больных, перенесших ОНМК, соответственно.

Компонентами ПККТ в НИ АНТЕЙ были смерть от любых причин, случаи нефатальных ОИМ, ОНМК, экстренных операций по реваскуляризации миокарда, экстренных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, ФП, нестабильной стенокардии. У приверженных больных было зарегистрировано меньшее количество компонентов ПККТ по сравнению с неприверженными пациентами (таблица 11).

Всего было зарегистрировано 37 компонентов ПККТ и 21 ПККТ (все остальные случаи были повторными у больных с уже зарегистрированными ПККТ): 20 – на этапе V0-V1 и 17 – на этапе V1-FU. В состав ПККТ вошли 4 летальных исхода, 1 нефатальный ОИМ, 2 нефатальных мозговых инсульта (1 ишемический, 1 геморрагический); 4 случая нестабильной стенокардии, 28 случаев экстренной госпитализации, связанной с декомпенсацией ХСН, в том числе, при пароксизме ФП. В ПККТ (21) вошли случаи смерти от всех причин, 1 ОИМ, 4 случая нестабильной стенокардии

Таблица 11 - Конечные точки исследования в группах приверженных и неприверженных больных (по результатам ШП), НИ АНТЕЙ

Приверженность	Группы пациентов по приверженности к приему НОАК	Количество конечных точек (1 год наблюдения)		p
		Есть	Нет	
Исходная приверженность (по данным анамнеза), V0	Приверженные, V0	10 (6,9%)	134 (93,1%)	0,012
	Неприверженные, V0	6 (22,2%)	21 (77,8%)	
Фактическая приверженность, В 6 мес наблюдения	Приверженные, V1	13 (8,4%)	142 (91,6%)	0,041
	Неприверженные, V1	9 (20,0%)	36 (80,0%)	
Фактическая приверженность, ТК через 1 год наблюдения	Приверженные, FU	11 (7,0%)	147 (93,0%)	0,001
	Неприверженные, FU	12 (31,6%)	26 (68,4%)	

Неприверженность к терапии НОАК/ОАК, диагностированная по ШП, ассоциировалась с повышением вероятности возникновения компонентов ПККТ на протяжении всего периода наблюдения:

Во время визита 6 месяцев наблюдения (В6 мес.) ОШ=2,7 95%ДИ (1,1; 6,9), p=0,035, а к визиту ТК (через 1 год наблюдения) ОШ=6,2 95%ДИ (2,5; 15,5), p=0,0002

По аналогии в таблице 12 приведены данные для групп приверженных и неприверженных пациентов, сформированных на основании результатов ММАС-8, согласно которым значимых различий между больными этих групп выявлено не было.

Статистически значимых различий между группами потенциально приверженных и неприверженных к терапии НОАК пациентов, определенных по ШП, по количеству зарегистрированных в течение 1 года наблюдения конечных точек выявлено также не было ( $p=0,095$ ) [34, 59].

Следует подчеркнуть, что результаты нашей работы выявили очевидные различия между шкалами Мориски и ШП, т.к. первые предназначены для определения общей приверженности к ФТ, и показывают не очень точные результаты при оценке приверженности к конкретному ЛП [33].

Таблица 12 - Конечные точки исследования в группах приверженных и неприверженных больных (по результатам ММАС-8), НИ АНТЕЙ

Приверженность	Группы пациентов по приверженности к лекарственной терапии	Количество конечных точек (1 год наблюдения)		p
		Есть	Нет	
Приверженность (ММАС-8), V0	Приверженные, V0	16 (10,5%)	136 (89,5%)	0,95
	Неприверженные, V0	5 (10,2%)	44 (89,8%)	
Приверженность (ММАС-8), В 6 мес наблюдения	Приверженные, V1	17 (10,8%)	140 (89,2%)	0,53
	Неприверженные, V1	3 (7,5%)	37 (92,5%)	
Приверженность (ММАС-8), ТК через 1 год наблюдения	Приверженные, FU	15 (9,8%)	138 (90,2%)	0,27
	Неприверженные, FU	2 (4,5%)	42 (95,5%)	

Проспективное наблюдательное исследование НИКЕЯ, проводившееся у пациентов со стабильно протекающей ИБС, за практически 2-х летний срок наблюдения выявило в целом типичный для данной категории больных процент возникновения осложнений основного заболевания. В конце исследования была собрана информация о 89% пациентов, что обеспечивает надежность полученных результатов.

В программе «НИКЕЯ» проводилось длительное наблюдение и оценка исходов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Медиана наблюдения составила 21



месяц, интерквартильный размах – (20;23). В конце наблюдения было выполнено 547 телефонных звонков, в 23 случаях получить информацию о пациентах не удалось, в остальных 524 случаях статус больных был определен после контакта с самими больными (509 человек) или их родственниками (15 человек). Таким образом, к концу исследования удалось получить информацию по 524 (89%) из 590 включенных в программу НИКЕЯ пациентов.

Жизненный статус был определен у 524 (88,8%) человек из 590 включенных в исследование: 509 человек были живы на момент телефонного контакта (229 женщин - 45,0% и 280 мужчин - 55,0%); 15 пациентов умерли - 6 женщин (40,0%) и 9 мужчин (60,0%).

Причинами 15 летальных исходов в трех случаях была ИБС (2 ОИМ, 1 – аневризма левого желудочка (ЛЖ)); в одном случае – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); 1 пациент умер по причине злокачественного новообразования (ЗНО); 2 пациента – в результате декомпенсации ХСН; 1 больной из-за развития ОНМК, один летальный исход был обусловлен двусторонней пневмонией. В остальных (6) случаях причины смерти установить не удалось.

У 7 пациентов за период наблюдения развился ОИМ (у одного из больных за прошедший период было 2 ОИМ). 3 человека из этой группы умерли (1 – от трансмурального ОИМ, 1 – от ХСН, причина смерти третьего пациента не известна). У 6 пациентов в течение 21 месяца наблюдения было зафиксировано ОНМК, у 1 пациента было диагностировано повторное ОНМК с разницей в 1 месяц.

У 18 человек были выполнены операции по реваскуляризации миокарда: из них одному пациенту сначала было проведено чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а затем – операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), 7 больным - АКШ; 10 пациентам выполнено ЧКВ со стентированием. Трое из 18 пациентов ЧКВ было выполнено по экстренным показаниям: двоим больным - по поводу ОИМ, одному – по поводу нестабильной стенокардии. Остальным пациентам ЧКВ выполнялось в плановом порядке.

Всего было зарегистрировано 54 осложнения, включенных в ПККТ: у 32 человек – по 1 событию, у 9 – по 2 (всего 18) и у 1 пациента за все время наблюдения было зарегистрировано 4 осложнения.

Структура основных компонентов ПККТ, возникших в ходе программы «НИКЕЯ», по результатам наблюдения в течение 21 месяца, представлена на рисунке 28.



Рисунок 28 - Структура основных сердечно-сосудистых осложнений (компонентов ПККТ), возникших в течение 21 месяца наблюдения (НИ НИКЕЯ)

Из больных, с которыми был установлен контакт, данные о приверженности были получены для 479 человек: 242 пациента продолжили прием никорандила (были привержены), а 237 - нет.

В таблице 13 представлена сравнительная характеристика пациентов двух подгрупп: приверженных и неприверженных к приему никорандила. На основании данных анамнеза основного и сопутствующих заболеваний на этапе включения пациентов в программу различий по полу и возрасту между группами не было и полу. Наиболее очевидными оказались различия, отражающие тяжесть течения ИБС. В первую очередь следует отметить, что пациенты, оставшиеся приверженными к лечению никорандилом к моменту окончания наблюдения, значительно чаще имели стенокардию более тяжелого – III ФК) по сравнению с неприверженными больными, у которых чаще была диагностирована стенокардия I ФК ( $p=0,024$ ).

Анализ возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в зависимости от их приверженности к приему никорандила представлен в таблице 14. В связи с тем, что приверженность к лечению никорандилом удалось установить только у 479 человек, количество компонентов ПККТ меньше, чем указанное на рисунке 29. Также следует подчеркнуть, что при возникновении нефатального осложнения, наблюдение за пациентом продолжалось, поэтому у одного больного в течение всего срока наблюдения могло быть зарегистрировано несколько компонентов ПККТ.

Таблица 13 - Сравнительная характеристика подгрупп пациентов, приверженных и неприверженных к приему никорандила, НИ НИКЕЯ (n=479)

Характеристики пациентов	Приверженные пациенты, n=242	Неприверженные пациенты, n=237	p
Женщины	119 (49,2%)	100 (42,2%)	>0,05
Мужчины	123 (50,8%)	137 (57,8%)	>0,05
Возраст, лет	64 (58;72)	66 (60;72)	>0,05
I ФК стенокардии	12 (5,4%)	35 (17,2%)	<0,0001***
II ФК стенокардии	157 (74,4%)	138 (68,0%)	>0,05
III ФК стенокардии	54 (24,2%)	30 (14,8%)	<0,0001***
ОИМ в анамнезе	148 (61,2%)	148 (62,4%)	>0,05
МИ в анамнезе	9 (3,7%)	10 (4,2%)	>0,05
ЧКВ в анамнезе	29 (12,0%)	63 (26,6%)	<0,0001***
АКШ в анамнезе	14 (5,8%)	28 (11,8%)	0,02*
СД 2 типа	44 (18,2%)	63 (26,6%)	0,027*

Примечание - АКШ – аорто-коронарное шунтирование; МИ – мозговой инсульт; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрескожное вмешательство; ФК – функциональный класс; p – уровень статистической значимости, \* - p>0,05; \*\*\* - p<0,0001

Таблица 14 - Частота развития осложнений (компонентов ПККТ) в подгруппах пациентов, приверженных и неприверженных к приему никорандила

ПККТ и ее компоненты	Приверженные пациенты, n=242	Неприверженные пациенты, n=237	p (критерий хи-квадрат)
ПККТ общая (все компоненты)	7 (2,9%)	32 (13,5%)	<0,001**
Смерть	0 (0%)	3 (1,3%)	н.п.
ОИМ	2 (0,8%)	6 (2,5%)	0,27
ОНМК	1 (0,4%)	5 (2,1%)	0,21
Экстренные реваскуляризации миокарда	0 (0%)	3 (1,3%)	н.п.
Внеплановые госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, ХСН, ФП	4 (2,9%)	15 (6,3%)	0,017*

Примечание - ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПККТ – первичная комбинированная конечная точка; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное вмешательство; p – уровень статистической значимости; н.п. – не применимо

Видно, что любые отдельные компоненты ПККТ чаще встречались у неприверженных к приему никорандила пациентов в сравнении с больными, приверженными к приему этого препарата. Статистически значимые различия продемонстрированы и в частоте госпитализаций по поводу декомпенсации ИБС, ХСН,

ФП: у больных, приверженных к приему никорандила, она была существенно выше, чем у пациентов, неприверженных к его приему.

Таким образом, основные ССО существенно чаще возникали у больных, неприверженных к приему никорандила, в сравнении с пациентами, приверженными к приему этого препарата, что совпадает с результатами ранее проведенного рандомизированного исследования никорандила у больных стабильной стенокардией напряжения (the Impact Of Nicorandil in Angina, IONA) [115].

При анализе выживаемости с построением кривых Каплан-Мейера и применением лог-ранк критерия было выявлено значимое меньшее число компонентов ПККТ в группе приверженных к приему никорандила пациентов ( $p=0,03$ ) за период наблюдения  $1,8\pm 0,4$  года, соответственно (рисунок 29).

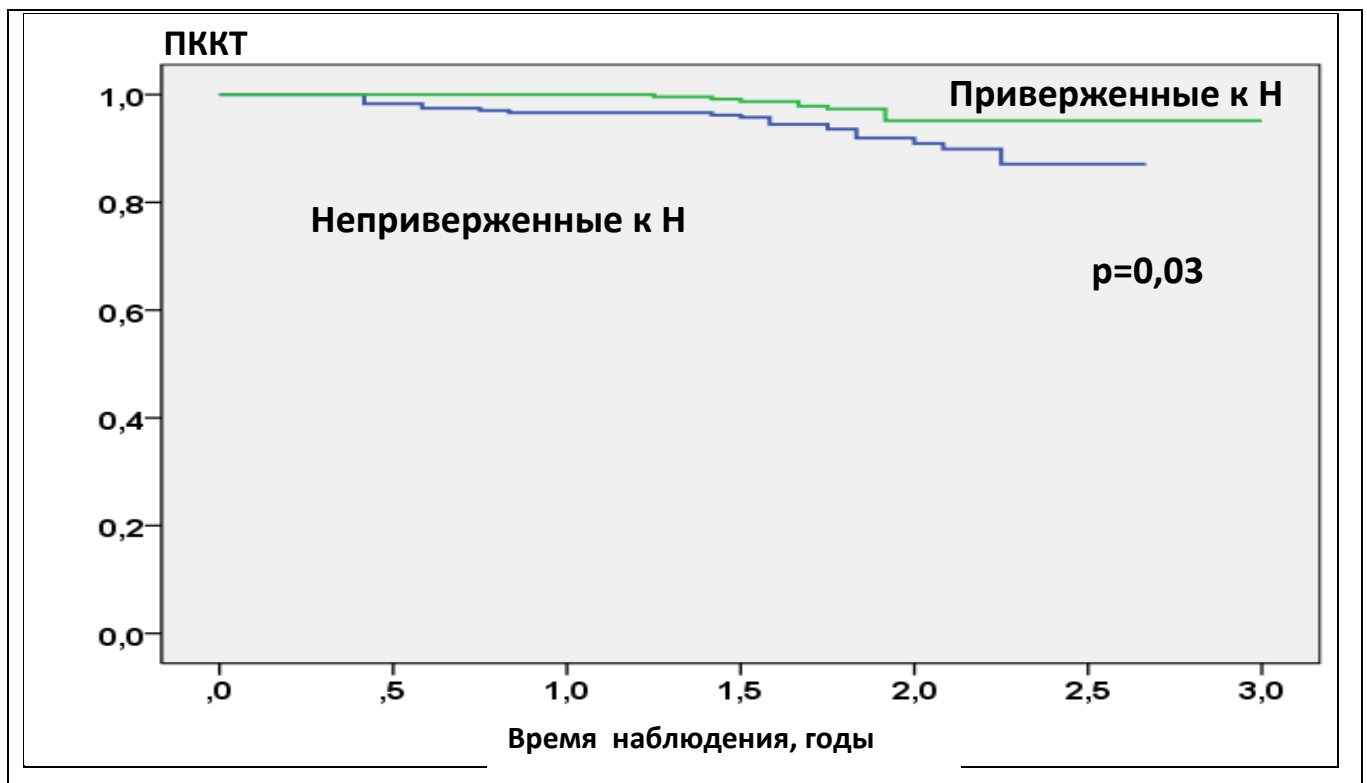


Рисунок 29 - Кривые Каплан-Мейера и значимость различий по log-rank критерию у приверженных и неприверженных к приему никорандила пациентов в НИ НИКЕЯ

Результаты расчета относительного риска развития компонентов ПККТ, нефатальных ОИМ и ОНМК в группах приверженных/неприверженных к приему никорандила пациентов представлены в таблице 2. Отмечается, что прием никорандила приводил к значимому снижению ОР случаев ПККТ, хотя в отношении отдельных компонентов ПККТ различия не достигли статистической значимости (таблица 15).

Таблица 15 - Сравнение исходов в группах приверженных/неприверженных к никорандилу пациентов по результатам НИ НИКЕЯ (n=479)

ПККТ	ОР 95%ДИ Приверженные (242) / Неприверженные (237)	p
Все сердечно-сосудистые события	ОР=0,21 95%ДИ(0,10;0,48)	p<0,0001
Нефатальный инфаркт миокарда	ОР=0,32 95%ДИ(0,07;1,61)	p=0,17
Нефатальный ОНМК	ОР=0,20 95%ДИ(0,02;1,66)	p=0,12

При построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса было выявлено, что прием никорандила, ДА и ББ в среднем на 50% снижает шанс развития событий ПККТ, но только для никорандила этот эффект был статистически значимым: ОР=0,43 95%ДИ(0,20;0,95), p=0,037 (рисунок 30) [31, 60].

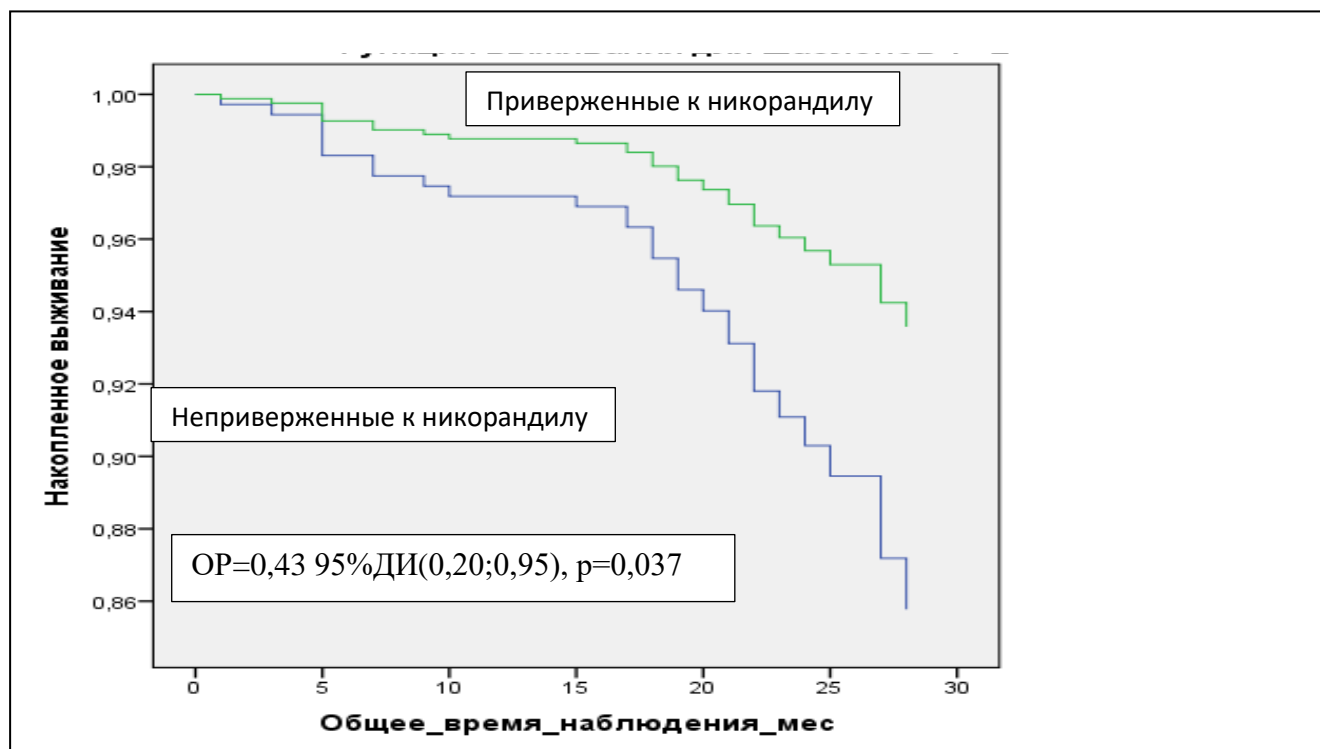


Рисунок 30 - Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса для приверженных/неприверженных к приему никорандила больных НИ «НИКЕЯ»

По данным длительного наблюдения пациентов, перенесших ОНМК, и включенных в регистр ЛИС-2, было показано, что из 960 пациентов с ОНМК, включенных в регистр, 207 человек умерли в стационаре, через через 2,8 [2,1; 3,5] лет наблюдения умерли еще 237 человек, а через 6,1 [6,9; 7,7] лет после выписки остались в живых только 300 человек (31,25%). На рисунке 31 представлена кривая Каплан-Майера, отражающая общую смертность пациентов, перенесших ОНМК, регистра ЛИС-2 (рисунок 31).

Причину смерти удалось установить только в половине случаев (52%), среди которых каждый третий летальный исход был обусловлен либо МИ и цереброваскулярными заболеваниями (18%), либо сердечно-сосудистыми причинами (15%) [47].

Таким образом, анализ неблагоприятных исходов заболеваний у пациентов НИ АНТЕЙ, НИКЕЯ и исследование отдаленных исходов у больных, перенесших ОНМК (в рамках регистра ЛИС-2), продемонстрировал наличие ассоциации между риском развития ССО, показателями качества ФТ и параметрами приверженности к приему рекомендованных ЛП [31, 34, 47, 59, 60].

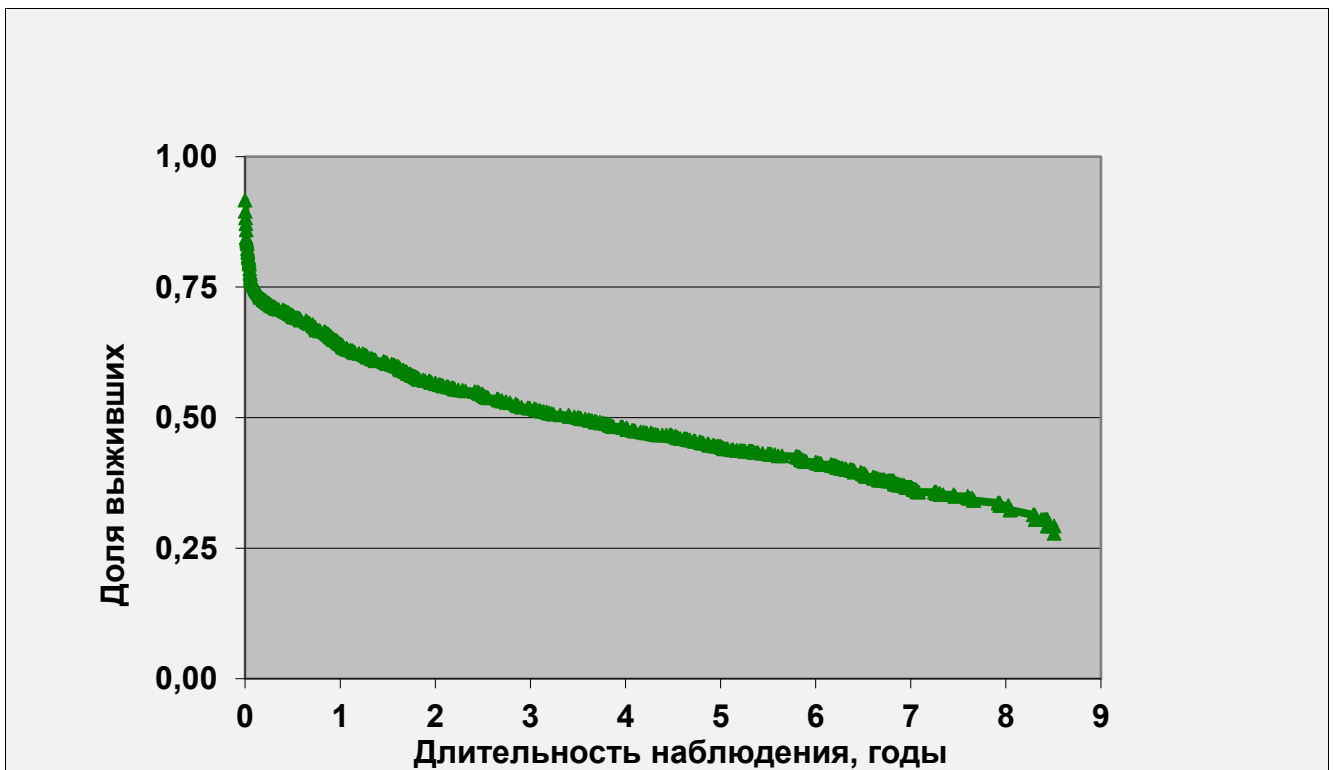


Рисунок 31 - Кривая Каплан-Майера (общая смертность пациентов, перенесших ОНМК) по результатам длительного наблюдения в регистре ЛИС-2

### 3.2.6 Заключение по II этапу работы

При изучении различных видов и показателей приверженности к ФТ было обнаружено, что параметры качества ФТ, - ее эффективность, безопасность, количество принимаемых препаратов и т.д., - часто являются неотъемлемыми составляющими проблемы приверженности, тесно с ней взаимосвязанными, ассоциированными с соблюдением больными ВР. В то же время и сама приверженность к лекарственному лечению тесно взаимосвязана с параметрами качества ФТ. Так наиболее выраженный

эффект ФТ был достигнут у приверженных к лечению пациентов, вплоть до влияния на исходы заболевания. Несоблюдение ВР в отношении лекарственного лечения (неприверженность) было сопряжено с повышением риска возникновения нежелательных явлений ФТ, что, в свою очередь, замыкало порочный круг, приводя к прекращению приема ЛП пациентами и невозможности реализации принципов рациональной ФТ и достижения главных целей лечения – улучшения КЖ и прогноза заболевания, жизни у пациентов с хроническими ССЗ.

III этап – разработка классификаций и интегрированных показателей на основании полученных данных

### ***3.3.1 Классификации приверженности и качества фармакотерапии***

#### **Классификация и терминология приверженности**

Несмотря на многолетнее изучение проблемы приверженности и большое число работ, посвященных вопросам данной проблемы, единой классификации различных видов приверженности до сих пор не разработано. Наиболее близко к решению данной задачи подходят эксперты ВОЗ в специальном докладе этой организации, посвященном проблеме приверженности [271].

В соответствии с положениями данного документа множество идентифицированных факторов, оказывающих влияние на приверженность пациентов к лечению, распределяются в пять групп: факторы, связанные с пациентом; факторы, связанные с системой здравоохранения, в том числе, врачами; факторы лекарственного препарата; факторы заболевания; социально-экономические факторы [271].

На рисунке 32 представлена первоначально предложенная классификация терминов по проблеме «приверженность к лечению», составленная на основании анализа литературных данных (рисунок 32). Терминология по проблеме приверженности обычно англоязычна: в русском языке все многообразие терминов вмещает в себя слово «приверженность», используемое иногда с рядом эпитетов (в ряде случаев, также переводных): намеренная, непреднамеренная, потенциальная, фактическая и т.д. С точки зрения филологии использование термина «приверженность (к) лечению» в русском языке неверно, однако других вариантов и замены данному словосочетанию, ошибочному с точки зрения лексической и семантической сочетаемости, не предлагается [10].

После анализа литературных данных и результатов собственных исследований [12, 23, 75, 24, 26, 37, 51, 53, 56, 61], систематизации собранных сведений, была разработана

классификация различных видов приверженности, как пациентов к ВР, так и врачей к соблюдению положений КР и официальных медицинских инструкций к ЛП.



Рисунок 32 – Терминология по проблеме приверженность (на основании литературных данных)

### Классификация приверженности/неприверженности

Приверженность/неприверженность пациентов была подразделена на 4 класса: 1) приверженность по этапам лечения; 2) приверженность по осознанности предпринимаемых пациентом действий; 3) приверженность по полноте выполнения ВР; 4) отдельные виды приверженности (не включенные в предыдущие разделы) (таблица 16).

#### I. Приверженность/неприверженность пациентов к врачебным рекомендациям

##### 1. Приверженность по этапам лечения

- 1) Приверженность/неприверженность к началу приема нового (новоназначенного) ЛП – первичная неприверженность (ПНП)
- 2) Кратковременная приверженность/неприверженность к приему нового ЛП (до 1 месяца) – начальная вторичная неприверженность (начальная ВНП)
- 3) Долговременная приверженность/неприверженность (устойчивость) к приему ЛП (в течение рекомендованного врачом срока) – вторичная неприверженность (ВНП)



2. Неприверженность по осознанности предпринимаемых пациентом действий
  - 1) Непреднамеренная неприверженность (по причине забывчивости, когнитивных нарушений, недееспособности, независящим от пациента причинам – в силу обстоятельств и др.)
  - 2) Преднамеренная неприверженность (преднамеренное изменение, временное прекращение или полный отказ от терапии)
3. Приверженность по полноте выполнения ВР
  - 1) Полная приверженность – строгое выполнение всех ВР
  - 2) Частичная приверженность – частичное нарушение ВР по режиму приема препаратов (дозы, кратности, времени приема, временные перерывы в лечении и т.д.)
  - 3) Частичная неприверженность – досрочное прекращение начатого лечения по различным причинам
  - 4) Полная неприверженность – полный отказ соблюдать ВР

При дихотомической градации приверженности по полноте выполнения ВР под полной приверженностью подразумевается строгое следование всем данным врачебным инструкциям, а все виды нарушений расцениваются, как неприверженность.
4. Отдельные виды приверженности
  - 1) Потенциальная приверженность – потенциальные намерения соблюдать ВР
  - 2) Фактическая приверженность – реальное соблюдение ВР
  - 3) «Здоровая» приверженность – приверженность пациентов, привыкших вести ЗОЖ и соблюдать все ВР
  - 4) Рациональная неприверженность – неприверженность к лечению при возникновении НЯ фармакотерапии
  - 5) Приверженность «белого халата» - повышение степени соблюдения ВР перед визитом к врачу или при нахождении в ЛПУ (госпитализация)
  - 6) Лекарственная приверженность - приверженность к приему лекарственных препаратов
  - 7) Нелекарственная приверженность - приверженность к немедикаментозным методам лечения

Таблица 16 – Классификация приверженности пациентов к ВР

<b>Приверженность/неприверженность пациентов к ВР</b>			
<p><b>1. Приверженность по этапам лечения</b></p> <p>1) Приверженность к началу приема ново-назначенного ЛП – первичная приверженность</p> <p>2) Кратковременная приверженность к приему нового ЛП - – вторичная приверженность</p> <p>3) Долговременная приверженность (устойчивость) к приему ЛП (в течение рекомендованного врачом срока) – вторичная приверженность</p>	<p><b>2. Неприверженность по осознанности предпринимаемых пациентом действий</b></p> <p>1) Непреднамеренная неприверженность (по причине забывчивости, недееспособности, независящим от пациента причинам – в силу обстоятельств и др.)</p> <p>2) Преднамеренная неприверженность (преднамеренное изменение, временное прекращение или полный отказ от терапии)</p>	<p><b>3. Приверженность/неприверженность по полноте соблюдения ВР</b></p> <p>1) Полная приверженность – строгое выполнение всех ВР на протяжении всего рекомендованного периода (или постоянно)</p> <p>2) Частичная приверженность – частичное нарушение ВР по режиму приема препаратов (дозы, кратности, времени приема, временные перерывы в лечении и т.д.)</p> <p>3) Частичная неприверженность – досрочное прекращение начатого лечения по различным причинам</p> <p>4) Полная неприверженность – отказ начать лекарственное лечение и соблюдать другие ВР</p>	<p><b>4. Отдельные виды приверженности</b></p> <p>1) Потенциальная приверженность – потенциальные намерения соблюдать ВР</p> <p>2) Фактическая приверженность – реальное соблюдение ВР</p> <p>3) «Здоровая» приверженность – приверженность пациентов, привыкших вести ЗОЖ и соблюдать все ВР</p> <p>4) Рациональная неприверженность – неприверженность к лечению при возникновении НЯ фармакотерапии</p> <p>5) Приверженность «белого халата» - повышение степени соблюдения ВР перед визитом к врачу или при нахождении в ЛПУ (госпитализация)</p> <p>6) Лекарственная приверженность - приверженность к приему лекарственных препаратов</p> <p>7) Нелекарственная приверженность - приверженность к немедикаментозным методам лечения</p> <p>8) Приверженность к посещению врачей (ЛПУ)</p> <p>а. Полная - регулярное посещение врача не реже 1 раза в год;</p> <p>б. Неполная – нерегулярное, редкое (реже 1 раза в год) посещение врача</p> <p>с. Неприверженность – непосещение лечащего врача</p>

- 8) Приверженность к посещению врачей ЛПУ (\*для пациентов с ХНИЗ)
  - a. Полная - регулярное посещение врача не реже 1 раза в год;
  - b. Неполная – нерегулярное, редкое (реже 1 раза в год) посещение врача
  - c. Неприверженность – непосещение лечащего врача

II. Приверженность/неприверженность врачей к соблюдению положений клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам

В основу классификации приверженности/неприверженности врачей, были положены ведущие показатели отклонений ВР от положений КР и инструкций к используемым ЛП (таблица 17).

1. Неприверженность к КР

- 1) Назначение препаратов при наличии показаний
- 2) Назначение препаратов с недоказанной эффективностью (в том числе, неверный выбор соли, лекарственной формы ЛП, препарата внутри класса)
- 3) Назначение препаратов при III классе КР
- 4) Назначение препаратов при наличии противопоказаний
- 5) Назначение препаратов при отсутствии показаний
- 6) Полипрагмазия
- 7) Клиническая инертность в достижении целевых значений показателей эффективности лечения

2. Неприверженность к официальным инструкциям ЛП

- 1) Off-label назначения (назначения по показаниям, отсутствующим в официальной инструкции; с нарушением дозировок, использование ЛП у пациентов возрастных групп, не указанных в инструкции или отмеченных, как противопоказание; назначения при наличии противопоказаний (особенно абсолютных), указанных в официальной инструкции к ЛП)
- 2) Назначение нерациональных комбинаций ЛП, без учета лекарственных взаимодействий, указанных в инструкции.

Таблица 17 –Классификация неприверженности врачей

**Неприверженность врачей к КР и  
положениям официальных инструкций к лекарственным препаратам**

**1. Неприверженность к КР**

- 1) Назначение препаратов с недоказанной эффективностью (в том числе, неверный выбор соли, лекарственной формы ЛП, препарата внутри класса)
- 2) Назначение препаратов при III классе рекомендаций
- 3) Назначение препаратов при наличии противопоказаний
- 4) Назначение препаратов при отсутствии показаний
- 5) Неназначение препаратов при наличии показаний
- 6) Полипрагмазия
- 7) Клиническая инертность в достижении целевых значений показателей эффективности лечения

**2. Неприверженность к официальным инструкциям ЛП**

- 1) Off-label назначения (назначения по показаниям, отсутствующим в официальной инструкции к ЛП; назначения при наличии противопоказаний (особенно абсолютных), указанных в официальной инструкции), с нарушением дозировки, возрастных ограничений и др.)
- 2) Назначение нерациональных комбинаций ЛП.

### **Классификация качества фармакотерапии**

За основу классификации качества ФТ (таблица 18) были взяты как собственные наработки по вопросам эффективности и безопасности лекарственного лечения, так и основные ПСФ, согласно данным Европейской ассоциацией фармацевтической помощи (Mil JWF. и соавт., 2017) - выбор конкретного ЛП, применение фиксированных комбинаций, титрация доз для достижения целевых значений контролируемых показателей и др.[195].

Одной из наиболее важных позиций в разработанной классификации качества ФТ является назначение ЛП, благоприятно влияющих на прогноз заболевания и жизни, имеющих уровень КР I и IIa (при любом классе доказательства). Данный фактор был отобран в качестве одного из критериев, включенных в оценочную балльную шкалу и применяемых в формуле вычисления интегрированных показателей качества ФТ и рациональной ФТ: ККФТ и ИРФТ.

Также надежным и информативным показателем эффективности ЛП является достижение целевых уровней ряда показателей, для которых эти уровни определены: уровень АД при АГ, уровень ХС ЛПНП у пациентов с различным ССР, уровень МНО для пациентов, имеющих показания к приему оральных антикоагулянтов при лечении варфарином, уровень гликированного гемоглобина у больных СД.

Из критериев безопасности ФТ были отобраны показатели наличия абсолютных противопоказаний к ЛП, а также, учитывая высокую значимость фактора, наличие серьезных НЯ при приеме ЛП в анамнезе, любых НЯ лекарственного лечения, вызывающих снижение КЖ и приверженности к ФТ, которые были выявлены по данным анкетирования, опроса пациентов, по результатам анализа медицинской документации.

#### ***3.3.2 Разработка и апробация интегрированных показателей***

При создании интегрированных показателей – коэффициента качества ФТ и индекса рациональной ФТ (ККФТ и ИРФТ) был использован метод экспертной оценки [22]. Метод заключался в оценке отобранных (по результатам выполненных проспективных НИ и опросов кросс-секционных исследований в рамках регистров) наиболее значимых параметров изучаемых аспектов путем процедуры непосредственного оценивания.

Таблица 18 - Классификация основных показателей качества ФТ

## Классификация качества фармакотерапии (ФТ)

### 1. Эффективность ФТ (ориентир – клинические рекомендации, официальная инструкция к ЛП)

#### ➤ По факту назначения/неназначения ЛП:

- Назначение необходимых ЛП (особенно жизнесохраняющих life-saving drugs) в соответствие с имеющимися показаниями у пациента, согласно современным клиническим рекомендациям (КР)

#### ➤ По правильности дозировки, кратности и других условий лечения ЛП

- Избегание неоправданно низких доз и передозировки ЛП
- Соблюдение других условий (хронофармакотерапия, совместный прием (или его исключение) с продуктами питания, напитками и др.)

#### ➤ Выбор конкретного ЛП

- Выбор класса ЛП, соли ЛП, лекарственной формы ЛП, оригинального ЛП/дженерика

#### ➤ Достижение целевых значений показателей (при наличии таковых) – целевого уровня АД, целевых показателей липидного спектра, показателя МНО и др.

### 2. Безопасность ФТ

#### ➤ Неназначение ЛП, к которым у пациента есть противопоказания или сведения о нежелательных явлениях (НЯ) в анамнезе

#### ➤ Избегание нерациональных комбинаций ЛП

#### ➤ Избегание полипрагмазии (неназначение «лишних» ЛП с недоказанной эффективностью, использование фиксированных комбинаций ЛП, «полипила»).

В основу отбора были положена методика непосредственного оценивания наиболее значимых показателей качества ФТ с применением алгебраического подхода при разработке формулы количественного расчета ККФТ и ИРФТ.

Расчет коэффициента конкордантности экспертного оценивания был выполнен с помощью сервиса <https://math.semestr.ru/corel/concordance.php>.

### **Разработка коэффициента качества фармакотерапии (ККФТ)**

На первом этапе разработки интегрированных показателей были отобраны наиболее значимые параметры качества ФТ (для расчета) ККФТ: 1) показатели назначения ЛП, обладающих доказанным влиянием на прогноз и повышение КЖ, что должно было быть подтверждено высоким классом доказательности, согласно положениям КР (I и IIa); 2) параметры эффективности применения ЛП по достижению целевых уровней клинико-лабораторных показателей при наличии таковых (АД, ХС ЛПНП, НbA1C, МНО); 3) показатели безопасности ФТ (наличие у пациента абсолютных противопоказаний к лечению ЛП, сведения о наличии серьезных НЯ фармакотерапии в анамнезе). Эксперты (n=3) выполняли оценку данных параметров по 5-балльной системе оценок. Результаты балльного оценивания экспертами параметров качества ФТ представлены в таблице 20, а составленные на их основе матрица рангов и таблица значимости оцениваемых параметров – в таблицах 21 и 22 (таблицы 19-21).

Таблица 19 - Результаты балльного оценивания экспертами основных параметров качества ФТ

Параметры для экспертного оценивания	Эксперт №1	Эксперт №2	Эксперт №3
Назначение ЛП с доказанной эффективностью	4	5	5
Эффективность ЛП (по достижению целевых уровней показателей)	3	4	3
Безопасность ФТ (данные анамнеза о серьезных НЯ и абсолютных противопоказаниях к ЛП)	4	5	4

Таблица 20 - Матрица рангов, рассчитанная на основании данных таблицы 20

Параметры	Эксперт №1	Эксперт №2	Эксперт №3	Сумма рангов	d	d <sup>2</sup>
Назначение ЛП с доказанной эффективностью, x1	2.5	2.5	5	10	2	4
Эффективность ЛП (по достижению целевых уровней показателей) , x2	1	1	3	5	-3	9
Безопасность ФТ (данные анамнеза о серьезных НЯ и абсолютных противопоказаниях к ЛП) , x3	2.5	2.5	4	9	1	1
Σ	6	6	12	24		14
<p>Примечание - где</p> $d = \sum x_{ij} - \frac{\sum \sum x_{ij}}{n} = \sum x_{ij} - 8$ $\sum x_{ij} = \frac{(1+n)n}{2} = \frac{(1+3)3}{2} = 6$						

Таблица 21 - Анализ значимости на основании экспертной оценки исследуемых параметров (x) для расчета ККФТ

Параметры	Сумма рангов
Эффективность ЛП (по достижению целевых уровней показателей), x2	5
Безопасность ФТ (данные анамнеза о серьезных НЯ и абсолютных противопоказаниях к ЛП), x3	9
Назначение ЛП с доказанной эффективностью, x1	10

На основании экспертной оценки (коэффициент согласованности=0,93: высокая степень согласованности мнений) показателям, включенным в формулу, были присвоены следующие балльные значения:



- по каждому из видов терапии: АГТнеобх., ГЛТ необх., ССТнеобх, АТТнеобх, ИРААСТнеобх., ИСАСТ необх, присваивают 1 балл в случае наличия показаний к ней, и 0 баллов - при отсутствии показаний к назначению такого лечения,
- K0 – коэффициент безопасности ФТ – при наличии абсолютных противопоказаний или серьезных ПЭ лекарственной терапии =0, во всех остальных случаях =1.
- по каждому из видов терапии: АГТназн., ГЛТназн., ССТназн., АТТназн., ИРААСТназн., ИСАСТназн., присваивают 1 балл в случае назначения терапии при наличии показаний к ней и 0 баллов при отсутствии назначения соответствующей терапии при наличии показаний к ней или при назначении терапии в отсутствие показаний,
- АГТэф., ГЛТэф., ССТэф., АТТэф. – критерии эффективности АГТ, ГЛТ, ССТ и АТТ по достижению установленных целевых показателей для АД, ХС ЛПНП, НbА1С и МНО (АТТэф.\* - только для терапии варфарином: МНО в пределах 2,0-3,0 при TTR≥65%): при достижении целевых показателей критерии эффективности=1, при недостижении=0,5.

Для вычисления ККФТ для пациентов с ССЗ была предложена следующая формула (1):

$$\text{ККФТ} = \frac{\text{Назначенная ФТ}}{\text{Необходимая ФТ}} \times 100\%, \quad (1)$$

где «Необходимая ФТ» = [АГТнеобх. x K0+ ГЛТнеобх. x K0 + АТТнеобх. x K0+ ССТнеобх. x K0+ ИРААСТнеобх. x K0 + ИСАСТнеобх. x K0];

«Назначенная ФТ»=(АГТназн. x АГТэф.) + (ГЛТназн. x ГЛТэф.) + (ССТназн. x ССТэф.) + АТТназн. x КПАТТ x АТТэф.\* + ИРААСТназн. + ИСАСТназн.

При наличии нозологий, требующих назначения ЛП с доказанной эффективностью, по аналогии вводятся дополнительные переменные (включая необходимые ЛП, назначенные ЛП, оценку их эффективности, K0)

Универсальная формула (2) для вычисления ККФТ была определена следующим образом:

$$\text{ККФТ} = \frac{\sum \text{ЛП назнач.} \times \text{К эф.}^*}{\sum \text{ЛП необх.} \times \text{K0}} \times 100\%, \quad (2)$$

\* при отсутствии определенных критериев эффективности для ЛП (ДА, НОАК) Кэф.=1

### Разработка индекса рациональной фармакотерапии (ИРФТ)

Ключевым этапом работы была разработка показателя, сочетающего основные параметры качества терапии и приверженности к медикаментозному лечению. В связи с тем, что объединение данных параметров, на наш взгляд, наиболее полно отражает, является ли проводимая ФТ рациональной, т.е. позволяющей достичь главные цели лечения – улучшение прогноза и качества жизни пациента, интегрированный показатель получил название индекс рациональной фармакотерапии (ИРФТ).

Помимо параметров качества ФТ, на основании которых был разработан ККФТ, для экспертной оценки был добавлен фактор приверженности к лечению (таблица 22). Баллы экспертных оценок были переведены в ранги для построения матрицы рангов аналогично разработке ККФТ (таблица 23).

Таблица 22 - Результаты балльного оценивания экспертами основных параметров качества ФТ и приверженности к лечению для разработки ИРФТ

Параметры для экспертного оценивания	Эксперт №1	Эксперт №2	Эксперт №3
Назначение ЛП с доказанной эффективностью	4	5	5
Эффективность ЛП (по достижению целевых уровней показателей)	3	4	3
Безопасность ФТ (данные анамнеза о серьезных НЯ и абсолютных противопоказаниях к ЛП)	4	5	4
Приверженность к лечению	4	5	5

После анализа значимости (согласно экспертной оценке, коэффициент согласованности = 0,9 свидетельствует о высокой степени согласованности мнений экспертов) параметров, отобранных для включения в формулу расчета ИРФТ (таблица 24), им были присвоены следующие балльные значения: параметрам эффективности, безопасности и назначения ЛП - аналогичные используемым при вычислении ККФТ, коэффициент приверженности =1 в случае приверженности пациента к лечению, и 0 – если пациент был непривержен ФТ (использована дихотомическая градация для приверженности).

Таблица 23 - Матрица рангов, рассчитанная на основании данных таблицы 23

Параметры	Эксперт №1	Эксперт №2	Эксперт №3	Сумма рангов	d	d <sup>2</sup>
Назначение ЛП с доказанной эффективностью, x1	3	3	3.5	9.5	2	4
Эффективность ЛП (по достижению целевых уровней показателей) , x2	1	1	1	3	-4.5	20.25
Безопасность ФТ (данные анамнеза о серьезных НЯ и абсолютных противопоказаниях к ЛП) , x3	3	3	2	8	0.5	0.25
Приверженность к лечению, x4	3	3	3.5	9.5	2	4
$\Sigma$	10	10	10	30		28.5

Примечание - где

$$d = \sum x_{ij} - \frac{\sum \sum x_{ij}}{n} = \sum x_{ij} - 7.5$$

$\Sigma$  - контрольная сумма для проверки правильности составления матрицы

$$\sum x_{ij} = \frac{(1+n)n}{2} = \frac{(1+4)4}{2} = 10$$

Таблица 24 - Анализ значимости на основании экспертной оценки исследуемых параметров (x) для расчета ИРФТ

Параметры	Сумма рангов
Эффективность ЛП (по достижению целевых уровней показателей) , x2	3
Безопасность ФТ (данные анамнеза о серьезных НЯ и абсолютных противопоказаниях к ЛП) , x3	8
Назначение ЛП с доказанной эффективностью, x1	9.5
Приверженность к лечению, x4	9.5

Таким образом, была выведена следующая формула для расчета интегрированного (объединяющего параметры качества и приверженности ФТ) показателя - ИРФТ:

ИРФТ вычисляется по формуле (3):

$$\text{ИРФТ} = \frac{\text{Реализованная ФТ}}{\text{Необходимая ФТ}} \times 100\%, \quad (3)$$

где «Необходимая ФТ» = [АГТ<sub>необх.</sub> х К0+ ГЛТ<sub>необх.</sub> х К0 + АТТ<sub>необх.</sub> х К0+ ССТ<sub>необх.</sub> х К0+ ИРААСТ<sub>необх.</sub> х К0 + ИСАСТ<sub>необх.</sub> х К0] – расчет аналогичен формуле ККФТ;

«Реализованная ФТ»=(АГТ<sub>назн.</sub> х КПАГТ х АГТэф.) + (ГЛТ<sub>назн.</sub> х КПГЛТ х ГЛТэф.) + (ССТ<sub>назн.</sub> х КПССТ х ССТэф.) + (АТТ<sub>назн.</sub> х КПАТТ)+ (ИРААСТ<sub>назн.</sub> х КПИРААСТ) + (ИСАСТ<sub>назн.</sub> х КПИСАСТ) - сумма баллов за проведенные фармакотерапевтические мероприятия (назначенные ЛП), их эффективность и приверженность к ним пациента, где:

Баллы по назначению различных видов терапии (АГТ<sub>назн.</sub>, ГЛТ<sub>назн.</sub>, ССТ<sub>назн.</sub>, АТТ<sub>назн.</sub>, ИРААСТ<sub>назн.</sub>, ИСАСТ<sub>назн.</sub>) и по их эффективности (АГТэф., ГЛТэф., ССТэф., АТТэф) начисляются по аналогии с расчетом ККФТ.

КПАГТ, КПсст, КПглт, КПатт, КПирааст, КПисаст – коэффициенты приверженности (КП) к конкретному виду терапии, где КП = 1 при приверженности, КП=0,5 при частичной приверженности, КП = 0 при неприверженности, соответственно.

При наличии нозологий, требующих назначения ЛП с доказанной эффективностью, по аналогии вводятся дополнительные переменные

Универсальная формула расчета ИРФТ (4):

$$\text{ИРФТ} = \text{ККФТ} \times \text{КПобщ.} \quad (4)$$

где: КП общ. – общая приверженность к приему ЛП.

За отрезную точку для ККФТ и ИРФТ была взята медиана данных интегрированных показателей, равная 50%.

### **Апробация интегрированных показателей: ККФТ и ИРФТ**

Апробация разработанных интегрированных показателей, ККФТ и ИРФТ, по предложенным формулам была выполнена на основании данных госпитально-

амбулаторного регистра ЛИС-2 у пациентов, перенесших ОНМК и у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения по результатам НИ НИКЕЯ.

#### Апробация ККФТ

Значения ККФТ были определены у 379 пациентов, перенесших ОНМК, во время обследования, выполненного через 2,8 (2,1; 3,5) лет наблюдения после референсного события (таблица 25).

Таблица 25 - Результаты оценки ККФТ у больных, перенесших ОНМК (регистр «ЛИС-2»)

Значение ККФТ,%	Пациенты, (n=379)	Пациенты, (%)
0	116	30,6
13	11	2,9
17	32	8,4
25	15	4,0
33	51	13,5
38	18	4,7
50	51	13,5
63	8	2,1
67	50	13,2
75	7	1,8
83	17	4,5
88	2	0,5
100	1	0,3

Следует подчеркнуть, что у 59,4% больных значения ККФТ составили менее половины (<50%) от максимального.

При построении кривой Каплан-Мейера для подгрупп с ККФТ  $\geq 50\%$  и  $< 50\%$  была выявлена тенденция к снижению ОР ( $p=0,072$ ) развития ПККТ (ПККТ, включавшую смерть от всех причин, повторный ОНМК, ОИМ, экстренную госпитализацию по поводу ССЗ) у пациентов с ФТ более высокого качества, согласно значениям данного коэффициента, не достигая, однако, статистической значимости (рисунок 33).

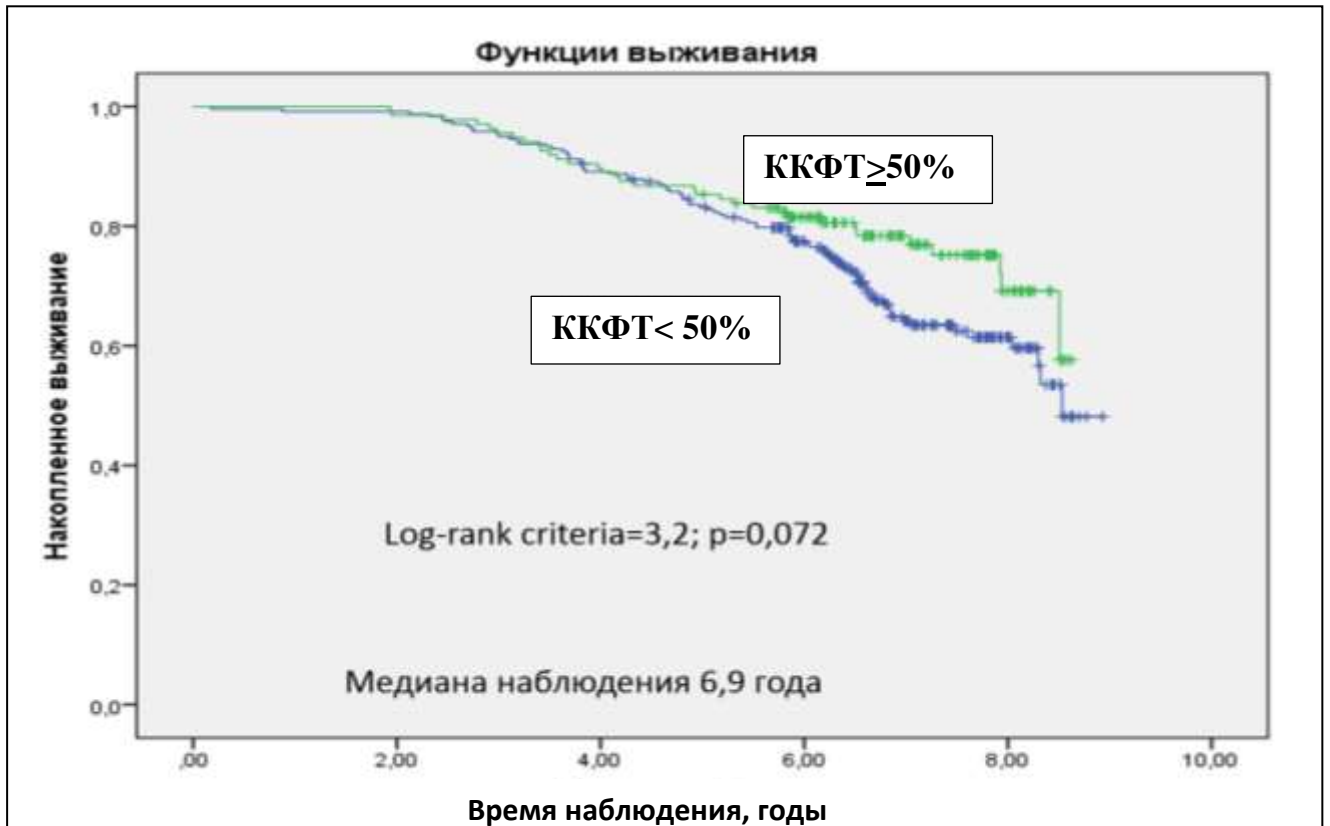


Рисунок 33 - Кривые Каплан-Майера для групп пациентов, перенесших ОНМК, со значениями ККФТ больше (включительно) и меньше 50%

В когорте пациентов с ИБС: стенокардией напряжения (НИ НИКЕЯ) ККФТ был рассчитан у 587 больных из 590 (таблица 26). Согласно полученным результатам, качество ФТ, назначаемой пациентам с ИБС, превосходит таковое у больных, перенесших ОНМК: ККФТ=0 был получен только у 8 (1,4%) человек, в отличие от каждого третьего пациента регистра ЛИС-2 (ККФТ=0 у 116 (30,4%) человек). Тем не менее, каждый шестой пациент (16,4%) с ИБС, стенокардией напряжения получал ФТ неудовлетворительного качества (ККФТ < 50%).

Компонентами ПККТ в НИ НИКЕЯ являлись сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, ОНМК, госпитализация, связанная с нестабильной стенокардией, декомпенсацией ХСН.

Для групп пациентов с ККФТ меньше и больше (включительно) 50% были построены кривые Каплан-Майера: количество неблагоприятных исходов было меньше в группе с более высоким значением ККФТ, однако различия между группами, согласно значению лог-ранк критерия, не достигли статистической значимости ( $p=0,06$ ) (рисунок 34).

Таблица 26 - Значения ККФТ у пациентов со стенокардией напряжения НИ НИКЕЯ (n=587)

ККФТ		Частота	Проценты	Валидный процент	Накопленный процент
Валидные	0	8	1,4	1,4	1,4
	17	1	,2	0,2	1,5
	20	2	,3	0,3	1,9
	25	17	2,9	2,9	4,8
	33	56	9,5	9,5	14,3
	40	12	2,0	2,0	16,4
	50	73	12,4	12,4	28,8
	60	95	16,1	16,2	45,0
	67	133	22,5	22,7	67,6
	75	10	1,7	1,7	69,3
	80	143	24,2	24,4	93,7
	83	2	0,3	0,3	94,0
	100	35	5,9	6,0	100,0
	Всего	587	99,5	100,0	
Пропущенные	Системные	3	0,5		
Всего		590	100,0		

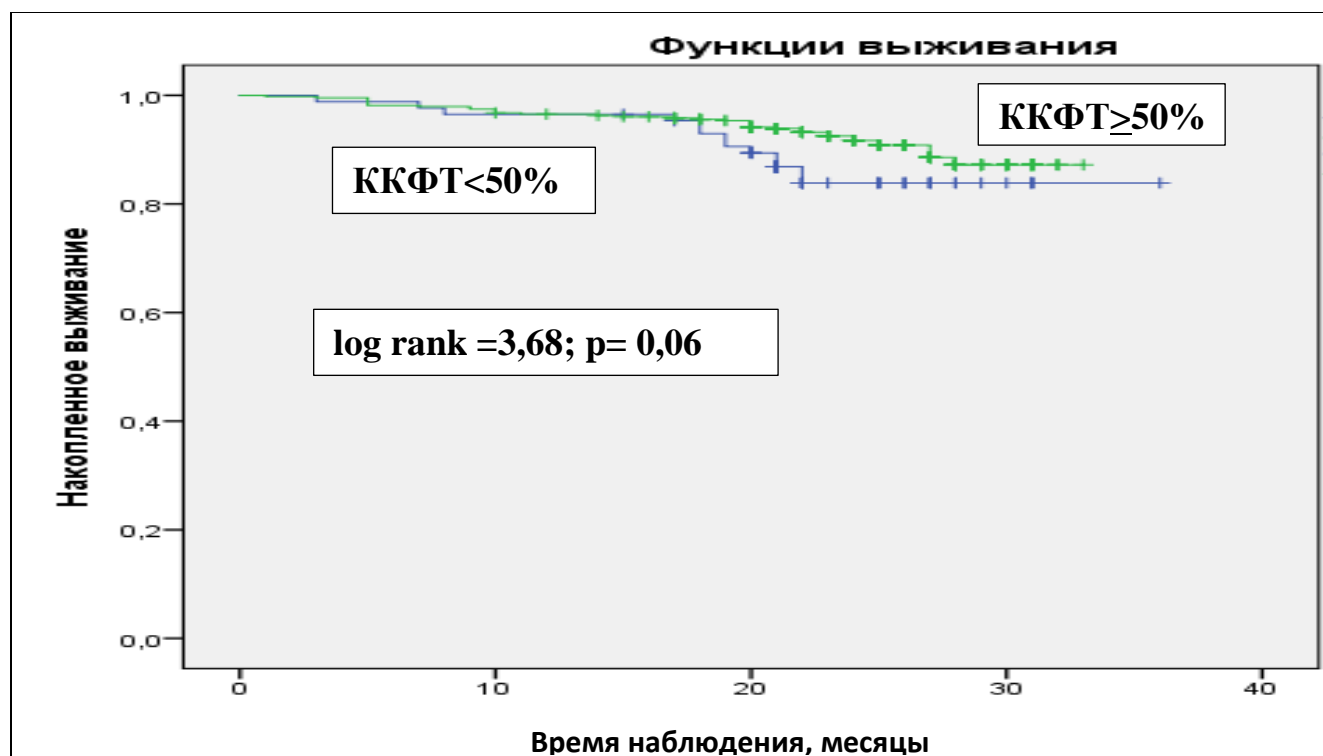


Рисунок 34 - Кривые выживаемости Каплан-Майера для групп пациентов со стабильной стенокардией и значениями ККФТ больше (включительно) и меньше 50%

Это еще раз подчеркивает важность качества ФТ в достижении наиболее значимой цели лечения – улучшении прогноза заболевания и жизни. Тем не менее, статистическая значимость, соответствующая вероятности ошибки 2 рода  $> 5\%$ , обосновывает предположение о недостаточности применения только этого критерия, т.к. неудовлетворительная приверженность пациента к назначенной терапии может нивелировать достижение ожидаемого положительного результата лекарственного лечения.

#### Апробация ИРФТ

По предложенной формуле у пациентов, перенесших ОНМК (по данным регистра ЛИС-2), был вычислен ИРФТ (таблица 27)

Таблица 27 - Результаты оценки ИРФТ у больных, перенесших ОНМК (регистр «ЛИС-2»)

Значение ИРФТ, %	Пациенты, (n=379)	Пациенты, (%)
0	204	53,8
12,50	3	0,8
16,67	18	4,7
25,00	41	10,8
33,33	20	5,3
37,50	2	0,5
50,00	69	18,2
66,67	8	2,1
75,00	12	3,2
83,33	2	0,5

У 266 (70,2%) пациентов, перенесших ОНМК, значения ИРФТ составило менее 50%.

При анализе выживаемости по лог-ранк тесту было выявлено статистически значимое расхождение кривых выживаемости Каплан-Майера в группах со значением ИРФТ  $< 50\%$  и  $\geq 50\%$  (рисунок 35).

Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, при введении поправок на пол и возраст, выявил, что значение ИРФТ  $< 50\%$  у таких больных ассоциировано с более высоким риском развития компонентов ПККТ: ОР=1,65 95%ДИ (1,02; 2,67)  $p=0,043$ , чем у пациентов со значение данного интегрированного показателя от 50% и выше (рисунок 36).



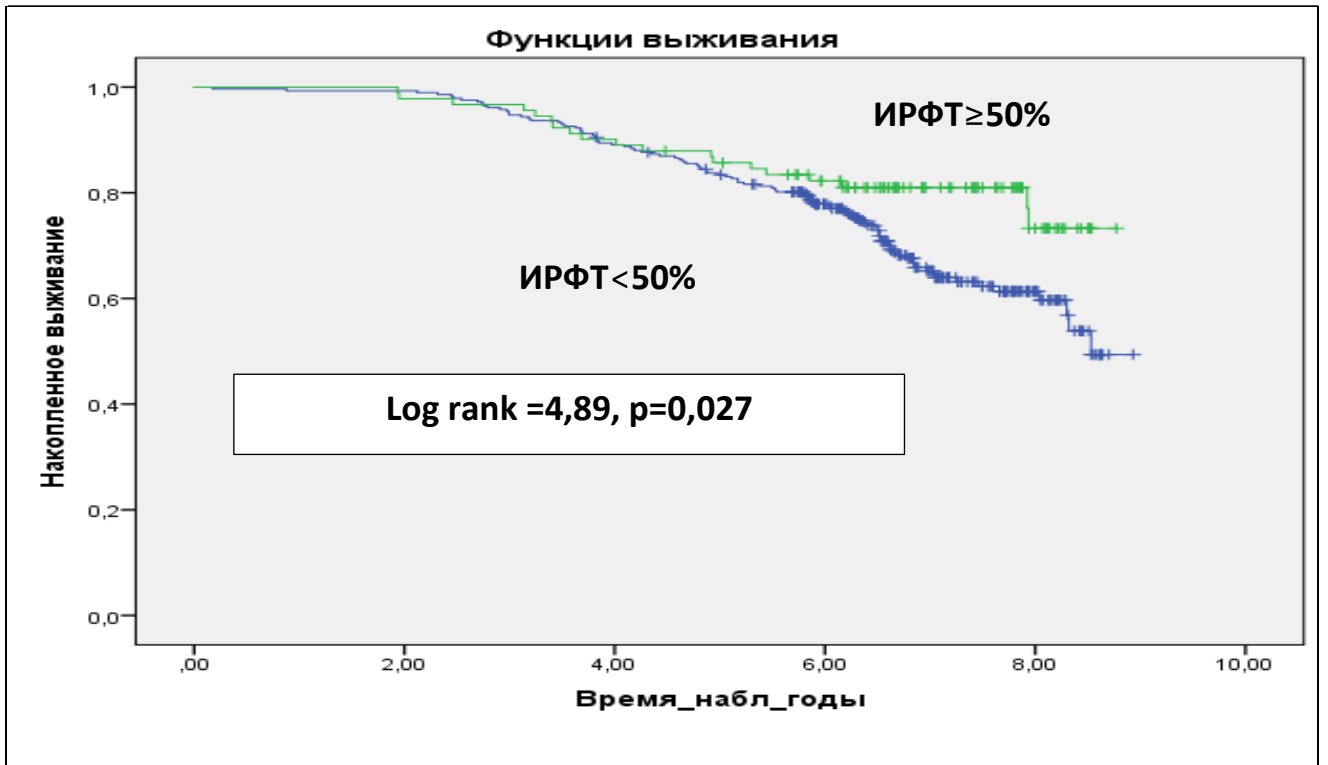


Рисунок 35 Кривые Каплан-Майера для групп пациентов, перенесших ОНМК, со значениями ИРТ больше (включительно) и меньше 50%

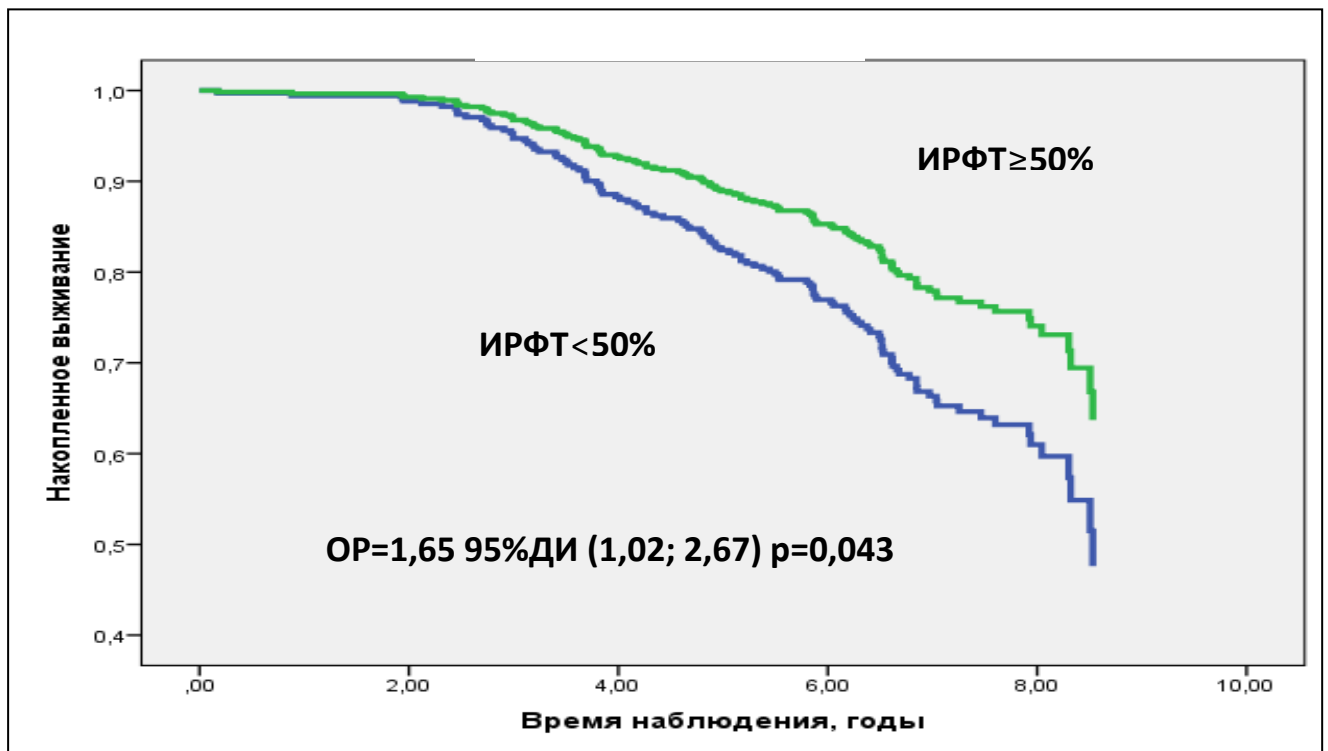


Рисунок 36 - Результаты регрессионного анализа Кокса (функция риска) у пациентов, перенесших ОНМК (группы со значениями ИРТ больше (включительно) и меньше 50%

Таким образом, была подтверждена значимая ассоциация значений ИРФТ с риском неблагоприятных исходов у больных, перенесших ОНМК, обосновывающее комплексный подход с одновременной оценкой аспектов качества ФТ и приверженности к ней.

Расчет ИРФТ по предложенной формуле был выполнен и в когорте пациентов с ИБС: стенокардией напряжения, в исследовании НИКЕЯ. Все необходимые для вычисления ИРФТ данные были собраны у 484 пациентов, средний срок наблюдения пациентов составил  $19,2 \pm 6$  месяцев. По результатам вычисления было выявлено, что у большинства пациентов (419 (82,4%) человек) ИРФТ составил менее 50%, а ИРФТ более 50% был определен только у каждого пятого больного стабильной стенокардией (65 (17,6%) человек). Именно в группе пациентов с очень низким значением ИРФТ (менее 25%) было зафиксировано основное число (44 из 45) сердечно-сосудистых исходов, включенных в конечные точки исследования НИКЕЯ (сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, ОНМК, госпитализация, связанная с нестабильной стенокардией, декомпенсацией ХСН).

Таблица 28 - Значения ИРФТ у пациентов ИБС: стенокардией напряжения (НИ НИКЕЯ)

Значение ИРФТ, %	Пациенты, (n=484)	Пациенты, (%)
0	293	60,5
13	4	0,8
17	13	2,7
25	66	13,6
33	23	4,8
50	56	11,6
67	9	1,9
100	293	4,1

Анализ выживаемости с расчетом ОР в регрессионной модели Кокса подтвердил ассоциацию значения ИРФТ и прогноза: ОР=3,0 95%ДИ (1,14; 7,92),  $p=0,026$  и для пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения: при низких значениях ИРФТ, риск неблагоприятных исходов у таких больных трехкратно возрастает.

По результатам лог-ранк теста расхождение кривых выживаемости для групп с ИРФТ более и менее 50% было статистически значимым (рисунок 37). Согласно результатам регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, риск неблагоприятных исходов при ИРФТ<50% был в 3 раза выше (рисунок 38).

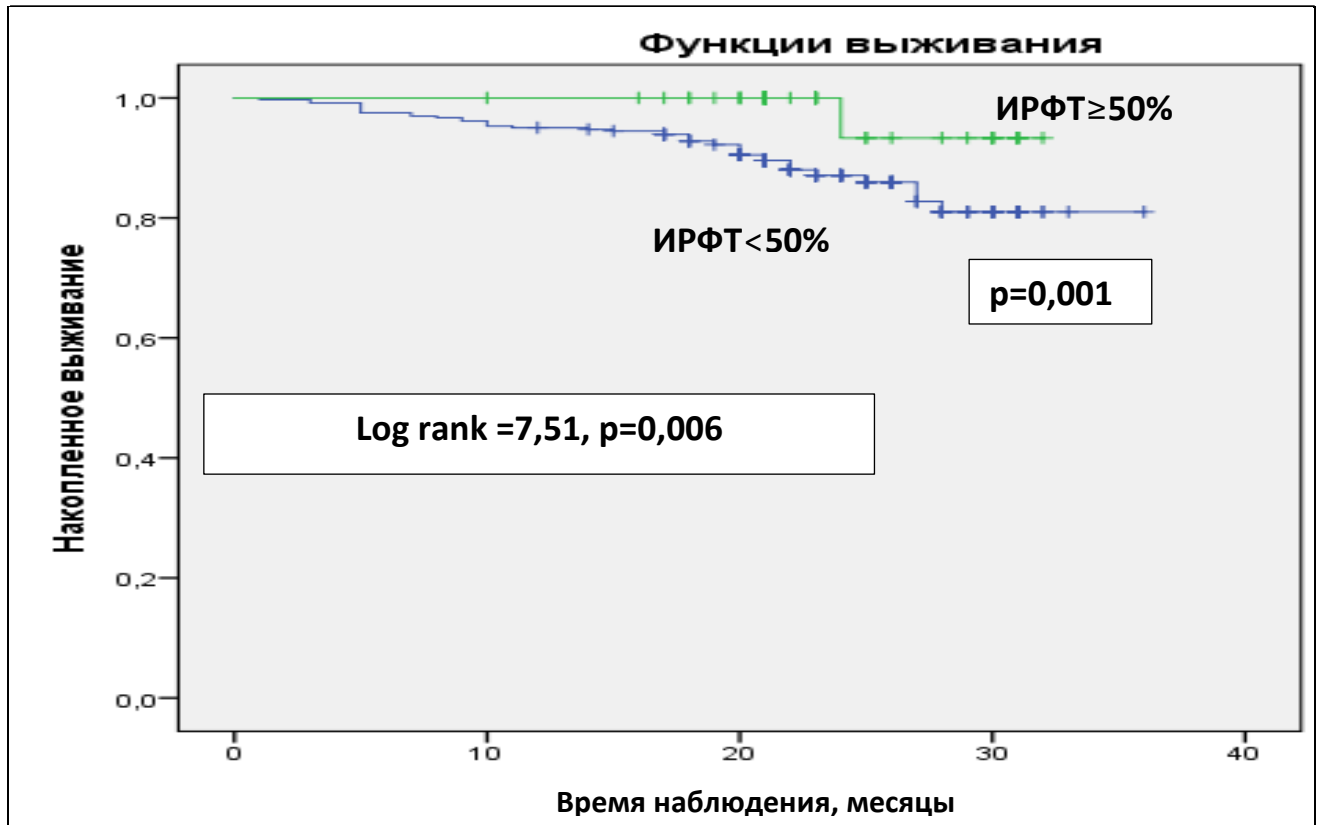


Рисунок 37 - Кривые Каплан-Майера для групп пациентов со стенокардией напряжения и значениями ИРФТ больше (включительно) и меньше 50% (НИ НИКЕЯ)

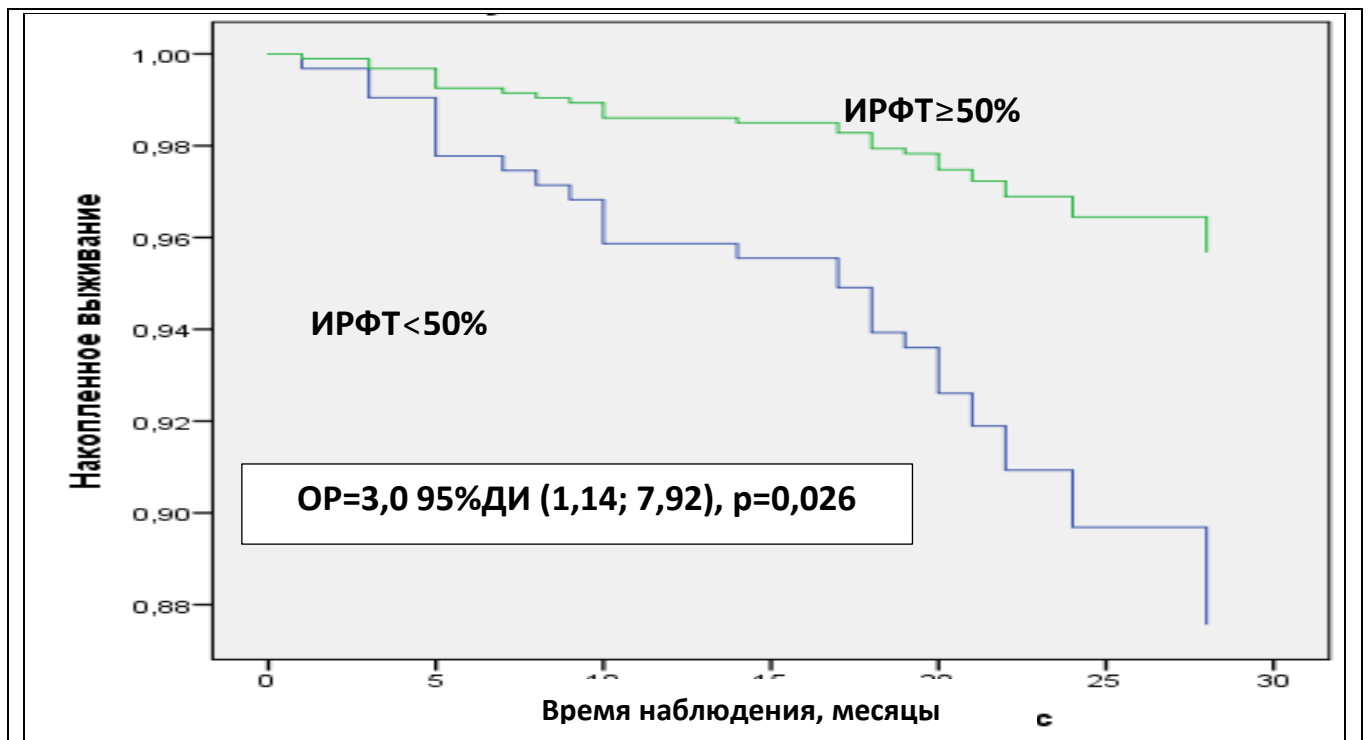


Рисунок 38 - Результаты регрессионного анализа Кокса (функция риска) у пациентов со стабильной стенокардией (группы со значениями ИРФТ больше (включительно) и меньше 50%)

### ***3.3.3 Заключение по III этапу работы***

Результатом заключительного этапа работы стало создание и апробация индекса, позволяющего выполнять комплексную оценку качества получаемой пациентом ФТ и приверженность больного к ней. Значения данного индекса, от 50% и выше ассоциируются со значимым, более, чем полуторакратным снижением риска ССО, что означает достижение основных целей рационального лекарственного лечения пациентов с ССЗ и с их ФР – улучшение прогноза заболевания и жизни.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В разделе использованы данные собственных публикаций [5, 7, 26–35, 8, 36, 37, 40–45, 47, 48, 9, 49–58, 12, 59, 60, 62, 69, 70, 73, 131, 190, 16, 21, 23–25]

Основная цель выполненного исследования, - разработка комплексного подхода для объединенной оценки параметров качества ФТ и приверженности к ней, как основополагающих аспектов рациональной (максимально эффективной и безопасной, персонализированной) ФТ, - возникла, как следствие целого ряда назревших к настоящему времени и требующих результативного разрешения проблем. К ним можно отнести следующие:

1) наличие многофакторности. Это характерная как для аспекта качества ФТ, так и для приверженности к лекарственному лечению. Например, только для приверженности к лечению согласно специальному докладу ВОЗ было идентифицировано более 250 влияющих на нее факторов [271]. В настоящее время этих факторов насчитывается еще больше [137].

отсутствие

2) единой одобренной терминологии для понятий «качество ФТ» и «приверженность к лечению»;

3) общепринятой и полной классификации различных типов приверженности к ФТ и показателей качества ФТ;

4) метода «золотого стандарта» диагностики для обоих рассматриваемых параметров; а также

5) связанную со всем выше перечисленным сложность повышения как качества ФТ, так и приверженности к лекарственному лечению, в каждом конкретном случае; низкая эффективность большинства предложенных на сегодняшний день методов.

### **4.1 Обсуждение вопросов диагностики качества фармакотерапии и приверженности к лечению**

В связи с обозначенными выше проблемами, достижение поставленной в работе цели было сопряжено с рядом трудностей. Первой из них была достоверность диагностики как качества ФТ, так и приверженности к ней, в отсутствии диагностического метода «золотого стандарта» для обоих аспектов. Для разработки оригинальных диагностических методик

требовалось определение наиболее значимых, важных показателей как для качества ФТ, так и для приверженности к медикаментозному лечению.

#### ***4.1.1 Обсуждение вопросов диагностики качества фармакотерапии***

Для оценки качества ФТ в настоящее время разработаны специальные перечни и шкалы композитной оценки. Как правило, такие шкалы и перечни создаются на основе действующих национальных КР (например, рекомендациях ESC, NICE) группой экспертов из различных организаций в сфере здравоохранения, в некоторых странах – с привлечением экспертов из профессиональных врачебных сообществ. В результате экспертной работы выделяются наиболее важные лечебные мероприятия при конкретных заболеваниях, которые в качестве показателей включаются в шкалу [120]. В нашей стране в последние годы также предпринимаются попытки создания методов и шкал для оценки качества терапии [39, 69]

До 2019 года в России оценка качества лечения проводилась экспертами. При экспертизе оценивалась полнота объема выполненных диагностическо-лечебных мероприятий в соответствии с действующими стандартами/протоколами лечения, утвержденными приказом Минздрава России. Такой подход имеет много ограничений и «слабых» позиций. Ведущая из них отражена в классификации уровней доказательности, где экспертная оценка занимает низшую ступень и соответствующей иерархии [72]. Поэтому во многих странах отказались от такого подхода в оценке качества лечения [72].

С 2019 года в РФ, в соответствии с изменениями, внесенными в ФЗ №489, КР приобрели официальный статус документов, на которые необходимо опираться при оказании медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями [76]. Несмотря на то, что КР имеют ряд ограничений, указанных выше, на сегодняшний день они являются лучшим выбором для наиболее точной и достоверной оценки и сопоставления качества назначаемой ФТ. Опираясь на данный вывод при разработке интегрированных показателей ККФТ и ИРФТ были использованы именно основные положения КР по назна

Следует отметить, что в различных шкалах, разработанных на основании КР для оценки качества ФТ, преимущество по включению в список показателей (в поиске баланса между критериями эффективности и безопасности) отдавалось разным положениям КР. Кроме того, разные шкалы характеризуются различным количеством входящих в них показателей. Так, например, в крупном американском регистре Medicare HQT, включавшем 2,7 млн пациентов, перенесших ОИМ, использовались 9 комбинированных показателей

лечения таких больных, основанные на КР, в регистре Канадского общества – 38 показателей, а в шкалу французского регистра ОИМ по принципу «все или ничего» были включены всего 4 параметра [69, 241, 261]. Во многих исследованиях использовались параметры, предложенные Американским колледжем кардиологии совместно с Американской кардиологической ассоциацией в программе повышения качества медицинской помощи больным ССЗ или с ССО: ОИМ, ХСН, перенесшим МИ (the American Heart Association's Get With The Guidelines program). Параметры, включенные в данную программу, основаны на современных КР [108, 122, 134, 150, 152, 261, 268].

В количественном методе оценки обоснованности назначения ЛП, - «Индекс соответствия (назначения) лекарственного препарата» - Medication Appropriateness Index (MAI) ведущими являются критерии «наличие показаний к назначению» и «эффективность». Последний пункт, однако, в 2012 году был заменен на «правильность выбора конкретного препарата» [239, 248].

С другой стороны отмечается, что в основу многих перечней и шкал оценки качества ФТ, в первую очередь, был положен принцип безопасности назначаемого лекарственного лечения (особенно для применения в группах пациентов, уязвимых по развитию НЯ фармакотерапии, например, у больных пожилого и старческого возраста). Так, например, шкала STOPP/START (the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) / the Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) на момент создания включала 65 STOPP критериев (препараты, которые не рекомендуется применять у пожилых людей, и клинические ситуации, когда риск, связанный с применением ЛС в пожилом возрасте, достоверно превышает пользу) и только 22 START критерия (лечение, которое доказано приносит пользу пожилым пациентам) [132]. В 2015 году данная шкала была пересмотрена, дополнена, и общее число ее критериев достигло 114 (с сохранением численного преимущества показателей безопасности лечения – STOPP-критериев): 80 STOPP и 34 START критерия [206, 208].

Принцип безопасности ФТ был основополагающим и при создании и усовершенствовании американского аналога европейской шкалы STOPP/START - критериев Бирса (Beers criteria), с последним обновлением в 2019 году [88, 126, 127]. Критерии Бирса включают 6 перечней лекарственных препаратов: 4 описывают те препараты, применения которых у пожилых следует либо избегать, либо использовать с осторожностью, в пятом списке перечислены ЛС с выраженным антихолинэргическим

действием, которые у пожилых, по возможности, следует исключить, шестой - перечень клинически значимых межлекарственных взаимодействий. Сведения по новым ЛП и дополнительно выявленным межлекарственным взаимодействиям обновляются и включаются в издания up to date (обновления) [126, 127].

Учитывая наличие потенциального вреда здоровью пациента при назначении любого вида лечения, в том числе и ФТ, мы ввели в расчетную формулу как ККФТ, так и ИРФТ, не только показатели назначения и эффективности препаратов, но и коэффициент безопасности, так как в результате серьезных или тяжело переносимых ПЭ, приведших к отказу от приема препарата пациентом, полностью нивелируется эффективность ЛП.

Кроме того, следует подчеркнуть, что ни в одном предложенном на сегодняшний день методе или шкале оценки качества ФТ, не учитывалась приверженность к ней, хотя в определении рациональной ФТ ВОЗ приверженность признана одним из значимых критериев [272], и согласно обозначенным Сетью фармацевтической помощи ПСФ является значимым фактором ФТ, связанным с лекарственным лечением [195]. Согласно результатам, полученным в нашей работе, приверженность является полноправным показателем реализации принципов рационального лечения, поэтому обязательно должна учитываться, но комплексно, вместе с качеством терапии, что и было реализовано в разработанных коэффициенте и индексе (ККФТ и ИРФТ).

#### ***4.1.2 Обсуждение вопросов диагностики приверженности к фармакотерапии***

Отсутствие метода золотого стандарта в диагностике приверженности пациентов к лечению обосновывает продолжающиеся создание, апробацию и сравнение доступных диагностических методик. В рутинной клинической практике наиболее популярными и удобными признаны методы устного (интервью) и письменного (анкетирование) опроса больных [141, 224].

Для анкетирования пациентов предложено большое количество опросников и шкал, которые, согласно одной из предложенных классификаций выделены в отдельную группу диагностических методов для оценки приверженности [214].

По данным Nguyen T.-M. и соавт. все опросники и шкалы можно распределить в 5 групп: 1) определяющие только поведенческие реакции в отношении приема лекарственных препаратов; 2) оценивающие как поведенческие реакции, так и барьеры, препятствующие высокой приверженности; 3) выявляющие исключительно эти барьеры; 4)



диагностирующие факторы, повышающие приверженность к фармакотерапии; 5) в дополнение к факторам, повышающим приверженность, определяют и барьеры, нарушающие приверженность к ВР [204].

Согласно выводам Lavsa SM и соавт., при выборе опросника для диагностики приверженности к лечению в условиях РКП следует оценивать количество вопросов теста (чем меньше – тем лучше), показатели внутренней согласованности и ретестовой надежности, чувствительности, специфичности, учитывать, для пациентов с какими заболеваниями тест был валидизирован, диагностирует ли тест самоэффективность (уверенность в том, что человек может выполнить определенные действия для достижения желаемой цели. Самоэффективность позиционируется в качестве хорошего предиктора приверженности к лечению.), определяет ли факторы (барьеры приверженности), принимается ли во внимание уровень грамотности тестируемых лиц [180].

Анализируя преимущества и недостатки опросников, как инструмента для диагностики приверженности, можно сделать следующие выводы: 1) ни один из известных в настоящее время опросников не лишен субъективизма; 2) практически все опросники переоценивают приверженность пациентов к лечению, не полностью диагностируют неприверженность к терапии, нередко определяют лишь какой-то конкретный вид приверженности, некоторые не выявляют барьеры неприверженности; 3) даже валидизированные опросники при использовании у пациентов разных стран, с разными заболеваниями, демонстрируют различные показатели чувствительности, специфичности и надежности: от отличных до неудовлетворительных; 4) в связи с этим, результаты по оценке приверженности с помощью шкал и опросников следует трактовать с известной долей скептицизма и осторожности; 5) в условиях реальной клинической практики, нередко характеризующихся дефицитом времени врача и ограниченностью технических возможностей (например, предоставления пациентам планшетов или компьютеров для заполнения электронных версий опросников), следует отдавать предпочтение лаконичным шкалам, включающим не более 10 вопросов, не требующим дополнительных технических приспособлений, желательно валидизированным с помощью известных критериев надежности в рамках грамотно выполненных клинических исследований; 6) для повышения точности диагностики рекомендуется одновременное использование нескольких доступных методов оценки приверженности пациентов к рекомендованной терапии [32].

Для оценки приверженности врачей к следованию КР также применяют различные опросники, количество которых существенно уступает числу опросников и анкет по оценке приверженности пациентов. Кроме того, соответствие врачебных назначений КР и показателям разработанных для оценки качества ФТ композитных шкал и перечней определяют при помощи анализа медицинской документации (например, ИРК наблюдательных программ, регистров).

В диссертационном исследовании для оценки приверженности было разработано несколько опросников, как для пациентов, так и для врачей: общеинформационный оригинальный опросник-30 (описательного характера, потому не требующий валидации) для пациентов, валидизированная (с помощью методов внутренней и внешней валидации) ШП, обладающая достаточно высокими показателями надежности, чувствительности и специфичности, анкета по оценке знаний врачей по клинической фармакологии, положений официальных инструкций к медицинским препаратам, применяемым в кардиологии, КР по лечению больных ССЗ и умению использовать эти сведения на практике. Также проводился анализ врачебных назначений по базам данных регистров и по ИРК наблюдательных программ, включенных в работу.

Одновременное применение ШП и ММАС-4 или ММАС-8, необходимое для валидации оригинального опросника, продемонстрировали недостатки и преимущества каждой из этих шкал.

Так по результатам выполненных НИ (НИКЕЯ, АНТЕЙ, ПРИОРИТЕТ, ГРАНАТ-1 И ГРАНАТ-2) было показано, что обе версии теста Мориски (ММАС-4, ММАС-8) определяют общую поведенческую реакцию больных в отношении приема ЛП, но неудовлетворительно диагностируют приверженность больного в отношении лечения тем или иным конкретным лекарственным препаратом [55, 59]. Так по данным НИ ГРАНАТ-2 из 52 потенциально приверженных к выполнению ВР пациентов с АГ и ХОБЛ, фактически приверженными оказались только 45 человек (86,5%). 3 пациента, продемонстрировавших абсолютную приверженность по результатам ММАС-4, фактически оказались не привержены к лечению рекомендованным препаратом без явных объективных причин.

Подобные результаты были описаны и в работе Arnet I. и соавт, обнаружившей крайне низкую внутреннюю согласованность (альфа Кронбаха) ММАС-8 у пациентов с ССЗ и полипрагмазией [86].

Полученные нами результаты согласуются с данными и других исследований, где были подтверждены невысокие характеристики (чувствительность, специфичность) MMAS-4, признанные, в том числе, авторами данной шкалы [17, 65, 201]. Это еще раз подтверждает позиционируемую нами необходимость применения нескольких методов для диагностики приверженности в связи с отсутствием метода «золотого стандарта» для этой цели. Ограничением обоих исследований ГРАНАТ является малочисленность групп пациентов, принимавших не рекомендованный АГП (фиксированную комбинацию рамиприла и амлодипина), а другие АГП.

Кроме того, следует подчеркнуть, что MMAS-8 защищена авторским правом, приобретение лицензии на ее использование очень дорого и строго контролируется юридической компанией MMAS Research LLC (MRL) D.Morisky&S.Trubof, и это крайне ограничивает применение данной шкалы в научных исследованиях, публикациях (особенно зарубежных) и в клинической практике [217]. Были отмечены попытки авторов теста повлиять на публикацию не только оригинальных статей, в которых использовалась шкала Мориски, но даже независимых систематических обзоров с мета-анализом исследований, в которых приверженность определялась с помощью MMAS-8, особенно при наличии отрицательных результатов в отношении характеристик (чувствительность, специфичность, надежность, валидность) данной шкалы. Эти факты вызвали крайнее неодобрение мирового научного сообщества и последовавшую неофициальную рекомендацию исследователям для диагностики приверженности отдавать предпочтение другим опросникам [188, 198, 217].

Результаты выполненного исследования подтвердили, что данные шкал Мориски отражают только общую приверженность больных, т.е. особенности поведенческой модели по отношению к проводимой фармакотерапии, и, по-видимому, не очень подходят для оценки приверженности к приему конкретного лекарственного препарата. Несмотря на это, MMAS-4/MMAS-8 отражают общую тенденцию по повышению приверженности больных к выполнению ВР при регулярном наблюдении у врача.

Разработанный оригинальный опросник - полуколичественная ШП, - позволяет оценить как

- общую, так и приверженность к конкретным ЛП,
- потенциальную и фактическую приверженность,
- преднамеренную и непреднамеренную неприверженность,

- приверженности различных фаз лечения (начало терапии, длительное лечение) – первичную и вторичную неприверженность, а также
- степень нарушения приверженности, диагностировав полную приверженность – строгое соблюдение всех ВР в отношении приема ЛП; частичную приверженность - какое-либо изменение ВР по поводу приема препарата (дозы, кратности, времени и т.д.), частичную неприверженность - преждевременное прекращение приема препарата (нарушение фазы устойчивости к лечению) и полную неприверженность – отказ начать терапию.
- Кроме того, с помощью ШП можно определить основные причины нарушений приверженности (барьеры приверженности) к лекарственному лечению [59].

Применяемый в работе метод прямого врачебного опроса о приеме ЛП пациентом (direct questioning), а также более расширенное интервьюирование больного для уточнения различных нюансов соблюдения пациентом ВР, в связи с простотой, удобством, хорошей адаптацией к обычным условиям работы врача, низкой стоимостью использования, приобрели широкое распространение в клинической практике [104]. ШП по своей структуре максимально адаптирована к стандартному врачебному опросу пациентов, потому может быть легко внедрена в повседневную клиническую практику.

Как и все косвенные методы, прямой опрос и интервьюирование субъективны и полученные с их помощью результаты следует трактовать с осторожностью. Тем не менее, дополнительными преимуществами указанных методов являются «гибкость» исследования – врач может задать дополнительные вопросы пациенту о соблюдении конкретных ВР в отношении приема того или иного ЛП, и затем, в соответствии с полученными ответами, откорректировать необходимые вмешательства и предпринять наиболее целесообразные меры по повышению приверженности [185]. Эти же принципы были соблюдены в разных модификациях ШП.

Результаты нашей работы (данные НИ ПРИОРИТЕТ) демонстрируют, что методы врачебного опроса и анкетирования пациентов при помощи ШП с определением потенциальной и фактической приверженности, дают близкие результаты. Тем не менее, оценка потенциальной приверженности была более точной при письменном анкетировании, а при врачебном опросе оказалась завышенной. С другой стороны, преимуществом очного врачебного опроса является то, что при выявлении неприверженности больного к выполнению ВР и выяснении ее причин, врач по ходу консультации может сразу внести в

ее содержание коррективы, которые способствуют эффективному устранению барьеров приверженности: например, более подробно разъяснить необходимость, основные цели и задачи проводимой терапии, связь или отсутствие связи развившихся НЯ с лечением, возможные ПЭ назначаемых ЛП, в ряде случаев- возможные методы их профилактики и коррекции. Результатом подобной тактики в программе «ПРИОРИТЕТ» стало то, что 12 из 13 первоначально отказавшихся от приема статинов больных после повторной беседы с лечащим врачом через 1 месяц от включения в программу, начали принимать рекомендованный препарат. Согласно проведенным в рамках регистров ПРОФИЛЬ и ЛИС-2 опросам пациентов наиболее важной фигурой, способной повлиять положительно на приверженность больных к терапии, является лечащий врач, от которого пациенты ждут подробной информации о заболевании, методах его лечения, разъяснений по поводу особенностей назначаемой лекарственной терапии.

Кроме того, было показано, что совместное применение методов анкетирования и интервьюирования врачом позволяет выявить дополнительные случаи нарушения приверженности и диагностировать неприверженность пациентов, необнаруженную альтернативным методом. Таким образом, совместное использование косвенных методов диагностики приверженности – врачебного опроса и ШП, - позволяет повысить чувствительность указанных диагностических методов и получить достоверные результаты оценки приверженности.

## **4.2 Обсуждение вопросов взаимосвязи показателей качества фармакотерапии и приверженности к лечению**

Наиболее значимыми характеристиками качества ФТ являются ее эффективность и безопасность. Тем не менее, и при оценке параметров этих, наиболее очевидных, аспектов качества медикаментозного лечения возникает немало вопросов и нюансов. Так не для всякого вида ФТ существуют известные доказанные критерии эффективности. Примером служит терапия НОАК, для которых (в отличие от варфарина и определяемого при лечении этим ЛП показателя МНО) нет критерия оценки эффективности/безопасности проводимой антикоагуляции. В таких случаях критерием эффективности можно считать исключительно факт назначения данных препаратов пациентам, имеющим показания к проведению антикоагулянтной терапии, а безопасность лечения оценивается, главным образом, констатацией факта развития/отсутствия ПЭ препаратов (в данном примере – кровотечений).

Результаты, полученные в исследованиях, включенных в нашу работу, выявили выраженную взаимосвязь и взаимозависимость между показателями качества ФТ (ее эффективностью, безопасностью) и приверженностью пациентов к ней.

#### ***4.2.1 Обсуждение взаимосвязи показателей безопасности и приверженности фармакотерапии***

Получение сведений о НЯ лекарственной терапии на пострегистрационном этапе достаточно сложно, что связано, главным образом, с недостаточным сбором информации о безопасности фармакотерапии и репортированием НЯ практическими врачами [25, 94, 181].

В нашей работе (фрагмент 4, выполненный в рамках регистра ПРОФИЛЬ) данная задача решалась путем получения информации о НЯ лекарственной терапии из ИРК регистра, в которых собирались как анамнестические сведения о наличии у пациента ПЭ при приеме ЛП, так и (в рамках проспективной части регистра) новые данные о зарегистрированных НЯ фармакотерапии; а также (по результатам анкетирования больных) сведения обо всех НЯ, когда-либо отмечавшихся у пациентов при приеме лекарственных препаратов. Несмотря на выявленное незначительное рассогласование данных ИРК регистра «ПРОФИЛЬ» и результатов анкетирования пациентов, можно сделать вывод, что, хотя сбор данных о НЯ лекарственной терапии врачами является более полным (и, скорее всего, объективным), тем не менее, получение сведений о НЯ медикаментозного лечения непосредственно от пациентов (самостоятельно заполнявших анкеты) позволяет дополнить информацию о безопасности лекарственной терапии. Кроме того, в регистре ПРОФИЛЬ наблюдение пациентов ведется высоко квалифицированными специалистами-кардиологами, и регистрация НЯ проводится в большем числе случаев, чем в практическом здравоохранении, где с репортированием НЯ и их оценкой ситуация намного хуже. Подобная практика получения сведений о НЯ лекарственных препаратов непосредственно от пациентов находит все более широкое применение. Создаются специальные программы для компьютеров, смартфонов, позволяющие больным самостоятельно вносить электронную информацию о появившихся ПЭ при лекарственном лечении [78, 175].

Полученные в фрагменте 4, выполненным по данным регистра ПРОФИЛЬ, результаты продемонстрировали взаимосвязь и взаимовлияние показателей безопасности фармакотерапии и приверженности пациентов к приему ЛП: отсутствие у больных НЯ в анамнезе пятикратно увеличивало вероятность их хорошей приверженности к ВР, касающимся фармакотерапии; более половины больных назвали главной причиной

неприверженности – НЯ лекарственной терапии. Помимо этого, у неприверженных и склонных к самостоятельному изменению и отмене лечения пациентов значимо чаще отмечались НЯ фармакотерапии в анамнезе. Это согласуется с результатами других исследований, подтверждающих взаимосвязь изучаемых аспектов [94, 181]. По данным литературы одной из ведущих причин взаимосвязи между показателями безопасности и приверженности к фармакотерапии является полипрагмазия, особенно часто наблюдаемая у пожилых лиц с высокой коморбидностью [130]. Полипрагмазия повышает вероятность неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и, соответственно, НЯ лекарственной терапии, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на приверженности к лечению [130, 240]. По результатам нашего исследования (фрагмент 4 регистра ПРОФИЛЬ) прием 6 и более ЛП был ассоциирован с почти двукратным повышением вероятности НЯ лекарственной терапии. В отношении приверженности, была обнаружена тенденция к ее повышению при увеличении количества принимаемых пациентом ЛП. Возможно, это объясняется выявленной нами положительной взаимосвязью между тяжестью клинического течения болезни (как правило, требующего большего числа препаратов) и приверженностью пациента к лечению [55, 56].

Взаимосвязь между переносимостью фармакотерапии и приверженностью к ней продемонстрирована и в других исследованиях, в том числе и наблюдательных [105, 106, 160].

В НИ ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 также было показано, что параметры безопасности рекомендованной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (а именно, ПЭ этого ЛП) были тесно взаимосвязаны с приверженностью пациентов к лечению. Следует подчеркнуть, что указанный препарат фиксированной комбинации АГП продемонстрировал хорошую безопасность.

В НИ ГРАНАТ-1 было зарегистрировано всего 3 случая НЯ, не носящих характер серьезных (отеки ног, вероятней всего обусловленные действием амлодипина, входящего в состав рекомендованного АГП). Все больные, у которых были зарегистрированы НЯ рекомендованного АГП, отказались от его дальнейшего приема и перешли на прием других антигипертензивных средств.

В НИ ГРАНАТ-2 у пациентов с АГ и ХОБЛ ингибиторы АПФ, вероятней всего, были причиной сухого кашля, частота которого была относительно мала и составила всего 3,9% случаев, что соответствует результатам некоторых НИ, подчеркивающий наиболее низкий

риск возникновения сухого кашля при приеме именно рамиприла [247]. Кроме того, по данным литературы кашель при лечении иАПФ чаще возникает у женщин, в то время как ХОБЛ в 2 раза чаще встречается у мужчин, что подтверждают и результаты программы ГРАНАТ-2: оба НЯ развились у женщин, хотя мужчин-участников программы было почти в 4 раза больше, чем женщин. Возможно, женский пол при ХОБЛ является основанием для выбора в качестве АГТ не ингибиторов АПФ, а АГП другого класса. Также необходимо подчеркнуть, что ни в одном из случаев с зарегистрированными НЯ, не произошло выбывания пациента из программы: обе пациентки остались под наблюдением, одна из них перешла на прием других АГП, вторая продолжила прием рекомендованной фиксированной комбинации. Таким образом, переносимость лекарственной терапии, безусловно, является значимым фактором, связанным с приверженностью пациентов к выполнению ВР, но не ведущим аспектом, определяющим поведение больных в отношении рекомендованной лекарственной терапии.

Тем не менее, в нашей работе было показано, что пациенты, регулярно посещающие лечащих врачей, получающие от них полную информацию о назначаемом лечении, его возможных пользе и рисках, демонстрируют хорошую приверженность ВР, мало зависящую или независящую от количества назначаемых препаратов и даже от НЯ фармакотерапии. Это подтверждает особо важную роль взаимоотношений «врач-пациент» при лекарственном лечении хронических неинфекционных заболеваний.

НЯ лекарственных препаратов были основными причинами прерывания недавно начатой терапии по данным НИ НИКЕЯ. По данным Garner JB такой вид неприверженности относят к так называемой «рациональной» [55, 136] Ведущими причинами нарушения продолжительной устойчивости к терапии в равной степени были полипрагмазия, НЯ препарата и отсутствие заметного эффекта лечения.

Таким образом, взаимовлияние аспектов безопасности лекарственной терапии и приверженности к ней (согласно результатам НИ НИКЕЯ, ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2, кросс-секционным исследованиям, выполненным в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ), безусловно, определяют наиболее перспективные направления (оптимизация отношений «врач-пациент», повышение информированности больных, рациональное использование лекарственных препаратов и т.д.) в расторжении «порочного круга» этих взаимосвязей.



#### ***4.2.2 Обсуждение взаимосвязи показателей эффективности и приверженности фармакотерапии***

Параметры эффективности медикаментозного лечения, безусловно, являются важными и одними из самых очевидных составляющих аспекта качества ФТ.

В нашей работе эффективность АГТ, ГЛТ, антиангинального лечения оценивалась в рамках НИ ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2, ПРИОРИТЕТ, НИКЕЯ.

Методологическими особенностями программ ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2, изучавших применение фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина у больных АГ и МС и у пациентов с АГ и ХОБЛ, соответственно, являлось решение поставленных задач в рамках протоколов наблюдательных программ, дополненных анкетированием.

Безусловно, быстрое достижение результатов проводимой терапии повышает веру пациентов в эффективность лечения и приверженность к нему (по результатам исследования ГРАНАТ-1 максимальное снижение АД было достигнуто уже через 1 месяц после назначения фиксированной комбинации АГП, а к моменту завершения наблюдения почти 90% больных, принимавших участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. Аналогичные результаты были получены и в исследовании ГРАНАТ-2. По данным шкалы MMAS-4 полная приверженность к терапии у участников наблюдательной программы существенно возросла: с 21,1% в начале исследования до 65,1% - в конце. Наиболее вероятно, что быстрое достижение антигипертензивного эффекта при приеме рекомендованного препарата (уже к первому визиту более половины больных АГ и ХОБЛ достигли целевого уровня АД), а также регулярное посещение лечащего врача способствовали высокой приверженности пациентов к выполнению ВР, выявленной в обоих НИ. Результаты, полученные в нашей работе, согласуются с данными систематического обзора Albarqouni L. и соавт., показавшими, что пациенты с наличием факторов риска ССЗ потенциально были лучше привержены к профилактическим мероприятиям высокой эффективности, обеспечивающим увеличение на 8 и более месяцев продолжительности жизни, уменьшение ССР на 3% и больше, при показателе NNT (Number Needed to Treat) от 30 и ниже [176].

Результаты НИ НИКЕЯ продемонстрировали хорошую антиангинальную эффективность дополнительно назначенного никорандила - антиангинального препарата с доказанным благоприятным прогностическим эффектом: снижение числа приступов стенокардии, уменьшение потребности в КДН, увеличение числа пациентов с I ФК

стенокардии напряжения и уменьшение - с III ФК, соответственно. Максимальное проявление эффектов исследуемого препарата было достигнуто в группе больных с наиболее тяжелым течением стенокардии напряжения, оказавшихся наиболее приверженными рекомендованному антиангинальному лечению никорандилом. Именно выраженная антиангинальная эффективность стала одним из наиболее значимых факторов высокой приверженности к рекомендованному лечению, выявленной у этих больных.

Гораздо более скромные показатели эффективности лечения были продемонстрированы в НИ ПРИОРИТЕТ, где больным высокого и очень высокого ССР назначались статины. Несмотря на то, что в исследовании была зарегистрирована высокая приверженность к лечению (88,5% принимали рекомендованные врачом статины), целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут менее, чем у половины больных (42,5%). Кроме того, не было выявлено значимой связи между показателями приверженности (определяемые, как по MMAS-8, так и по ШП) и достижением целевого уровня ХС ЛПНП. Таким образом, даже при высокой приверженности пациентов к статинам, назначенным в неэффективных дозах, целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, а, следовательно, и вероятность достижения главных целей рациональной терапии – улучшения прогноза здоровья и жизни (снижение вероятности ССО, смерти) снижается. Данные результаты НИ ПРИОРИТЕТ, вероятно, могут быть объяснены, в том числе, врачебными ошибками в диагностике ССР, определении целевого уровня показателей липидного профиля и клинической инертности в титрации доз и достижении целевого ХС ЛПНП у больных высокого и очень высокого ССР, что еще раз подчеркивает необходимость и информативность именно комплексного подхода, включающего и качество ФТ, и приверженность к ней, в прогнозировании результативности рационального лечения пациентов с ССЗ и их ФР.

Обсуждение роли ЛП и их комбинаций во влиянии на показатели качества ФТ и приверженности к ней

Вопросы выбора фармакотерапии при АГ по-прежнему остаются особо значимыми для практикующих врачей. Главными задачами при лечении пациентов с АГ является улучшение прогноза заболевания и жизни, а также повышение качества жизни больных. Результатами исследования NOPE было доказано благоприятное прогностическое влияние рамиприла – препарат значительно снижает количество различных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [247, 255]. Однако в рамках подисследования NOPE по оценке офисного и среднесуточного АД при лечении

рамиприлом был выявлен лишь умеренный антигипертензивный эффект препарата [201][255]. Поэтому введение рамиприла в состав комбинированного препарата (для использования протективных свойств данного иАПФ и усиления влияния на АД) было очевидным и логичным. Комбинация иАПФ и АК признана одной из наиболее оптимальных – она обладает, помимо основного – антигипертензивного - выраженным органопротективным эффектом, при метаболической нейтральности. Преимуществами фиксированной комбинации являются простой и удобный режим приема препарата, упрощение рецептурной прописи, высокая приверженность пациентов лечению, снижение риска использования нерациональных комбинаций, уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме.

Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинированного препарата рамиприла и амлодипина, применяемого в исследованиях ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 у пациентов с АГ и метаболическим синдромом или с ХОБЛ в рамках рутинной клинической практики в соответствии с официальной инструкцией к препарату позволили достичь целевого уровня АД почти у всех пациентов (в 91% и 100% случаев в НИ ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2, соответственно), завершивших участие в этих исследованиях и принимавших данный препарат. Очевидно, что значительную часть успеха терапии, а также высокую приверженность лечению обеспечил выбор лекарственного препарата – фиксированной рациональной комбинации АГП.

Результаты НИ ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 продемонстрировали явное взаимовлияние аспектов качества ФТ и приверженности к ней, реализуемое через взаимодействие следующих факторов: 1) фактора ЛП – выбранная фиксированная рациональная антигипертензивная комбинация обладала высокой эффективностью и хорошей переносимостью, отличалась удобством приема и возможностью индивидуального подбора дозы; 2) фактора врача – именно лечащие врачи убедили пациентов регулярно посещать ЛПУ и принимать рекомендованный препарат, проводили необходимую титрацию доз под контролем клинических параметров, обеспечив достижение целевого уровня АД у большинства больных обеих НИ; и 3) фактора пациента – более 85% больных обеих программ оказались фактически привержены назначенному антигипертензивному лечению, в том числе, в соблюдении режима приема препарата; а также регулярно посещали лечащих врачей.

Таким образом, полученные в нашей работе результаты не только подтверждают многофакторность параметров приверженности и показатели качества ФТ, но и убедительно демонстрируют важность каждой из групп факторов – связанных с пациентами, с лечащими врачами, с показателями эффективности и безопасности проводимого лечения, а также тесную взаимосвязь и выраженное взаимовлияние указанных аспектов.

#### ***4.2.3 Взаимосвязь качества фармакотерапии с показателями приверженности в различных фазах лечения***

Результаты выполненной нами работы подтвердили высказываемое рядом авторов предположение о том, что приверженность является динамическим процессом, претерпевающим изменения с течением времени и под влиянием разных факторов [82, 182, 215].

При терапии ХНИЗ, в частности, хронических ССЗ, особую важность приобретают две фазы лекарственной терапии и приверженности к ней, соответственно: начало лечения и продолжительный прием ЛП (первичная и вторичная приверженность/неприверженность к ФТ).

В нашей стране проблема ПНП – отказа пациента начать рекомендованное лечение, - практически не изучалась. Количество зарубежных работ, посвященных данной проблеме, так же невелико, хотя в зарубежной научной литературе вопросы отказа пациентов начать прием рекомендованных ЛП обсуждаются в течение последних десяти лет [165, 228].

Первичная неприверженность к приему жизнесохраняющих препаратов (life-saving drug) позиционируется нами как наиболее неблагоприятный вид неприверженности, нуждающийся в тщательной профилактике развития [55, 59].

Фаза начала терапии (initiation) при назначении новых препаратов особо уязвима в отношении соблюдения ВР. На данном этапе лечения нередко регистрируются настороженное отношение пациента к новым назначениям врача, замене предыдущего лечения на альтернативное, опасение развития ПЭ лекарственных препаратов, которые больной ранее не принимал. Именно отказ начать прием рекомендованного ЛС оказывается тем самым «камнем преткновения» в лечении больных ХНИЗ и отражает саму суть проблемы первичной неприверженности, совпадающую с формулировкой Ч.Э. Купа: «Лекарства не работают у пациентов, которые их не принимают» [184, 214]. К тому же, следует подчеркнуть, что отказ начинать лечение, невзирая на причины, которыми он

продиктован, всегда является вариантом намеренной неприверженности (в противоположность, ненамеренным нарушениям ВР, чаще всего обусловленным забывчивостью).

Вопросы ПНП были подробно рассмотрены нами в НИ АНТЕЙ и НИКЕЯ.

По результатам НИ АНТЕЙ в группе риска по первичной неприверженности (отказу начать прием ОАК) оказались работающие (статистически значим был только показатель полной занятости) пациенты, злоупотребляющие алкоголем (по критерию шкалы HAS-BLED), с меньшей коморбидной отягощенностью и более низким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) - каждый пятый первично неприверженный пациент (ПНП-пациент) имел всего 1 балл по шкале риска CHADS<sub>2</sub>VASC. Как правило, до включения в исследование ПНП-пациенты не имели опыта приема ОАК, а принимали вместо этих препаратов дезагреганты.

Среди причин отказа от приема ОАК, названных пациентами при анкетировании, ведущими были опасение ПЭ этих препаратов и их высокая стоимость. И если возможным воздействием на вторую причину является замена НОАК на более доступный по цене варфарин, то первая причина устраняется наиболее полным информированием пациентов о важности лечения антикоагулянтами для профилактики тяжелых тромбоэмболических осложнений ФП. Тем более, что при анализе данных анамнеза ПНП-пациентов в НИ АНТЕЙ оказалось, что только один из этих больных ранее принимал ОАК – варфарин, на фоне которого развилось кровотечение средней степени тяжести. У остальных больных опыта приема ОАК не было.

Частота первичной неприверженности, полученная в НИ АНТЕЙ (7,5%), близка к результатам ретроспективного когортного исследования, выполненного в Испании, согласно которым при назначении ОАК 5,6% пациентов (а при рекомендации НОАК – 10,8%) так и не реализуют первый рецепт, т.е. попадают в группу ПНП-пациентов [133]. Тем не менее, следует обратить внимание, что через полгода наблюдения количество ПНП-пациентов было в 2 раза больше, чем к окончанию годичного наблюдения, и составляло 16,4%. Это совпадает с данными исследования Cheetham TC et al., выявившего 15,6% ПНП-пациентов при первичном назначении статинов. В этой же работе было подтверждено, что ПНП-пациенты имели менее выраженную коморбидность (что согласуется с результатами исследования «АНТЕЙ»), были моложе, реже нуждались в экстренной медицинской помощи [107].

В НИ «НИКЕЯ» (проводившемся в ЛПУ 14 российских городов в разных регионах РФ) доля больных, отказавшихся начать прием рекомендованного ЛП (никорандила) была выше, чем в НИ АНТЕЙ (одноцентрового НИ, выполненного в научно-исследовательском медицинском центре), и составила четверть от всех больных стабильной стенокардией напряжения, включенных в исследование – 25,4% [51]. Основными причинами ПНП к никорандилу по данным анкетирования пациентов НИ НИКЕЯ были большое количество принимаемых препаратов (более трети ответов - 35,7%), отсутствие препарата в аптечной продаже (27,7%), боязнь ПЭ препарата (15,2%), высокая стоимость никорандила (3,6%), остальные пациенты ответили, что ЛП им не назначался.

В профилактике ПНП наиболее четко прослеживается высокая значимость роли врача. По данным нашей работы (НИ АНТЕЙ), благодаря повторному врачебному инструктажу пациентов (который включал разъяснение им задач, особенностей и необходимость постоянной антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП), количество ПНП-пациентов уменьшилось вдвое – с 33 человек во время визита 6 месяцев наблюдения до 15 больных к окончанию годовичного наблюдения. В НИ ПРИОРИТЕТ из 13 ПНП через 3 месяца наблюдения только 1 больной так и не начал прием рекомендованного статина.

Очевидно, что большую роль в своевременной оценке эффективности, коррекции терапии, а также дополнительных инструкциях, даваемых врачом пациенту при диагностике неудовлетворительной приверженности, играет частота и регулярность визитов пациента к лечащему доктору. Как уже было отмечено, рядом исследователей этот показатель даже выделяется в особый вид приверженности – attendance, обозначающий приверженность к посещению лечебных учреждений [191, 244]. Так регулярное посещение больным ИБС лечащего врача в 2 раза повышало вероятность его приверженности назначенному лечению [191]. По данным японского исследования, в котором приняли участие 545 женщин с остеопорозом, было выявлено, что на то, начнет ли пациентка принимать назначенный ей препарат, влияли осведомленность больной о своем заболевании и его возможных осложнениях (в данном случае – переломов), регулярность посещения врача, отсутствие полипрагмазии и сложной схемы лечения на момент нового назначения [213]. Обращает на себя внимание факт неназначения ОАК пациентам НИ «АНТЕЙ», имеющим показания к приему данных препаратов, - что оказалось вынужденной (хотя, все равно, проигрышной) мерой, обусловленной категорическим отказом ПНП-пациентов от данного лечения.

Феномен ПНП в практической медицине является весьма настораживающим, учитывая серьезные последствия для здоровья и жизни пациента, которые может повлечь за собой полный отказ от приема необходимых препаратов. Принимая во внимание намеренный характер данного вида нарушения приверженности, его развитие на самом раннем этапе терапии, очевидно, что наиболее эффективными корректирующими мероприятиями по преодолению первичной неприверженности являются налаживание параллели взаимоотношений врач-пациент, формирование лечащим врачом стойкой мотивации у больного на необходимость приема рекомендованных лекарственных препаратов. Подробные разъяснения врача о рекомендуемых видах лечения, его эффектах в предупреждении тяжелых, нередко жизнеугрожающих, осложнений, сведения об особенностях и необходимых для мониторинга показателях безопасности назначаемого лечения и др., способствуют повышению знаний, информированности пациента, его доверия врачу, формированию осознанного отношения больного к лечению, пониманию необходимости терапии, возможности контроля ее безопасности и, в целом, улучшению приверженности к ВР в отношении приема ЛП.

Результаты НИ АНТЕЙ демонстрируют, что на разных этапах лечения ОАК и, соответственно, фазах приверженности (начало терапии, устойчивость), фактическая приверженность к приему этих ЛП и значимость некоторых факторов, ассоциированных с показателями приверженности, менялись, а ряд факторов сохраняли свое значение на протяжении всего периода наблюдения.

Так количество больных, прекративших прием ОАК из-за возникших кровотечений, было примерно одинаковым на этапах полугодового и годичного наблюдения, зато через год существенно выросло количество отмен антикоагулянтной терапии другими врачами, причем часто – необоснованных. На всех этапах лечения сохраняли свою превентивную по ПГП значимость следующие факторы: статус никогда не курившего, предшествующий опыт приема НОАК, отсутствие каких-либо НЯ фармакотерапии в анамнезе. Они повышали шанс, что пациент будет привержен к приему рекомендованного препарата в 2-10 раз на разных этапах лечения ( $p < 0,05$ ).

С потенциальной приверженностью были значимо ассоциированы факторы, отражающие коморбидность и, вероятно, связанную с ней полипрагмазию: потенциально неприверженными оказывались больные с большим числом баллов по шкале HASBLED, а также больные с перенесенным в анамнезе ОИМ. Наличие у пациента предшествующего

успешного опыта приема НОАК было связано с повышением как потенциальной, так и фактической приверженности к лечению этими препаратами.

Выявленные в исследовании АНТЕЙ факторы, взаимосвязанные с показателями приверженности к лечению, аналогичны факторам неприверженности к терапии как НОАК, так и варфарином, обнаруженным в других исследованиях. Так в исследованиях IN-RANGE и в работе Palareti G. и соавт. было показано, что худшая приверженность к приему варфарина характерна для работающих и для курящих больных ФП. Такие же факторы неприверженности были выявлены и в исследовании АНТЕЙ. Одним из объяснений авторов исследований IN-RANGE по поводу неудовлетворительной приверженности работающих пациентов была занятость другими делами, отвлекающая больных от регулярного приема ЛП [216, 222].

В работе Khan MU и Aslani P, так же, как и в исследовании АНТЕЙ, было выявлено, что к значимым факторам, ассоциированным с приверженностью, относятся стоимость лечения и опасение развития побочных эффектов лекарственных препаратов [170]. С другой стороны, в систематическом обзоре Gast A и Mathes T. влияние на приверженность побочных эффектов лекарственных препаратов не подтвердилось, что, вероятно, связано с описываемыми авторами ограничениями данного обзора – отсутствием анализа факторов, связанных с терапией, в связи с чем полученные результаты могли быть неполными [137].

Обращает внимание, что результаты ретроспективных исследований, в целом, демонстрируют более высокую приверженность пациентов к ОАК (до 90% и более), чем данные, полученные в исследованиях проспективного дизайна. Авторы объясняют этот феномен ограничениями, связанными с ретроспективным дизайном, и возможной переоценкой приверженности при анализе ретроспективных данных. Тем не менее, в ретроспективном исследовании Beyer-Westendorf J. и соавт. приверженность к ривароксабану, дабигатрану и варфарину была значительно ниже и составила через полгода после назначения лечения ОАК 66%, 60%, и 58%, соответственно, а через год - 53,1%, 47,3% и 25,5% [95]. Следует подчеркнуть, что через год лечения было обнаружено, что от 11% до 14% пациентов, сразу отказавшихся от приема рекомендованных препаратов, затем начали их принимать, что повысило окончательные результаты по приверженности к ривароксабану и дабигатрану до 67,2% и 58,5% (приверженность к варфарину осталась без изменения). Аналогичные результаты были получены и в исследовании АНТЕЙ, в котором из 33 пациентов, изначально отказавшихся начать прием НОАК, 18 человек (9,3% от 197



пациентов, завершивших исследование) все-таки принимали рекомендованные ОАК через 1 год наблюдения. Это подтверждает динамику показателей приверженности при терапии хронических заболеваний.

Данные проспективного исследования АНТЕЙ, наиболее близки к результатам работ проспективного дизайна, например, исследования XANTUS, проспективного Дрезденского регистра НОАК Dresden NOAC Registry, в которых приверженность к НОАК через полгода наблюдения составляла около 80% [96, 101]. Также разнятся данные по приверженности к различным НОАК, выявляя преимущества то одного, то другого из препаратов этой группы: ривароксабана, дабигатрана или апиксабана.

По данным исследований как ретроспективного, так и проспективного дизайна, приверженность к варфарину через полгода приема снижается до 50% (и продолжала уменьшаться далее), что совпадает и с результатами нашего исследования [95].

Анализ ведущих причин неудовлетворительной приверженности к рекомендованному лекарственному лечению, названных самими пациентами при анкетировании, позволяет наметить наиболее перспективные пути их устранения или снижения их влияния на соблюдение ВР. Так, например, боязнь ПЭ фармакотерапии и сомнения в необходимости регулярного приема назначенного лекарства (наиболее частые причины отказа пациентов начать терапию) можно уменьшить путем информирования пациентов об основных целях лечения, возможных положительных эффектах, частоте развития случаев ПЭ, возможности их предупреждения, устранения и т.д. В исследовании АНТЕЙ подробное информирование пациентов позволило уменьшить количество полностью неприверженных пациентов, выявленных к визиту полугодичного наблюдения, в 2 раза: с 33 до 15 человек; а в НИ ПРИОРИТЕТ удалось практически полностью нивелировать ПНП больных к приему статинов: из 13 больных через 3 месяца наблюдения остался только 1 ПНП. В профилактике ПНП больных к статинам определенную роль могло сыграть проведение специального обучающего тренинга по основным положениям КР, касающимся коррекции дислипидемий и ГЛТ, для лечащих врачей до начала НИ ПРИОРИТЕТ.

Таким образом, приверженность на всех этапах лечения тесно взаимосвязана с качеством ФТ, особенно, с параметрами безопасности. Последние сохраняют свою значимость на протяжении длительного времени наблюдения и могут привести к неприверженности рекомендованной ФТ на любом этапе лечения: в его начале, при

кратковременном приеме ЛП и продолжительном лечении. Также отмечено значимая связь (причем, не всегда отрицательная) феномена полипрагмазии с приверженностью ФТ. Обнаружение лучшей приверженности у пациентов, принимавших большее количество ЛП, особенно назначенных для терапии одной нозологии или связанных патогенетически компорбидных состояний, было объяснено нами, как нередкий признак более тяжелого течения заболевания, которое часто способствует более полному соблюдению больным всех ВР.

### **4.3 Обсуждение взаимосвязи качества и приверженности фармакотерапии и показателей качества жизни пациентов**

В настоящее время повышение КЖ пациентов с ХНИЗ, наряду с улучшением прогноза заболевания и жизни, является одной из важнейших задач проводимого лекарственного и немедикаментозного лечения, а также значимым критерием эффективности терапии. В то же время, решение этих задач невозможно при неудовлетворительных качестве ФТ и приверженности больных к выполнению ВР, в том числе, по приему ЛП. Именно по этой причине повышение приверженности к терапии рассматривается, как одно из наиболее эффективных средств по улучшению здоровья населения, превосходящее по действенности все существующие в настоящее время методы лечения [112, 151, 156, 171]. Тем не менее, следует еще раз подчеркнуть, что этот постулат актуален исключительно при хорошей приверженности к ФТ высокого, а не неудовлетворительного, качества.

Проблемы КЖ, связанного со здоровьем (Health Related Quality of Life, HRQoL), качества ФТ и приверженности к медикаментозному лечению объединяет многоаспектность, многофакторность и сложность диагностики. Основным способом оценки КЖ и приверженности к терапии является использование различных опросников – общих и специальных, универсальных (полинозологичных) и мононозологичных – общим недостатком которых являются относительно невысокие показатели чувствительности и специфичности, невозможность получения абсолютно надежных, хорошо воспроизводимых результатов. Особую актуальность и значимость проблемы HRQoL и приверженности к терапии имеют при ХНИЗ, требующих длительного, нередко пожизненного, лечения. В целом ряде исследований была выявлена взаимосвязь между критериями КЖ и показателями приверженности к лечению [112, 186, 237, 245, 276, 277]. Так в публикации Allhadad IA и соавт. по результатам международного НИ была продемонстрирована

ассоциация низкого КЖ пациентов с АГ и их плохой приверженностью к лечению [83]. В работе Perwitasari DA и Urbayatun S также была выявлена положительная корреляция между показателями КЖ и приверженности к медикаментозной терапии у больных СД 2 типа [219]. Взаимосвязь между приверженностью больных к лечению и их HRQoL была подтверждена и в работе греческих авторов [277]. В других исследованиях связи между КЖ и приверженностью к лечению либо не было выявлено [189], либо она была очень слабой, незначительной [112], одной из возможных причин чего могло быть неудовлетворительное качество назначаемой ФТ.

Полученные в НИ НИКЕЯ результаты наглядно демонстрируют, что различные аспекты КЖ пациентов тесно взаимосвязаны с приверженностью к лечению, а степень приверженности к ВР, в свою очередь, ассоциирована с параметрами КЖ больных ИБС. Более низкое КЖ, обусловленное состоянием здоровья, обычно заставляет пациента строже соблюдать ВР и быть приверженным к назначенному лечению. В то же время, повышение КЖ, обусловленное эффективностью проводимой ФТ (в исследовании НИКЕЯ - при эффективном лечении никорандилом, способствующем снижению количества приступов стенокардии, потребности в КДН, улучшению переносимости ФН и снижению ФК стенокардии) стимулирует мотивированность больных к регулярному приему ЛП, т.е. к повышению приверженности. Выводы нашей работы согласуются с результатами исследования Saleh F. и соавт., продемонстрировавших, что для пациентов с низкой приверженностью к лечению характерны низкие показатели КЖ [238]. Одним из наиболее значимых факторов, как самостоятельно снижающих КЖ больных стабильной стенокардией, так и замыкающих порочный круг нарушения приверженности пациентов к лечению, что также приводит к ухудшению показателей КЖ у таких больных, было наличие ПЭ лекарственной терапии (т.е. одного из ведущих параметров качества ФТ).

Следует отметить, что само участие пациентов в программе, регулярное посещение врачей, по всей видимости, способствовало повышению приверженности больных к лечению (ранее или вновь назначенному) и увеличению эффективности проводимой терапии. Даже у пациентов, отказавшихся принимать никорандил, отмечено повышение показателей КЖ, в том числе, отражающих частоту приступов стенокардии, их динамику по сравнению с исходными данными, хотя и менее выраженное, чем у больных, приверженных к дополнительной терапии никорандилом. Необходимо подчеркнуть, что ни один из пациентов, принявших участие в программе НИКЕЯ, не отметил значительного ухудшения

состояния. Большинство приверженных пациентов (более 80%) отметили общее повышение КЖ, связанного со здоровьем (что нашло отражение в динамике показателей Сиэтлского опросника КЖ пациентов со стабильной стенокардией напряжения). В то же время, примерно половина и неприверженных больных также посчитала, что их состояние улучшилось (значительно или незначительно), а остальные пациенты отметили отсутствие изменений в самочувствии. При оценке приверженности у пациентов НИ «НИКЕЯ», нами было выявлено, что различные факторы, связанные с качеством ФТ и ассоциированные с показателями КЖ больных стабильной ИБС, оказывают эффект на приверженность к лечению дополнительно назначенным препаратом - никорандилом [55]. Так ведущей причиной отказа больных начать прием никорандила являлась полипрагмазия. Результаты других исследований подтверждают отрицательное влияние на приверженность и КЖ большого количества принимаемых лекарственных препаратов [24, 110]. В тех случаях, когда больные все же начинали принимать вновь назначенный препарат, но, спустя непродолжительное время, прекращали его прием, ведущей причиной неприверженности к ВР были НЯ медикаментозной терапии. Наличие НЯ значимо связано как с ухудшением КЖ больных, так и снижением приверженности пациентов к лечению, что согласуется с результатами других работ, посвященных данной проблеме [146, 157, 167, 181, 233]. Следует, однако, отметить, что при высокой эффективности терапии даже развитие НЯ не всегда приводит к отказу пациентов от продолжения лечения, что было показано и результатами нашего исследования, выполненного в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ [26].

Также обращает на себя внимание, что аспект удовлетворенности лечением (УЛ), оцениваемый по SAQ во время визита включения НИ НИКЕЯ, был наихудшим у пациентов, которые сразу отказались от приема рекомендованного препарата (т.е. у неприверженных). Вероятно, это, обусловлено недостаточным доверием этих больных лечащему врачу, возможно, отрицательным отношением к ФТ, в целом, вследствие ПЭ лекарственных препаратов в анамнезе, изначально неудовлетворительной приверженностью к выполнению ВР. Тем не менее, через 3 месяца наблюдения отмечено статистически значимое повышение наиболее «проблемного» аспекта – удовлетворенности лечением (УЛ) – у больных, отказавшихся принимать рекомендованный препарат, что, вероятно, свидетельствует об улучшении отношений «пациент-врач», повышении общей приверженности и удовлетворения от лечения при регулярном наблюдении пациентов у врачей. Регулярность наблюдения рассматривается и нами, и рядом других исследователей, как отдельный аспект

приверженности к лечению, который взаимосвязан с эффективностью проводимой терапии и даже ассоциирован с частотой неблагоприятных исходов, прогнозом заболевания и жизни пациента [40, 67]. В нашей работе (на основании данных амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) регулярное наблюдение (чаще, чем 1 раз в год) пациентов со стабильной ИБС у врачей пятикратно повышало приверженность этих больных к назначенной лекарственной терапии. По данным систематического обзора с мета-анализом исследований КЖ больных АГ, выполненного Souza AC и соавт., было продемонстрировано, что хорошая приверженность к немедикаментозному лечению повышает средний показатель КЖ пациентов с АГ почти в 2,5 раза: ОР=2.45 (95%ДИ 1.02–3.87;  $p < 0.0008$ ), а приверженность к лекарственной терапии – более, чем в 9 раз: ОР=9.24 (95% ДИ 8.16–10.33;  $p < 0.00001$ ) [249].

#### **4.4 Особенности результатов оценки приверженности и качества терапии в рандомизированных контролируемых исследованиях и в условиях реальной клинической практики. Анализ влияния на неблагоприятные исходы**

Наблюдательные (неинтервенционные) исследования и регистры наиболее полно отражают данные реальной клинической практики (РКП), в том числе, в отношении вопросов приверженности к соблюдению врачебных рекомендаций и лечению и качества назначаемой в условиях РКП фармакотерапии.

Следует подчеркнуть, что «идеальные» строго контролируемые условия проведения РКИ, являются и их «уязвимой» стороной, что накладывает ряд ограничений при реализации результатов РКИ в условиях РКП:

- в РКИ обычно включают пациентов, приверженность которых к приему исследуемого препарата составляет не менее 80%;
- РКИ не позволяют в полной мере отследить переносимость препарата, в то время как наблюдательные исследования или регистры позволяют выявить дополнительные свойства препарата, получить более полную информацию о нежелательных явлениях, исследовать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами при назначении более широкому контингенту населения [172, 266].

В проспективном НИ НИКЕЯ всем пациентам со стабильно протекающей ИБС по клиническим показаниям к терапии было рекомендовано добавить никорандил. Средний срок наблюдения за больными составил чуть менее двух лет (в среднем около 21 месяца). Следует подчеркнуть, что при выяснении жизненного статуса больных удалось собрать информацию о 524 (89%) из 590 пациентов, включенных в программу «НИКЕЯ», что свидетельствует о надежности полученных нами данных в отношении исходов болезни. Результаты выполненного исследования показали существенные расхождения показателей потенциальной и фактической приверженности пациентов [62]: согласно результатам опроса практически все пациенты исследования (582, 98,6%) высказали намерение начать лечение рекомендованным препаратом, однако начали принимать рекомендованный препарат около 70% больных, а к третьему месяцу наблюдения фактически приверженными оказались немногим более половины пациентов (56%). Это согласуется с данными крупного наблюдательного исследования Fischer MA и соавт., выявившего, что пациенты реализуют лишь 78% выданных первично рецептов, а для новых лекарственных препаратов этот показатель еще ниже и составляет 72 % [128].

Достоинством и несомненным преимуществом дизайна исследования «НИКЕЯ» является дополнение используемых диагностических методов дневниками самоконтроля для больных, что позволило получить большее количество объективных данных об эффективности и безопасности принимаемого пациентами препарата в условиях реальной клинической практики. По данным ряда работ и обзоров введение таких методов самоконтроля больным своего самочувствия способствует вовлечению пациента в процесс лечения, повышает доверие больного к лечащему врачу и приверженность к выполнению ВР [1, 6]. Этим, вероятно, можно объяснить наличие положительного эффекта лечения и у пациентов, отказавшихся или прекративших прием никорандила на каком-то этапе программы, но по-видимому приверженных к другой антиангинальной терапии, рекомендованной ранее.

Важными выводами, вытекающими из представленных результатов исследования, являются следующие: 1) наиболее выраженный антиангинальный эффект был получен у тех больных, которые принимали рекомендованный препарат никорандила в течение всего периода наблюдения (фактически приверженные пациенты). 2) У этих пациентов исходно отмечалось более тяжелое течение заболевания с частыми приступами стенокардии, требующими приема препаратов КДН. Тем самым, результаты наблюдательной программы

позволяют наиболее четко определить «портрет» пациента, с потенциально высокой фактической приверженностью к приему рекомендованного никорандила, у которого этот ЛП способен проявить свою максимальную эффективность.

Общая смертность во всей когорте больных НИ «НИКЕЯ» составила около 2% в год, что в целом соответствует аналогичному показателю, зарегистрированному в ряде других современных наблюдательных исследований (в том числе регистров) у пациентов со стабильной ИБС, хотя этот показатель подвержен определенным колебаниям, зависит от региона, включаемых в исследования больных (в первую очередь от наличия у них сопутствующих заболеваний) и пр.[100, 140, 223]. Это дает право утверждать, что включенная в исследование НИКЕЯ популяция пациентов со стабильно протекающей ИБС была достаточно типичной.

В этой же наблюдательной программе частота несмертельных осложнений ИБС, включенных в компоненты ПККТ, оказалась, как и следовало ожидать, значительно выше, чем число летальных исходов. Среди несмертельных осложнений лидировали госпитализации вследствие ухудшения течения основного заболевания. Частота осложнений основного заболевания, по нашему мнению, могла быть существенно выше, если бы наблюдаемая когорта больных не получала достаточно интенсивной базовой терапии ИБС: большинство пациентов принимали современные лекарственные препараты, положительно влияющие на исходы ИБС, назначение которых предусмотрено современными КР (статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/БРА). Такое высокое качество базовой терапии, скорее всего, объясняется тем, что проведение исследования курировалось специалистами крупных научных и учебных медицинских центров.

О влиянии добавления никорандила (как и любого другого препарата) на исходы болезни в нерандомизированном неконтролируемом исследовании судить достаточно сложно, тем более, что данный ЛП, в соответствии с протоколом исследования, рекомендовался всем больным. Однако, как это и бывает обычно в исследованиях такого типа, далеко не все пациенты согласились принимать рекомендованный препарат, что позволило, используя специально разработанную анкету и данные врачебного опроса, разделить больных на подгруппы приверженных и неприверженных к приему никорандила. Подобный подход для попытки оценить эффект препарата в зависимости от приверженности пациентов к его приему использовался нами ранее в наблюдательных

исследованиях [18]. Безусловно, такой подход не может претендовать на ту строгость оценки эффекта, которая достигается в РКИ, поскольку он подвержен влиянию большого количества искажающих факторов.

Очевидно, что пациенты, приверженные и неприверженные к приему никорандила, отличались между собой по ряду признаков, в первую очередь, по тяжести стенокардии. Вполне объяснимо, что более приверженные к приему никорандила больные имели более тяжелое течение стенокардии, и именно выраженная антиангинальная эффективность никорандила способствовала приверженности этих пациентов к приему препарата [46, 155].

Несмотря на более тяжелую выраженность ИБС в подгруппе пациентов, приверженных к приему никорандила, общая частота осложнений ИБС в течение почти двухлетнего наблюдения была выше у больных, неприверженных к приему препарата. Эти различия (между приверженными и неприверженными пациентами) оказались статистически значимыми при анализе частоты возникновения всех компонентов ПККТ, а также при анализе частоты внеплановых госпитализаций по поводу ухудшения течения ИБС. Кроме того, расчет интегрированных показателей, ККФТ и ИРФТ, у больных стенокардией напряжения показал, что каждому шестому (16,4%) пациенту было назначено лекарственное лечение неудовлетворительного качества (ККФТ<50%), а объединенный показатель качества и приверженности ФТ – ИРФТ был ниже 50% у большинства (82,4%) больных. Прослежена статистически значимая ассоциация низкого значения ИРФТ с 3-кратным увеличением риска неблагоприятных исходов у больных ИБС: стенокардией напряжения.

Для оценки реализуемости результатов РКИ в условиях РКП был выполнен сравнительный анализ результатов РКИ IONA и наблюдательной программы (НП) НИКЕЯ, проводившихся с разницей почти в 20 лет. Это позволило не только оценить и сравнить эффективность антиангинального препарата никорандила в идеальных условиях РКИ и в условиях РКП (efficacy & effectiveness), но и проследить изменение основных тенденций в течении стабильной ИБС и терапии таких больных. Для реализации поставленных задач в НИ был использован указанный выше способ формирования групп на основании приверженности пациентов НИ к приему никорандила. При данном способе группа приверженных пациентов считалась аналогичной рандомизационной группе никорандила, а неприверженных – группе плацебо, соответственно.



Сравнительный анализ исходных данных в РКИ IONA и НП НИКЕЯ выявил, что в условиях РКП (по данным НП) практически перестали регистрироваться случаи тяжелой стенокардии напряжения – IV ФК, что, возможно, связано с более широким внедрением оперативных методов лечения ИБС, в частности, ЧКВ, и более частым использованием эффективных антиишемических препаратов. С другой стороны, в целом, пациенты НП были тяжелее больных, включенных в РКИ: у них чаще диагностировалась стенокардия напряжения III ФК (у пациентов РКИ – I ФК); а также отмечалась более выраженная коморбидная отягощенность, что, возможно обусловлено исключением из РКИ пациентов со множественной тяжелой сопутствующей патологией [31].

Несмотря на то, что РКИ являются «золотым стандартом» доказательной медицины, а возможность и необходимость использования результатов НИ при разработке положений КР до сих пор обсуждается и подвергается рядом авторов сомнению, исследования обоих дизайнов имеют свои сильные и слабые стороны. Главным недостатком РКИ являются «идеальные» условия, отличающиеся от условий РКП – так называемая, неудовлетворительная «внешняя валидность» при высокой «внутренней» [169, 259]. Так в работе Travers J и соавт. было выявлено, что наличие всех критериев включения хотя бы в одно из 17 РКИ, на результатах которых основаны КР, в общей выборке было выявлено всего лишь у 4% пациентов с бронхиальной астмой [259]. При сравнении РКИ и НП с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа было обнаружено, что больные НП имели более тяжелое течение заболевания с более высокими показателями гликированного гемоглобина, у них отмечалась более выраженная коморбидность [225]. Онкологические пациенты в условиях РКП были старше участников РКИ и имели худший прогноз заболевания. Более половины кардиологических пациентов НП не отвечали критериям включения в соответствующие РКИ [169]. Подобные результаты были продемонстрированы и в данном сравнительном анализе пациентов со стабильной ИБС, участвовавших в РКИ и НП.

По сравнению с РКИ условия НП, наоборот, максимально приближены к обычной клинической практике – высокая «внешняя валидность». Тем не менее, к результатам, полученным в НП, следует относиться с осторожностью, в связи с отсутствием рандомизации и большим количеством «мешающих» факторов (confounding factors), а также из-за возможного выраженного смещения (bias) [180]. Реализуемость гипотез, сформулированных на основании результатов НП, в результатах последующих за

наблюдательными исследованиями РКИ, еще более неудовлетворительная: по данным Vol. Tai и соавт., анализировавших воспроизводимость результатов Nurses' Health Study (NHS) в рамках ряда РКИ, выявили их крайне низкую согласованность [256].

Тем не менее, НП помогают уточнить, насколько полученные в РКИ данные об эффективности и безопасности лекарственного лечения реализуются в клинической практике. Так, например, было выявлено, что эффективность НОАК по профилактике мозговых инсультов, по результатам РКИ превосходящая варфарин, в условиях РКИ подтверждается только для new users НОАК, а у пациентов, ранее принимавших варфарин, такого преимущества терапии НОАК выявлено не было [92, 183]

По всей вероятности, результаты РКИ и НП дополняют друг друга. Поэтому при разработке КР и оценке эффективности и безопасности того или иного метода лечения следует учитывать все имеющиеся сведения по этим вопросам. Несмотря на то, что для НИКЕЯ были присущи все ограничения НП, ее результаты позволили получить дополнительные сведения об эффективности никорандила при длительном применении в условиях РКИ у пациентов со стабильной ИБС, а также показать взаимосвязь приема препарата с исходами болезни [31].

#### **4.5 Обсуждение вопросов повышения приверженности больных к лечению и качества фармакотерапии в ракурсе приверженности врачей к клиническим рекомендациям**

Анализ различных параметров качества ФТ позволил сделать вывод, что большинство из них, - соответствие положениям современных КР, отсутствие off-label назначений, достижение целевых уровней ряда показателей эффективности проводимой терапии, контроль показателей безопасности, профилактика НЯ фармакотерапии путем ограничения полипрагмазии, отсутствия в назначениях опасных лекарственных комбинаций, подробного информирования пациента о правилах и режиме приема ЛП (дозы, кратность, соотношение с приемом пищи и сочетание с различными пищевыми продуктами и другими ЛП и т.д.), - зависят от приверженности ко всем перечисленным мероприятиям лечащих врачей, назначающих и контролирующих проводимое медикаментозное лечение.

Данные проведенного нами опроса врачей продемонстрировали недостаточные знания клинической фармакологии: только каждый третий врач смог правильно определить селективный ББ, каждый пятый не знал абсолютных противопоказаний к назначению сердечно-сосудистых препаратов, ПЭ разных ЛП верно указали от 33 до 64% врачей,

отвечавших на вопросы теста, и лишь каждый пятый участник опроса умел правильно репортировать случаи НЯ лекарственной терапии и делал это в своей практике [73].

Эти результаты согласуются со сведениями руководства по повышению приверженности врачей к выполнению КР, опубликованного Институтом здоровья США (New England Healthcare Institute) [168]. Согласно данному опросу наиболее приверженными к соблюдению КР оказались кардиологи по сравнению с врачами первичного звена здравоохранения и специалистами других профилей. Результаты опросов, проведенных среди врачей терапевтических специальностей поликлиник г.Москвы, также продемонстрировал лучшую осведомленность кардиологов в оценке ССР, выборе ЛП и знании клинической фармакологии сердечно-сосудистых препаратов. Тем не менее, терапевты лучше справились с решением клинической задачи, чем врачи-специалисты, в том числе, кардиологи, выбравшие верный ответ в меньшем проценте случаев.

Один из критериев качества ФТ, достижение целевых уровней показателей, во многом определяется параметром клинической инертности врачей – особенностей поведенческой реакции, при которой в силу различных причин врач не усиливает терапию, не выполняет титрацию доз ЛП, в результате чего не достигаются целевые уровни определенных показателей у больных ХНИЗ [220].

В рамках НИ НИКЕЯ оценивался один из важных признаков клинической инертности врачей (в свою очередь являющейся одним из аспектов врачебной неприверженности) – активность в усилении терапии: проведении титрации дозы никорандила у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии при хорошей переносимости препарата. Выводами изучения клинической инертности врачей в условиях РКП при лечении пациентов с ХИБС были следующие: вероятность клинической инертности врачей в отношении титрации доз статинов была на 60-70 % ниже при лечении больных стенокардией напряжения III ФК: ОШ=0,38 95%ДИ (0,23; 0,63)  $p=0,0002$ ; и у пациентов без чрескожных операций реваскуляризации коронарного русла в анамнезе: ОШ=0,32 ДИ 95% (0,14; 0,73)  $p=0,007$  [56]. Кроме того, было продемонстрировано, что рекомендуемая титрация дозы никорандила чаще выполнялась у больных, которые были привержены к лечению и регулярно посещали лечебные учреждения. Это может быть косвенным свидетельством того, что в данных ситуациях складывалась наиболее оптимальная модель взаимоотношений врач-пациент по типу «сотрудничество». Она характеризуется наивысшей степенью приверженности к лечению со стороны пациентов и

минимальной клинической инертностью врачей. Также следует отметить, что врачи, принимавшие участие в НИ «НИКЕЯ», преимущественно соблюдали КР по лечению больных стабильной ИБС: в более 70% случаев была назначена 4-компонентная терапия, улучшающая прогноз у таких пациентов; и у 3 из 4 пациентов исследования ККФТ превышал показатель 50%.

Факторы приверженности, связанные с врачами, в программах ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 оценивались по активности докторов в достижении целевых уровней АД у пациентов этих НИ. Согласно полученным данным, в НИ ГРАНАТ-1 в трех случаях лечащими врачами была снижена доза ЛП без наличия на это объективных причин: у пациентов не были зарегистрированы какие-либо НЯ, и, в то же время, целевой уровень АД достигнут не был. С другой стороны, в НИ ГРАНАТ-2 именно лечащие врачи убедили пациентов регулярно посещать ЛПУ и принимать рекомендованный препарат, проводили необходимую титрацию доз под контролем клинических параметров, обеспечив достижение целевого уровня АД у всех больных, завершивших участие в программе. Полученные в исследованиях ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 данные также показали, что при регулярном посещении больными медицинского учреждения, существенно повышается общая приверженность пациентов к лечению. Зависимость эффективности и приверженности к ВР от регулярности наблюдения больных у врачей подтверждается и результатами других исследований [87, 244], в некоторых из них этот показатель рассматривается, как самостоятельный аспект, определяющий приверженность к лечению [40, 66]. Это подчеркивает значительную роль факторов, связанных с лечащими врачами, как в решении проблемы качественной ФТ, так и вопросов приверженности к лекарственному лечению, подтвержденную результатами целого ряда исследований [53, 54].

Результаты нашей работы (по данным программы ПРИОРИТЕТ) подтвердили, что ведущей проблемой при лечении статинами остается недостижение целевых уровней ХС ЛПНП. Этот вывод нашей работы согласуется с данными других исследований [124, 174, 192, 230]. Отмечено, что более высокое значение целевого уровня ХС ЛПНП, определенное для пациентов высокого ССР по сравнению с больными очень высокого ССР, достигается в большем числе случаев, особенно при использовании препарата розувастатина, как и в исследовании STELLAR [164]. У пациентов очень высокого ССР эффективность препаратов аторвастатина и розувастатина была одинаковой, однако целевой уровень ХС ЛПНП удалось достичь менее чем у половины больных. Подобные результаты были получены в крупном когортном исследовании (более 24 000 человек), выполненном в

Великобритании [114]. Более частое достижение целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов высокого ССР выглядит закономерным, т.к. для таких больных установлены более высокие целевые значения показателей липидного профиля, достижение которых проще, чем более низких значений аналогичных показателей у пациентов с очень высоким ССР. Также закономерна и логична более выраженная динамика ХС ЛПНП в группе исследования 1 (у пациентов, не принимавших статины на момент включения в исследование) по сравнению с пациентами двух оставшихся групп, которые уже принимали статины к визиту включения в НИ ПРИОРИТЕТ: согласно результатам исследований эффективности различных статинов начальный эффект этих препаратов составляет от 20 до 60 % снижения уровня ХС ЛПНП, однако при последующих удвоениях дозы статинов в среднем удается снизить ХС ЛПНП лишь на 6% от предыдущего значения [10, 102, 164]. Обращает на себя внимание ошибочная трактовка достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов высокого/очень высокого ССР, допущенная врачами ЛПУ, принимавшими участие в программе ПРИОРИТЕТ, как на этапе включения больных в программу, так и на последующих этапах наблюдения. Результатом этого могла быть ошибочная тактика ведения пациентов высокого и очень высокого ССР и снижению эффективности проводимой терапии статинами.

На сегодняшний день подтверждена эффективность ряда мероприятий, улучшающих приверженность больных к лечению. Отличительной особенностью НИ ПРИОРИТЕТ было проведение образовательного тренинга для врачей, основной целью которого было повышение приверженности к выполнению действующих КР по гиполипидемической терапии пациентов высокого и очень высокого риска ССО. Задачи, с которыми ранее, в практике советского/российского здравоохранения, справлялись университетские клиники и клинические кафедры медицинских ВУЗов, в данном исследовании были успешно решены путем проведения описанного тренинга: акцентуация внимания на важности информирования пациента о необходимости лечения статинами в результате привела к повышению приверженности больных к терапии. Регулярное посещение пациентом лечащего врача также способствует повышению приверженности, что подтверждается и результатами НИ ПРИОРИТЕТ. Кроме того, согласно проводимым опросам пациентов наиболее важной фигурой, способной повлиять положительно на приверженность больных к терапии, является лечащий врач, от которого больные ждут подробной информации о заболевании, методах его лечения, разъяснений по поводу особенностей (эффективности и безопасности), целей назначаемой лекарственной терапии [12]. Особо значимая роль

лечащего врача в создании положительной мотивации пациентов на выполнение ВР подчеркивается и результатами данного исследования: из 13 неприверженных пациентов, отказавшихся начать прием после включения в программу ПРИОРИТЕТ, лечащим врачам удалось убедить 12 человек в необходимости все-таки начать лечение рекомендованными статинами.

Роль лечащего врача, однако, состоит не только в назначении показанного пациенту препарата, но и в индивидуальном подборе эффективной дозы, контроле параметров эффективности и безопасности проводимого лечения. Неприверженность врачей данным мероприятиям приводит к тому, что пациент не получает в полной мере той пользы от лекарственного лечения, которую мог бы получить при их выполнении, в частности, при терапии статинами – необходимость достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Обращает на себя внимание, что результаты данного наблюдательного исследования, безусловно являющиеся неким отражением реальной клинической практики, демонстрируют клиническую инертность врачей: целевой уровень ХС ЛПНП через 3 месяца наблюдения был достигнут только у половины больных, включенных в исследование. Отмечается больший процент эффективного лечения (достижение целевого уровня ХС ЛПНП) в группе больных высокого риска по сравнению с пациентами очень высокого риска ССО. Такие результаты объясняются, скорее всего, более простым достижением цели лечения у пациентов меньшего риска. Ошибочная интерпретация уровня ХС ЛПНП (достижение целевых значений) лечащими врачами, по-видимому, лежит в основе отказа от титрации доз статина, несмотря на то, что целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был и НЯ терапии не отмечались.

Анализ полученных в нашей работе результатов позволяет наметить наиболее перспективные направления повышения качества ФТ:

- применение фиксированных комбинаций ЛП, являющихся заведомо рациональными, где синергизм действия компонентов направлен на повышение эффективности, а нивелирование ПЭ разных составляющих комбинации позволяет достичь максимальной безопасности лечения;
- профилактика клинической инертности врачей в титрации доз ЛП, достижении целевых значений показателей эффективности ФТ и повышение врачебной приверженности к выполнению КР и положений официальных

инструкций к ЛПУ, что возможно достичь путем проведения образовательных программ для врачей, повышающих их знания по указанным вопросам;

- налаживание эффективного взаимодействия в параллели «врач-пациент» для наиболее эффективного решения поставленных задач путем полного информирования больных об их заболеваниях, особенностях лечения и профилактики осложнений, подробного разъяснения ВР по поводу назначаемой ФТ, и, тем самым, повышения приверженности пациентов к посещению ЛПУ и выполнению всех ВР.

Согласно клиническому руководству NENI (New England Healthcare Institute), являющегося частью крупного проекта по усовершенствованию системы здравоохранения США, улучшению приверженности врачей способствуют следующие 5 направлений:

внедрение инноваций в процесс создания и использования КР: привлечение врачей в процесс разработки и обсуждения КР; проведение новых исследований для дальнейшего развития и улучшения КР; создание «работающих» КР, чему способствует ясность и языковая доступность, простота изложения, высокая доказательность, эффективность в достижении желаемых целей, удобство для использования в клинической практике и гибкость подходов (возможность индивидуализации), применение мультидисциплинарных решений (врачи, организаторы здравоохранения, страховщики и др.), обязательное документирование и регулярные обновления КР в свете введения новых достижений науки.

обучение врачей применению КР в своей клинической практике, начиная со студенческой скамьи и на протяжении всей профессиональной карьеры.

обмен информацией между врачами, что позволяет работникам практического здравоохранения сравнить данные своей работы с результатами других врачей, способствует повышению приверженности КР.

инвестиции в информационные (IT) инновации, упрощающие использование КР в клинической практике и помогающие врачам в принятии клинических решений.

совершенствование системы медицинского страхования в ракурсе повышения заинтересованности врачей придерживаться КР на практике [202].

В России также предпринимаются первые шаги по усовершенствованию образовательной системы в области медицины и здравоохранения, в частности, вводится балльная аккредитация медицинских работников в рамках новой системы непрерывного медицинского образования.

Следует подчеркнуть, что результаты, полученные в диссертационной работе, доказывают необходимость комплексного подхода в решении проблемы рационального лечения больных ССЗ. Только разрешив вопросы качества ФТ, следует приступать к решению проблемы приверженности больных к ВР – именно такой подход (повышение приверженности больных к качественной ФТ) позволит достичь главных целей лечения пациентов с ХНИЗ – улучшения прогноза заболевания и жизни, повышение качества жизни больных.

Озвученное в докладе ВОЗ утверждение, что повышение приверженности может оказаться даже более эффективной мерой, чем разработка новых методов лечения [271], получили подтверждение и в нашей работе. Так по результатам НИ «НИКЕЯ» более тяжелые больные ИБС были более привержены к приему никорандила, чем больные стенокардией напряжения меньшего ФК. Тем не менее, через 21 месяц наблюдения у пациентов с более тяжелым течением заболевания отмечалось меньшее число приступов стенокардии и меньшая потребность в КДН (больные, подвергшиеся оперативному вмешательству по реваскуляризации миокарда, были исключены из анализа), чем у больных с более легким течением ИБС, но неприверженных к лечению, а, кроме того, было меньшее количество госпитализаций по поводу ИБС и всех компонентов ПККТ, т.е. меньшее число ССО.

Исследование приверженности на различных этапах лечения, к препаратам различных классов позволяет разработать более детальную и конкретную стратегию по повышению приверженности больных ХНИЗ. Наиболее значимым управляемым (или ограниченно управляемым) способом положительного воздействия на показатели приверженности является информирование пациента о его заболевании, уровне ССР, возможных ССО и методах их предупреждения, показателях эффективности терапии (в случае их наличия), контроле безопасности ФТ. Доказано, что человек лучше выполняет те рекомендации, смысл и значение которых он понимает [214]. Именно полное информирование больного позволит устранить наиболее значимые барьеры приверженности на разных фазах последней: опасение ПЭ лекарственных препаратов и сомнение в необходимости их приема (особенно, продолжительного). Результаты включенных в работу НИ подтвердили данные факты: было доказано, что пациенты, регулярно посещающие лечащего врача, наблюдающиеся в научном центре, где врачи-исследователи не так ограничены в времени и имеют возможность более полно



проинформировать пациента об особенностях его заболевания и современных методах лечения, действии и возможных ПЭ назначаемых ЛП, демонстрировали высокую приверженность к выполнению ВР и хорошие результаты терапии.

Важность апробации и внедрения в клиническую практику методов, повышающих приверженность пациентов к лекарственному лечению демонстрируют данные ряда исследований, вошедших в систематический обзор Gomez Sandoval YH и соавт. Анализ этих данных показал, что неприверженность к терапии статинами (которые входят в число «жизнесохраняющих» ЛП) значительно ухудшает прогноз у пациентов высокого риска ССО, увеличивая количество сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а также число смертей от всех причин [141].

На сегодняшний день подтверждена эффективность ряда мероприятий, улучшающих приверженность больных к лечению. Так регулярное посещение пациентом лечащего врача способствует повышению приверженности, что подтверждается и результатами всех выполненных НИ. Некоторые исследователи выделяют данный показатель в отдельный вид приверженности пациентов – приверженность к посещению ЛПУ (от англ. attendance – посещаемость) [87, 149, 191].

Большое значение имеет обучение больных, повышение их информированности о своем заболевании, о наиболее эффективных и доступных методах его лечения и профилактики осложнений [111, 163, 257].

Единая стратегия по повышению приверженности к лечению до настоящего времени также не разработана, рядом авторов предпринята попытка определить ключевые позиции данной стратегии. Так, согласно предложенной Osterberg L и Blaschke T. классификации, все методы улучшения приверженности пациентов к ВР можно объединить в четыре группы:

- 1) повышение информированности пациентов, т.к. доказано, что человек лучше привержен к тем действиям, смысл и цель которых он знает и понимает. С этой целью для больных различными заболеваниями или факторами риска организуют специальные школы здоровья. Привлечение родственников больного к процессу лечения нередко способствует повышению приверженности к терапии;

- 2) оптимизация режима приема лекарственных препаратов. Отмечено, что наилучшим в плане приверженности является режим: «одна пилюля один раз в день». Однако, учитывая обширную коморбидность, имеющуюся у современных пациентов, такой

режим лечения является крайне редким. Поэтому, для реализации методов данной группы, применяют различные напоминания: создание специальных упаковок лекарственных препаратов с указанием дней недели, времени приема (утро-вечер) лекарства; рассылка смс-сообщений, телефонные звонки больным и др.;

3) улучшение доступности медицинской помощи (в том числе, уменьшение времени ее ожидания);

4) создание качественных отношений врач-пациент, обеспечивающих высокую степень доверия больных своим лечащим докторам. Главная задача в осуществлении методов данной группы (а также первой группы) является грамотное, качественное, информативное, достаточное по времени консультирование пациентов [28–30, 214].

#### **4.6 Возможные способы решения проблемы рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Изложенные выше заключения свидетельствуют о необходимости и исключительной важности комплексного подхода, являющегося основой рационального лечения пациентов с ХНИЗ, и заключающегося как в назначении качественной ФТ, так и в мотивировании больных на высокую приверженность к ней.

Несмотря на идентификацию все большего числа факторов, оказывающих влияние на приверженность, и обозначение основных путей повышения приверженности, тем не менее, значительного прорыва в решении обозначенной проблемы до сих пор нет. Разработанность вопросов, касающихся качества ФТ, назначаемой пациентам с ХНИЗ, еще более скромная. Это неизбежно порождает некоторый скепсис и разочарование как у специалистов, занимающихся вопросами приверженности, так и у врачей практического здравоохранения.

Следует обратить внимание, что большинство исследователей рассматривало проблемы качества ФТ и приверженности к ней отдельно, как самостоятельные, не связанные друг с другом аспекты, что, возможно, и послужило причиной неудачных успехов в решении поставленных задач.

Результаты нашей работы подтверждают гипотезу, что одной из причин такого положения дел, является ускользание из поля зрения большинства исследователей необходимости одновременного учета и воздействия на выявленные взаимосвязанные и взаимовлияющие факторы указанных аспектов, которые, безусловно, тесно связаны между собой.

Если провести аналогию с другими медицинскими терапевтическими направлениями, где наиболее эффективными методами лечения признаны те, что влияют на максимальное число ведущих этиологических факторов и патогенетических звеньев болезни, то, учитывая многофакторность, как проблемы приверженности, так и качества ФТ, максимально эффективным должен быть путь воздействия на все или большинство факторов, оказывающих влияние на эти параметры.

Главная роль в решении обозначенных вопросов объединенного подхода по повышению приверженности к качественной ФТ, по всей видимости, должна быть отведена лечащему врачу. Именно врач может и должен предоставить пациенту полную информацию о заболевании, осложнениях болезни, прогнозе здоровья и жизни, основных способах лечения и его задачах, с целью создать мотивацию на строгое и регулярное выполнение всех лечебных и профилактических врачебных рекомендаций (доказано, что человек лучше привержен тем действиям, смысл и цель которых он знает и понимает) [211, 234]. Именно врач должен назначить больному качественное лечение, соответствующее современным КР, не противоречащее положениям официальных инструкций к ЛП, учитывающее все имеющиеся у пациента показания/противопоказания к назначению данной терапии. Именно врач должен создать у пациента мотивацию на сотрудничество и выполнение всех врачебных рекомендаций, тем не менее, не освобождая взрослого дееспособного человека – пациента – от ответственности за свои здоровье и жизнь. К сожалению, в условиях каждодневной амбулаторно-поликлинической практики лечащий врач, ввиду выраженного дефицита временного, личностного, профессионального и других ресурсов, нередко не имеет возможностей для максимально успешного претворения данных целей в жизнь [158]. Именно с личностью врача в настоящее время связывают эффекты плацебо и ноцебо (соответственно положительного и отрицательного влияния «препарата-пустышки»), достоверного объяснения которым до сих пор не найдено [28–30, 64].

И только выполнение всех перечисленных задач: назначение пациенту качественной терапии и высокая стойкая приверженность больного этому лечению, позволит достичь реализации основных целей рационального лечения пациентов с ХНИЗ– улучшения прогноза заболевания, жизни, повышение качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненной работы показали, что параметры качества фармакотерапии и приверженности к ней тесно взаимосвязаны между собой, являются основополагающими для осуществления персонализированного рационального лечения пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и должны учитываться комплексно. Именно высокая приверженность к максимально эффективному и безопасному лечению в каждом конкретном случае в конечном итоге способствует достижению основных целей терапии: повышению качества жизни и улучшению прогноза у кардиологических больных. Разработанный показатель, - индекс рациональной фармакотерапии, - подтвердил важность предложенного комплексного подхода для оценки достижения основных целей лечения, в том числе для определения прогноза, у кардиологических пациентов, и был верифицирован оценкой исходов заболеваний.

Полученные данные продемонстрировали, что показатели обоих изучаемых аспектов значимо влияют друг на друга: высокая приверженность к качественной терапии способствует достижению ее максимальной эффективности, повышению качества жизни, улучшению прогноза, снижает вероятность нежелательных явлений лечения. В свою очередь эффективная и безопасная терапия, назначенная с учетом показаний и противопоказаний в каждом конкретном случае, позволяющая быстро и надежно достичь лечебного эффекта, в значительной степени способствует повышению приверженности пациентов к лечению. В данной взаимосвязи особо значима роль лечащего врача и, в свою очередь, его приверженность к соблюдению современных клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам.

Результаты диссертационной работы выявили целый ряд общих подходов при решении проблем качества лекарственного лечения и приверженности к нему пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Оба рассматриваемых аспекта являются многофакторными, для обоих отсутствуют надежные методы «золотого стандарта» диагностики, контроль всех параметров указанных аспектов сложен, трудоемок, поэтому требует разработки упрощенных методов, применимых в условиях реальной клинической практики. Выполненные методические разработки и полученные в работе данные позволили определить и спрогнозировать наиболее эффективные методы контроля и повышения, как основных параметров качества фармакотерапии, так и показателей приверженности к ней, для достижения основных целей рациональной терапии: улучшения

прогноза заболевания и жизни, повышения качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный и валидизированный у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и у больных фибрилляцией предсердий оригинальный опросник - полуколичественная Шкала приверженности (модифицированная версия) - обладает высокими показателями внешней и внутренней валидности: коэффициент согласованности капша Коэна 0,94; коэффициент надежности альфа Кронбаха 0,76; ранговый коэффициент корреляции Спирмена 0,80. Опросник позволяет определять различные виды приверженности: потенциальную и фактическую, общую и приверженность к конкретному препарату, намеренность и степень нарушения приверженности (полноту соблюдения врачебных рекомендаций), а также выявлять основные барьеры приверженности.
2. Показатели общей приверженности пациентов к фармакотерапии зависят от регулярности наблюдения у врача. Приверженность повышается при регулярном наблюдении, что отмечено при использовании статинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (повышение с 62,5% до 88,4% в исследовании ПРИОРИТЕТ), при проведении антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом (с 21,8% до 69,0% в исследовании ГРАНАТ-1); у пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (с 44,2% до 86,5% в исследовании ГРАНАТ-2). При отсутствии регулярного наблюдения выявлено снижение приверженности у пациентов со стенокардией напряжения (с 69,4% до 50,2% в исследовании НИКЕЯ).
3. Значимость факторов, ассоциированных с приверженностью к лечению, может меняться со временем. По данным исследования АНТЕЙ фактор симптомного течения фибрилляции предсердий (ОШ 2,4;  $p=0,02$ ); и фактор коморбидности (ОШ 0,18;  $p=0,01$ ) утрачивали свою значимую связь с приверженностью через 1 год наблюдения; статус неработающего пенсионера (ОШ 3,8;  $p=0,002$ ) и отсутствие оперативного лечения фибрилляции предсердий (ОШ 10,5;  $p=0,001$ ), наоборот, приобретали ее; а факторы статуса некурящего (ОШ 2,5;  $p=0,02$ ), отсутствия нежелательных явлений фармакотерапии (ОШ 8,5;  $p<0,0001$ ) и наличия кровотечений при приеме оральных антикоагулянтов (ОШ 0,3;  $p=0,02$ ) сохраняли значимую ассоциацию с приверженностью к антикоагулянтной терапии на протяжении всего периода годичного наблюдения.

4. Первичная неприверженность (отказ больного начать принимать рекомендованный лекарственный препарат) – один из наиболее неблагоприятных видов неприверженности, выявленный в 7,5–25,4% случаев у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ведущими факторами первичной неприверженности (по данным 5 проанализированных наблюдательных исследований) являются опасение побочных эффектов лекарственных препаратов (18–22,9%), сомнения в необходимости лечения (14,6–42,9%), высокая стоимость препаратов (25,0–57,1%).
5. Вторичная общая неприверженность (прекращение начатого лекарственного лечения) при длительном наблюдении пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет: у пациентов с ишемической болезнью сердца 29,8% (по данным регистра ЛИС-1) и 20,6% (по данным 2 фрагмента регистра ПРОФИЛЬ); у больных, перенесших ОНМК, 45,4% (регистр ЛИС-2). При этом вторичная неприверженность к конкретным лекарственным препаратам также варьирует и составляет: 11,6% – к статинам у пациентов высокого и очень высокого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ); 49,8% – к никорандилу у больных стенокардией напряжения (по данным исследования НИКЕЯ).
6. Значимость различных барьеров приверженности отличается для разных лекарственных препаратов; ведущими причинами вторичной общей неприверженности к сердечно-сосудистой терапии по данным опросов пациентов являются побочные эффекты лекарственных препаратов (22,2–40,4%), опасение побочных эффектов при продолжительном лечении (29,2–32,2%); высокая стоимость (12-50%) и нежелание длительно принимать препараты (15,3–17,3%). Ведущими причинами вторичной неприверженности к статинам у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ и фрагмента 1 регистра ПРОФИЛЬ) были опасение побочных эффектов этих препаратов (34,6–51,8%) и сомнение в необходимости такой терапии (17,9–23,1%).
7. В повседневной врачебной практике выявлена недостаточная приверженность врачей к соблюдению положений клинических рекомендаций в назначении препаратов с доказанной эффективностью и достижении ряда целевых значений показателей. Препараты, улучшающие прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты), были назначены в среднем в 90% случаев наличия показаний и

отсутствия абсолютных противопоказаний (исследование НИКЕЯ), все 4 препарата указанных групп были рекомендованы 72,7% пациентов. По данным регистра ЛИС-2 пациентам, после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, антигипертензивная терапия была назначена в 78,1% случаев, когда такая терапия была необходима, эффективна у 53,4% больных; статины – 19,0% и у 8,0%, соответственно, оральные антикоагулянты – у 30,8%, варфарин был эффективен у 61,3% больных; сахароснижающая терапия – 63,0% и у 69,6%, соответственно. По результатам исследования ПРИОРИТЕТ в условиях реальной клинической практики каждый третий пациент высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (37,5%) не получал лечения статинами; целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут лишь у 4,7% таких больных. При регулярном наблюдении врачами, прошедшими краткий обучающий курс по положениям клинических рекомендаций, терапии статинами были привержены 88% пациентов высокого и очень высокого риска, целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут в 42% случаев, однако у каждого третьего пациента не проводилась титрация дозы статинов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

8. Обучение врачей, включающее ознакомление с основными положениями клинических рекомендаций по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска (исследование ПРИОРИТЕТ), способствовало повышению назначения статинов таким пациентам с 65,2% до 100%, приверженности к лечению с 62,5% до 88,4%, достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности с 4,7% до 42,5%.
9. Показатели приверженности и качества фармакотерапии тесно взаимосвязаны: у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ, фрагмент 4) отсутствие нежелательных явлений фармакотерапии было ассоциировано с пятикратным повышением шанса приверженности ОШ 5,2;  $p=0,028$ ; с другой стороны, намеренная неприверженность пациентов, склонных самостоятельно менять дозировку препарата или отменять его, была связана с семикратным увеличением частоты нежелательных явлений при лекарственном лечении: ОШ 6,8;  $p=0,003$ .
10. Разработанные классификации: параметров качества ФТ, приверженности/неприверженности пациентов к врачебным рекомендациям, неприверженности врачей к соблюдению положений клинических рекомендаций



позволяют более точно категоризировать виды нарушений данных аспектов в каждом конкретном случае и спланировать наиболее эффективный путь коррекции.

11. Согласно разработанному расчетному коэффициенту качества фармакотерапии, более чем у половины (64,1%) больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и у каждого шестого (16,4%) пациента со стенокардией напряжения рекомендованное лекарственное лечение соответствует установленным критериям качества менее, чем на 50%, а каждый третий пациент после острого нарушения мозгового кровообращения вообще не получает доказано эффективную терапию (коэффициент качества фармакотерапии=0).
12. Значения индекса рациональной фармакотерапии, интегрирующего показатели качества лекарственного лечения и приверженности к нему, менее 50% ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений: у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (регистр ЛИС-2), при значениях индекса менее 50% риск развития осложнений составил ОР=1,67;  $p=0,043$ , а у больных стенокардией напряжения (исследование НИКЕЯ) значения индекса рациональной фармакотерапии ниже 50% были ассоциированы с трехкратным повышением риска неблагоприятных исходов: ОР 3,0;  $p=0,026$ .

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В рамках персонифицированного консультирования при каждом визите пациента к врачу рекомендуется использование опросника «Шкала приверженности» для оценки приверженности, видов ее нарушения, определения барьеров приверженности в связи с их возможной динамикой на разных этапах фармакотерапии больных хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями для повышения приверженности за счет коррекции ее модифицируемых факторов.
2. В связи с тем, что развитие нежелательных явлений фармакотерапии и опасение их являются ведущими барьерами приверженности на всех этапах лечения, для предупреждения намеренной неприверженности больных (отказа или прекращения лечения) рекомендуется подробное разъяснение пациенту сведений о возможных нежелательных эффектах назначенных препаратов и постоянный контроль показателей безопасности лечения.
3. При лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано регулярное наблюдение (с кратностью не реже указанной в графике диспансерного ведения), так как оно связано с повышением общей приверженности больных лечению.
4. Рекомендуется использование индекса рациональной фармакотерапии для комплексной оценки приверженности и качества лекарственного лечения у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями для своевременных коррекции терапии (назначение необходимых препаратов, титрация доз для достижения целевых уровней показателей здоровья) и проведения мероприятий, направленных на повышение приверженности лечению с целью снижения риска неблагоприятных исходов заболеваний.
5. В программы непрерывного медицинского образования для врачей терапевтических специальностей рекомендуется включение изучения вопросов приверженности (диагностики, выявления основных барьеров, разработки тактики повышения приверженности в каждом конкретном случае), что может способствовать улучшению приверженности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ - 95% доверительный интервал

AF – Angina Frequency

AS – Angina Stability

DP – Disease Perception

DRP – Drug Related Problems

EMA - European Medicines Agency

ESC – European Society of Cardiology

FDA - Food and Drug Administration

M – mean

Me - median

MAI - Medication Appropriateness Index

MMAS-4 - 4-item Morisky Medication Adherence Scale

MMAS-8 - 8-item Morisky Medication Adherence Scale

NYHA – New York Heart Association

PCNE - The Pharmaceutical Care Network Europe

PL – Physical Limitation

SAQ – Seattle Angina Questionnaire, Сиэтлский опросник

START - the Screening Tool to Alert to Right Treatment

STOPP - the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions

TS – Treatment Satisfaction

$\sigma$  - среднеквадратичное отклонение

АГ – артериальная гипертония

АГП – антигипертензивные препараты;

АГТ – антигипертензивная терапия;

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АНТЕЙ - оценка приверженности к терапии Новыми оральными анТикоагулянтами у пациЕнтов с фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ;

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

ББ – бета-адреноблокаторы

ВНП – вторичная неприверженность (прекращение начатого приема ЛП)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВР – врачебные рекомендации

ГЛТ – гиполипидемическая терапия

ДА – дезагреганты

ДАД – диастолическое АД

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИРК – индивидуальные регистрационные карты

ИРФТ – индекс рациональной фармакотерапии

КАГ – коронароангиография

КГ – контрольная группа;

КДН – короткодействующие нитраты;

КЖ – качество жизни;

ККФТ – коэффициент качества фармакотерапии

КР – клинические рекомендации

ЛИС-1 - Люберецкое исследование смертности-1 – ретроспективно-проспективный регистр больных острым инфарктом миокарда, госпитализированных в стационары Люберецкого района;

ЛИС-2 - Люберецкое исследование смертности-2 – ретроспективно-проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и госпитализированных в Люберецкую районную больницу №2;

ЛП – лекарственные препарат (-ы)

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

ЛС – лекарственное средство

МИ – мозговой инсульт

МНО – международное нормализованное отношение

МС – метаболический синдром;

НИ – наблюдательное исследование;

НИКЕЯ - изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию;

НОАК – новые оральные антикоагулянты

НОДФ – Национальное общество доказательной фармакотерапии

НП – неприверженность (неприверженные)

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

НЯ – нежелательное явление;

ОАК - оральные антикоагулянты

ОБ – отношение пациента к болезни

ОГА – основная группа А;

ОГБ – основная группа Б;

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов;

ПДФН - пробы с дозированной физической нагрузкой

ПККТ – первичная комбинированная конечная точка;

ПНП – первичная неприверженность (отказ начать прием ЛП);

ПРИОРИТЕТ - наблюдательная программа по сбору обезличенных статистических данных о ПРИменении пациентами гипОлипидемических пРепаратов Из группы сТатинов (аторвастатина и розувастатина), назначаемых по зарегистрированным показаниям в условиях рутинной клинической практики в группе пациентов с ИБС и/или высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений;

ПРОФИЛЬ - проспективный амбулаторный регистр специализированного кардиологического подразделения научного медицинского центра, включающий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или их факторами риска;

ПСФ – проблемы, связанные с фармакотерапией

ПЭ – побочный эффект (-ы)

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование;

РКП – реальная клиническая практика

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое АД

СД – сахарный диабет 2 типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССТ – сахароснижающая терапия

СТ – стабильность приступов стенокардии

США – Соединенные Штаты Америки

ТК – телефонный контакт

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

УЛ – удовлетворенность лечением

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФК – функциональный класс

ФН – ограничение физической активности стабильность

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ФТ – фармакотерапия

ХБП – хроническая болезнь почек

ХИБС – хроническая ИБС;

ХНИЗ - хронические неинфекционные заболевания

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС общ. – общий холестерин;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

ЧНП – частичная неприверженность (прекращение приема ЛП)

ЧП – частичная приверженность (различные нарушения ВР при ФТ)

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧСТ – частота приступов стенокардии

ШП – шкала приверженности

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? / Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова // Сердечная Недостаточность – 2011. – Т. 12 – № 4 (66) – С. 238–244.
2. Белоусов Ю.Б. Введение в клиническую фармакологию / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова; под ред. МИА. – Москва, 2002.– 128с.
3. Бойцов С.А. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 4–9.
4. Васильев А.Н. Инструкция по применению лекарственного препарата - ключевой элемент регистрационного досье. / А. Н. Васильев, Е. В. Гавришина, Р. Р. Ниязов [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств – 2013. – Т. 5 – № 5 – С. 142–149.
5. Васюкова Н.О. Оценка приверженности к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимавших участие в международных рандомизированных контролируемых исследованиях / Н. О. Васюкова, Ю. В. Лукина, О. И. Звонарева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2019. – Т. 18 – № 6 – С. 107–112.
6. Гиляревский С.Р. Самоконтроль и самолечение больных с хронической сердечной недостаточностью: границы эффективности и безопасности / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, Е. М. Середина // Сердечная недостаточность – 2002. – Т. 3 – № 5 – С. 237–244.
7. Гинзбург М.Л. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (регистр «ЛИС-1») / М. Л. Гинзбург, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2014. – Т. 10 – № 3 – С. 288–292.
8. 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 [и др.] // Клиницист – 2020. – Т. 14 – № 3–4 – С. 18–28.
9. Дмитриева Н.А. Новые подходы к оценке безопасности фармакотерапии на основании



- информации регистра «ПРОФИЛЬ», предоставленной врачами и пациентами / Н. А. Дмитриева, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Клиницист – 2019. – Т. 13 – № 3–4 – С. 29–35.
10. Ежов М.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр / М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Д. М. Аронов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии – 2017. – С. 5–22.
11. Ершова А.И. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА) / А. И. Ершова, А. Н. Мешков, С. С. Якушин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2014. – Т. 10 – № 6 – С. 612–616.
12. Журавская Н.Ю. Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2 ) / Н. Ю. Журавская, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2015. – Т. 14 – № 2 – С. 46–51.
13. Захарова А.В. “Портрет” больного ожирением по результатам амбулаторного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями “ПРОФИЛЬ” / А. В. Захарова, Ю. В. Лукина, В. П. Воронина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2016. – Т. 15 – № 4 – С. 44–49.
14. Зборовский А.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков, Ю. Б. Белоусов – Москва: МИА, 2008. – 656с.
15. Калашникова М.Ф. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения / М. Ф. Калашникова, И. Б. Бондарева, Н. В. Лиходей // Лечащий врач – 2015. – Т. 3 – С. 27–33.
16. Комкова Н.А. Оценка терапии бета-адреноблокаторами у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом в амбулаторной клинической практике / Н. А. Комкова, А. В. Загребельный, Ю. В. Лукина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2017. – Т. 16 – № 6 – С. 111–114.
17. Концевая А.В. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной

терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения / А. В. Концевая, Т. С. Романенко, В. А. Выгодин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2015. – Т. 11 – № 1 – С. 8–17.

18. Кутишенко Н.П. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) / Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич, О. В. Лерман [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2015. – Т. 11 – № 3 – С. 297–303.

19. Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / В. В. Кухарчук, Г. А. Коновалов, А. В. Сусеков [и др.] – V пересмотр. – Москва, 2012. – 50с.

20. Левина И.Л. О понятии «приверженность (к) лечению» / И. Л. Левина // Вестник Кузбасского научного центра – 2013. – Т. 17 – С. 51–53.

21. Лерман О.В. Медикаментозное лечение ожирения: особенности врачебных назначений, информированность, приверженность и отношение больных к лекарственной терапии ожирения / О. В. Лерман, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Клиницист – 2019. – Т. 13 – № 1–2 – С. 27–33.

22. Липатова О.М. Анализ экспертных оценок с применением непараметрических методов. / Липатова О.М. // Sociologos – 2004. – Т. 4 – С. 283–304.

23. Лукина Ю.В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю. В. Лукина, М. Л. Гинзбург, В. П. Смирнов [и др.] // Клиницист – 2012. – Т. 2 – С. 45–53.

24. Лукина Ю.В. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС) / Ю. В. Лукина, М. Л. Гинзбург, В. П. Смирнов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2013. – Т. 9 – № 5 – С. 472–81.

25. Лукина Ю.В. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) / Ю. В. Лукина, Н. А. Дмитриева, А. В. Захарова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2016. – Т. 12 – № 3 – С. 306–313.

26. Лукина Ю.В. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности к терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра “ПРОФИЛЬ”) / Ю. В. Лукина, Н. А. Дмитриева, Н. П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2018. – Т. 17 – № 5 – С. 72–77.
27. Лукина Ю.В. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, Н. А. Дмитриева [и др.] // РКЖ – 2017. – Т. 2 – № 142 – С. 14–19.
28. Лукина Ю.В. 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. – Т. 23 – № 2 – С. 2042–2060.
29. 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.
30. 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.
31. Лукина Ю.В. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2019. – Т. 15 – № 5 – С. 641–648.
32. Лукина Ю.В. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2020. – Т. 19 – № 3 – С. 2562.
33. Лукина Ю.В. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю.

Марцевич, О. М. Драпкина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2021. – Т. 17 – № 4 – С. 576–583.

34. Лукина Ю.В. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко, С. Н. Толпыгина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2020. – Т. 19 – № 5 – С. 2680.

35. Лукина Ю.В. Исследование приверженности к лечению у пациентов амбулаторно-поликлинического звена (по данным регистра ПРОФИЛЬ) / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, А. В. Загребельный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2013. – Т. 12 – № 5 – С. 56–61.

36. Лукина Ю.В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2016. – Т. 12 – № 1 – С. 10–12.

37. Лукина Ю.В. Исследование приверженности и соответствия клиническим рекомендациям терапии статинами у пациентов с хронической ИБС (по данным регистра «ПРОГНОЗ») / Ю. В. Лукина, Ю. Н. Полянская, С. Н. Толпыгина [и др.] // Профилактическая медицина – 2014. – Т. 17 – № 4 – С. 39–43.

38. Малай Л.Н. Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск) / Л. Н. Малай, С. Ю. Марцевич, Л. В. Солохина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2017. – Т. 13 – № 1 – С. 55–56.

39. Малявин А.Г. Разработка интерактивной системы экспертной поддержки врачебных решений по рациональному назначению лекарственных препаратов при коморбидности. / А. Г. Малявин, Т. В. Адашева, А. И. Мартынов [и др.] // Ремедиум – 2016. – Т. 11 – С. 51–55.

40. Марцевич С.Ю. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра «ПРОФИЛЬ») / С. Ю. Марцевич, О. В. Гайсенек, С. Г. Трипкош [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2013. – Т. 9 – № 2 – С. 133–138.

41. Марцевич С.Ю. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ) / С. Ю. Марцевич, О. В. Гайсенко, С. Г. Трипкош [и др.] // РФК – 2013. – Т. 9 – № 4 – С. 362–367.
42. Марцевич С.Ю. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных, хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. / С. Ю. Марцевич, Л. Ю. Дроздова, Ю. В. Лукина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2010. – Т. 6 – № 2 – С. 145–149.
43. Марцевич С.Ю. Попытка привести качество терапии больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в соответствие с современными клиническими рекомендациями (исследование ALIGN): дизайн и первые результаты / С. Ю. Марцевич, Е. Д. Жаркова, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2020. – Т. 16 – № 1 – С. 75–81.
44. Марцевич С.Ю. Анализ практики применения комбинированной терапии антигипертензивными препаратами по данным двух амбулаторных регистров / С. Ю. Марцевич, А. В. Загребельный, Ю. В. Лукина [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2017. – Т. 8 – С. 107–113.
45. Марцевич С.Ю. Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания . Данные амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА / С. Ю. Марцевич, Н. А. Захарова, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2017. – Т. 13 – № 4 – С. 469–475.
46. Марцевич С.Ю. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР» / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. Д. Деев // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2016. – Т. 12 – № 6 – С. 654–660.
47. Марцевич С.Ю. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. В. Загребельный [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2018. – Т. 14 – № 2 – С. 260–265.

48. Марцевич С.Ю. Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко, Ю. В. Лукина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2018. – Т. 14 – № 4 – С. 558–566.
49. Марцевич С.Ю. Проблема выбора лекарственного препарата с позиций доказательной медицины на примере бета-адреноблокаторов. / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко, Ю. В. Лукина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2010. – Т. 6 – № 6 – С. 876–881.
50. Марцевич С.Ю. Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике . Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов ( по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, А. В. Загребельный [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2017. – Т. 13 – № 3 – С. 323-329 .
51. Марцевич С.Ю. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2017. – Т. 9 – С. 75–82.
52. Марцевич С.Ю. Изменение показателей качества жизни при применении никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца (результаты наблюдательной программы “НИКЕЯ” / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2017. – Т. 16 – № 6 – С. 57–64.
53. Марцевич С.Ю. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1 / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2017. – Т. 16 – № 1 – С. 67–73.
54. Марцевич С.Ю. Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутищенко [и

- др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2017. – Т. 13 – № 2 – С. 229–237.
55. Марцевич С.Ю. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2017. – Т. 13 – № 6 – С. 776–786.
56. Марцевич С.Ю. Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2018. – Т. 14 – № 3 – С. 408–417.
57. Марцевич С.Ю. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечнососудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования “ПРИОРИТЕТ”) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2018. – Т. 17 – № 6 – С. 52–61.
58. Марцевич С.Ю. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2018. – Т. 14 – № 6 – С. 891–900.
59. Марцевич С.Ю. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2019. – Т. 15 – № 6 – С. 864–872.
60. Марцевич С.Ю. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2019. – Т. 15 – № 3 – С. 335–342.
61. Марцевич С.Ю. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные

причины, виды и последствия. Право-вое регулирование в российской федерации. / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. А. Комкова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2017. – Т. 13 – № 5 – С. 667–674.

62. Марцевич С.Ю. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2014. – Т. 10 – № 6 – С. 625–630.

63. Метелица В.И.Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица – Москва, 2005. Вып. МИА– 1528с.

64. Минаков Э.В. Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний / Э. В. Минаков, Р. А. Хохлов, Г. И. Фурменко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2009. – Т. 5 – № 2 – С. 39–48.

65. Оганов Р.Г. Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. / Р. Г. Оганов, Г. В. Погосова, И. Е. Колтунов [и др.] // Кардиология – 2007. – Т. 5 – С. 58–66.

66. Семенова Ю.В. Приверженность к посещению лечебно- профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3 / Ю. В. Семенова, Н. П. Кутишенко, А. В. Загребельный [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2016. – Т. 16 – № 4 – С. 430–434.

67. Семенова Ю.В. Анализ проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации по данным опубликованных исследований / Ю. В. Семенова, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2015. – Т. 11 – № 6 – С. 618–625.

68. Совет Евразийской экономической комиссииРешение от 3 ноября 2016 г. N 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» / Совет Евразийской экономической комиссии –2016.



69. Суворов А.Ю. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). / А. Ю. Суворов, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2015. – Т. 11 – № 3 – С. 247–252.
70. Суворов А.Ю. Способ оценки соответствия современным клиническим рекомендациям медикаментозной терапии, направленной на снижение риска повторного инсульта (по данным регистра ЛИС-2) / А. Ю. Суворов, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутищенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2015. – Т. 11 – № 1 – С. 45–52.
71. Титова А.Р. Российское исследование «off -label» назначений лекарственных препаратов в педиатрической практике: 2015 год vs 2012 год / А. Р. Титова, И. Л. Асецкая, В. А. Поливанов, С. К. Зырянов // Качественная клиническая практика – 2016. – Т. 4 – 54–62.
72. Хафизьянова Р.Х. Классификация дефектов фармакотерапии как основа оценки качества лекарственной терапии при оказании медицинской помощи / Р. Х. Хафизьянова, И. М. Бурькин, Г. Н. Алеева // Бюллетень сибирской медицины – 2013. – Т. 12 – № 3 – С. 82–91.
73. Хелия Т.Г. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы / Т. Г. Хелия, С. Ю. Марцевич, Г. Б. Селиванова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2012. – Т. 1 – № 5 – С. 61–66.
74. Хохлов А.Л. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии / А. Л. Хохлов, Л. А. Лисенкова, А. А. Раков // Качественная клиническая практика – 2003. – Т. 4 – С. 59–66.
75. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru/12191967/> (accessed: 04.10.2020).
76. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. N 489-ФЗ "О внесении изменений в статью 40 Федерального закона “Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации” и Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”

Федерации” по вопр [Электронный ресурс]. URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/72136974/paragraph/1/doclist/49/showentries/0/highlight/ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН № 489-ФЗ ОТ 25.12.2018 Г.:1> (accessed: 04.10.2020).

77. (US) I. of M. Informing the Future. Critical Issues in Health. / I. of M. (US) / под ред. National Academies Press (US). – Washington, D.C.: National Academies Press, 2009. Fifth Edition.

78. Absolom K. Electronic patient self-Reporting of Adverse-events: Patient Information and aDvice (eRAPID): a randomised controlled trial in systemic cancer treatment / K. Absolom, P. Holch, L. Warrington, F. Samy, C. Hulme, J. Hewison, C. Morris, L. Bamforth, M. Conner, J. Brown, G. Velikova, on behalf of the eRAPID systemic treatment work group // BMC Cancer – 2017. – Vol. 17 – № 1.

79. Adams F. The genuine works of Hippocrates / F. Adams / под ред. F.K. Publishing. – Melbourne, 1972. – 494pp.

80. Agarwal S. Assessment of functional status and quality of life after percutaneous coronary revascularisation in octogenarians // Age Ageing. – 2009. – Vol. 38. – № 6. – P. 748–751.

81. Akici A. Rational Pharmacotherapy and Pharmacovigilance / A. Akici, S. Oktay // Curr. Drug Saf. – 2007. – Vol. 2 – № 1 – P. 65–69.

82. Alfonso C.A. Dynamic psychopharmacology and treatment adherence J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry, 2009. – P. 269–285.

83. Alhaddad I.A. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: Adherence / I. A. Alhaddad, O. Hamoui, A. Hammoudeh, S. Mallat // Vasc. Health Risk Manag. – 2016. – Vol. 12 – P. 407–413.

84. Alipour A. Ingestible Sensors and Medication Adherence: Focus on Use in Serious Mental Illness. / A. Alipour, S. Gabrielson, P. B. Patel // Pharm. (Basel, Switzerland) – 2020. – Vol. 8 – № 2 – P. 103.

85. Amerling R. Practice guidelines: are they dead on arrival? Yes. / R. Amerling // Nephrol. News Issues – 2003. – Vol. 17 – № 11 – P. 38–39.

86. Arnet I. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polypharmacy adherence measures in cardiovascular patients / I. Arnet, C. Metaxas, P. N. et al. Walter // J. Eval. Clin. Pract. – 2015. – Vol. 21 – №

2 – P. 271–277.

87. Bateson M.C. Non-attendance at clinic: Cycles of audit of a consultant based gastroenterology outpatient department / M. C. Bateson // *Postgrad. Med. J.* – 2004. – Vol. 80 – № 948 – P. 615–616.

88. Beers M.H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly an update / M. H. Beers // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157 – № 14 – P. 1531–1536.

89. Beers M.H. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents / M. H. Beers, J. G. Ouslander, I. et al. Rollinger // *Arch. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 151 – № 9 – P. 1825–1832.

90. Beinart S.C. Impact of angina burden and other factors on treatment satisfaction after acute coronary syndromes / S. C. Beinart, A. E. Sales, J. A. Spertus, M. E. Plomondon, N. R. Every, J. S. Rumsfeld // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146 – № 4 – P. 646–652.

91. Bello A. Evidence-based decision-making 2: Systematic reviews and meta-analysis / A. Bello, N. Wiebe, A. Garg, M. Tonelli // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1281 – P. 397–416.

92. Bengtson L.G.S. Comparative effectiveness of dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for the treatment of non-valvular atrial fibrillation / L. G. S. Bengtson, P. L. Lutsey, L. Y. Chen, R. F. MacLehose, A. Alonso // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69 – № 6 – P. 868–876.

93. Bergman Å. Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes / Å. Bergman, J. Olsson, A. Carlsten, M. Waern, J. Fastbom // *Scand. J. Prim. Health Care* – 2007. – Vol. 25 – № 1 – P. 9–14.

94. Berhe D.F. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication – a study in ambulatory patients / D. F. Berhe, K. Taxis, F. M. Haaijer-Ruskamp, A. Mulugeta, Y. T. Mengistu, J. G. M. Burgerhof, P. G. M. Mol // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 83 – № 9 – P. 2107–2117.

95. Beyer-Westendorf J. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation / J. Beyer-Westendorf, B. Ehlken, T. Evers // *Europace* – 2016. – Vol. 18 – № 8 – P. 1150–1157.

96. Beyer-Westendorf J. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients - Results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry / J. Beyer-

- Westendorf, K. Förster, F. Ebertz, V. Gelbricht, T. Schreier, M. Göbelt, F. Michalski, H. Endig, K. Sahin, L. Tittl, N. Weiss // *Europace* – 2015. – Vol. 17 – № 4 – P. 530–538.
97. Biffi A. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: A systematic review with meta-analyses / A. Biffi, F. Rea, T. Iannaccone, A. Filippelli, G. Mancina, G. Corrao // *BMJ Open* – 2020. – Vol. 10 – № 7.
98. Brodie D. Societal needs for drugs and drug-related services / D. Brodie, P. Parish, J. Poston // *Am J Pharm Educ* – 1980. – Vol. 44(3) – P. 276–278.
99. Brotons C. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care / C. Brotons, J. M. Lobos, M. Á. Royo-Bordonada, A. Maiques, A. De Santiago, Á. Castellanos, S. Diaz, J. C. Obaya, J. Pedro-Botet, I. Moral, V. Lizarbe, R. Moreno, A. Pérez, A. Cordero, F. Fornés-Ubeda, B. Serrano-Saiz, M. Camafort-Babkowski, R. Elosua, S. Sans, C. De Pablo, A. Gil-Nuñez, F. De Álvaro-Moreno, P. Armario, O. C. Rico, F. Villar, Á. Lizcano // *BMC Fam. Pract.* – 2013. – Vol. 14.
100. Buckley B.S. Five year prognosis in patients with angina identified in primary care: Incident cohort study / B. S. Buckley, C. R. Simpson, D. J. McLernon, A. W. Murphy, P. C. Hannaford // *BMJ* – 2009. – Vol. 339 – № 7718 – P. 438–441.
101. Camm A.J. XANTUS: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation / A. J. Camm, P. Amarenco, S. Haas, S. Hess, P. Kirchhof, S. Kuhls, M. Van Eickels, A. G. G. Turpie // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 – № 14 – P. 1145–1153.
102. Catapano A.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 39. – P. 2999-3058l.
103. CDER Drug safety priorities [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/media/112747/download> (accessed: 06.10.2020).
104. Chan W. Medication adherence in inflammatory bowel disease // *Intest. Res.* – 2017. – Vol. 15. – № 4. – P. 434–445.
105. Chapman R.H. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy / R. H. Chapman, J. S. Benner, A. A. Petrilla, J. C. Tierce, S. R. Collins, D. S. Battleman, J. S. Schwartz // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165 – № 10 – P. 1147–1152.
106. Chapman R.H. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-

lowering medications in older adults: A retrospective, cohort study / R. H. Chapman, A. A. Petrilla, J. S. Benner, J. S. Schwartz, S. S. K. Tang // *Drugs and Aging* – 2008. – Vol. 25 – № 10 – P. 885–892.

107. Cheetham T.C. Primary nonadherence to statin medications in a managed care organization / T. C. Cheetham, F. Niu, K. Green, R. D. Scott, S. F. Derose, S. S. Vansomphone, J. Shin, K. Tunceli, K. Reynolds // *J. Manag. Care Pharm.* – 2013. – Vol. 19 – № 5 – P. 367–373.

108. Cherlin E.J. Features of high quality discharge planning for patients following acute myocardial infarction / E. J. Cherlin, L. A. Curry, J. W. Thompson, S. R. Greysen, E. Spatz, H. M. Krumholz, E. H. Bradley // *J. Gen. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 28 – № 3 – P. 436–443.

109. Chowdhury R. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon, A. Shroufi, S. Fahimi, C. Moore, B. Stricker, S. Mendis, A. Hofman, J. Mant, O. H. Franco // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 – № 38 – P. 2940–2948.

110. Claxton A.J. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance / A. J. Claxton, J. Cramer, C. Pierce // *Clin. Ther.* – 2001. – Vol. 23 – № 8 – P. 1296–1310.

111. Commodore-Mensah Y. Patient education strategies for hospitalized cardiovascular patients: A systematic review // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2012. – Vol. 27. – № 2. – P. 154–174.

112. Côté I. Is adherence to drug treatment correlated with health-related quality of life? / I. Côté, K. Farris, D. Feeny // *Qual. Life Res.* – 2003. – Vol. 12 – № 6 – P. 621–633.

113. Cramer J.A. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions / J. A. Cramer, A. Roy, A. Burrell, C. J. Fairchild, M. J. Fuldeore, D. A. Ollendorf, P. K. Wong // *Value Heal.* – 2008. – Vol. 11 – № 1 – P. 44–47.

114. Danese M.D. Management of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular events in the UK: A retrospective cohort study / M. D. Danese, M. Gleeson, L. Kutikova, R. I. Griffiths, K. Khunti, S. R. K. Seshasai, K. K. Ray // *BMJ Open* – 2017. – Vol. 7 – № 5 – P. e013851.

115. Dargie H.J. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial / H. J. Dargie // *Lancet* – 2002. –

Vol. 359 – № 9314 – P. 1269–1275.

116. Desteghe L. Corrigendum: Corrigendum and editorial warning regarding use of the MMAS-8 scale (The health buddies app as a novel tool to improve adherence and knowledge in atrial fibrillation patients: A pilot study), (JMIR Mhealth Uhealth 2017;5(7) 10.2196/mhealth.7420) // JMIR mHealth uHealth. – 2018. – Vol. 6. – № 11 – P.e98.

117. Donabedian A. The quality of medical care / A. Donabedian // Science (80-. ). – 1978. – Vol. 200 – № 4344 – P. 856–864.

118. Dulmen S. Van Patient adherence to medical treatment: A review of reviews // BMC Health Serv. Res. – 2007. – Vol. 7. – P.55

119. Eagle K.A. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in medicare patients with acute myocardial infarction: The American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) projects in Michigan / K. A. Eagle, C. K. Montoye, A. L. Riba, A. C. Defranco, R. Parrish, S. Skorcz, P. L. Baker, J. Faul, S. M. Jani, B. Chen, C. Roychoudhury, M. A. C. Elma, K. R. Mitchell, R. H. Mehta // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46 – № 7 – P. 1242–1248.

120. Eapen Z. Comparison of composite measure methodologies for rewarding quality of care: An analysis from the american heart association's get with the guidelines program / Z. Eapen, G. Fonarow, D. et al. Dai // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes – 2011. – Vol. 4 – № 6 – P. 610–618.

121. Eisenberger U. Medication adherence assessment: High accuracy of the new ingestible sensor system in kidney transplants / U. Eisenberger, R. P. Wüthrich, A. Bock, P. Ambühl, J. Steiger, A. Intondi, S. Kuranoff, T. Maier, D. Green, L. Dicarolo, G. Feutren, S. De Geest // Transplantation – 2013. – Vol. 96 – № 3 – P. 245–250.

122. Ellrodt G. Multidisciplinary rounds (MDR): An implementation system for sustained improvement in the American Heart Association's get with the guidelines program / G. Ellrodt, R. Glasener, B. Cadorette, K. Kradel, C. Bercury, A. Ferrarin, D. Jewell, C. Frechette, P. Seckler, J. Reed, A. Langou, N. Surapaneni // Crit. Pathw. Cardiol. – 2007. – Vol. 6 – № 3 – P. 106–116.

123. Fastbom J. National Indicators for Quality of Drug Therapy in Older Persons: the Swedish Experience from the First 10 Years // Drugs and Aging. – 2015. – Vol. 32. – № 3. –

P. 189–199.

124. Ferrières J. Suboptimal achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in French patients with coronary heart disease. Contemporary data from the DYSIS II ACS/CHD study / J. Ferrières, M. V. Rouyer, D. Lautsch, V. Ashton, B. M. Ambegaonkar, P. Brudi, A. K. Gitt // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – Vol. 110 – № 3 – P. 167–178.

125. Fervers B. Guideline adaptation: An approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation / B. Fervers, J. S. Burgers, R. Voellinger, M. Brouwers, G. P. Browman, I. D. Graham, M. B. Harrison, J. Latreille, N. Mlika-Cabane, L. Paquet, L. Zitzelsberger, B. Burnand, M. Remy-Stockinger, A. Simon, J. Vlayen // *BMJ Qual. Saf.* – 2011. – Vol. 20 – № 3 – P. 228–236.

126. Fick D. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2012. – Vol. 60. – № 4. – 616–631.

127. Fick D.M. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults / D. M. Fick, T. P. Semla, M. Steinman, J. Beizer, N. Brandt, R. Dombrowski, C. E. DuBeau, L. Pezzullo, J. J. Epplin, N. Flanagan, E. Morden, J. Hanlon, P. Hollmann, R. Laird, S. Linnebur, S. Sandhu // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2019. – Vol. 67 – № 4 – P. 674–694.

128. Fischer M.A. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions / M. A. Fischer, M. R. Stedman, J. Lii, C. Vogeli, W. H. Shrank, M. A. Brookhart, J. S. Weissman // *J. Gen. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 25 – № 4 – 284–290.

129. Foppe van Mil J. PCNE Classification for Drug-Related Problems V9.1 / J. Foppe van Mil, N. Horvat, T. Westerlund, I. Zuidlaren – 10-5-2020 V9.1, 2020.– 10p.

130. Furniss L. Use of medicines in nursing homes for older people / L. Furniss // *Adv. Psychiatr. Treat.* – 2002. – Vol. 8 – № 3 – P. 198–203.

131. Gaisnok O. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry / O. Gaisnok, S. Martsevich, S. Tripkosh, Y. Lukina // *Rev. Port. Cardiol.* – 2015. – Vol. 34 – № 2 – P. 111–116.

132. Gallagher P. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation / P. Gallagher, C.

Ryan, S. Byrne, J. Kennedy, D. O'Mahony // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 46 – № 2 – P. 72–83.

133. García-Sempere A. Primary and secondary non-adherence to osteoporotic medications after hip fracture in Spain. the PREV2FO population-based retrospective cohort study / A. García-Sempere, I. Hurtado, J. Sanfélix-Genovés, C. L. Rodríguez-Bernal, R. Gil Orozco, S. Peiró, G. Sanfélix-Gimeno // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 – № 1 – P. 1–8.

134. Gardetto N.J. Management strategies to meet the core heart failure measures for acute decompensated heart failure: A nursing perspective // *Crit. Care Nurs. Q.* – 2007. – Vol. 30. – № 4. – P. 307–320.

135. Garfinkel D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy / D. Garfinkel, D. Mangin // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170 – № 18 – P. 1648–1654.

136. Garner J.B. Problems of Nonadherence in Cardiology and Proposals to Improve Outcomes / J. B. Garner // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 – № 10 – P. 1495–1501.

137. Gast A. Medication adherence influencing factors - An (updated) overview of systematic reviews / A. Gast, T. Mathes // *Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 10 – № 8 – P. 112.

138. Gil V. Validity of 6 indirect methods to assess treatment compliance in arterial hypertension // *Med. Clin. (Barc).* – 1994. – Vol. 102. – № 14. – P. 532–536.

139. Gleason K.M. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients / K. M. Gleason, J. M. Groszek, C. Sullivan, D. Rooney, C. Barnard, G. A. Noskin // *Am. J. Heal. Pharm.* – 2004. – Vol. 61 – № 16 – P. 1689–1695.

140. Glynn L.G. Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: A cohort study / L. G. Glynn, B. Buckley, D. Reddan, J. Newell, J. Hinde, S. F. Dinneen, A. W. Murphy // *Br. J. Gen. Pract.* – 2008. – Vol. 58 – № 552 – P. 488–494.

141. Gomez Sandoval Y.-H. Statin Discontinuation in High-Risk Patients: A Systematic Review of the Evidence / Y.-H. Gomez Sandoval, M. V. Braganza, S. S. Daskalopoulou // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17 – № 33 – P. 3669–3689.

142. Government of Australian The National Strategy for Quality Use of Medicines-Plain English Edition / Government of Australian // *Commonw. Aust.* – 2002. – № ISBN 0 642 82005 8 – 36 p.



143. Grimshaw J.M. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations / J. M. Grimshaw, I. T. Russell // *Lancet* – 1993. – Vol. 342 – № 8883 – P. 1317–1322.
144. Grol R. Has guideline development gone astray? Yes - No // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – № 7743. – 394–395.
145. Grymonpre R.E. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly / R. E. Grymonpre, C. D. Didur, P. R. Montgomery, D. S. Sitar // *Ann. Pharmacother.* – 1998. – Vol. 32 – № 7–8 – P. 749–754.
146. Guerci B. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. / B. Guerci, N. Chanan, S. Kaur, J. G. Jasso-Mosqueda, E. Lew // *Diabetes Ther.* – 2019. – Vol. 10 – № 2 – P. 437–449.
147. Guidelines. I. of M. (US) C. to A. the P.H.S. on C.P. (Institution/Organisation)Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program / I. of M. (US) C. to A. the P. H. S. on C. P. (Institution/Organisation) Guidelines. / E. Field MJ, Lohr KN. – Washington (DC): National Academies Press (US), 1990.– 32p.
148. Hai J.J. Guideline-Based Critical Care Pathway Improves Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome / J. J. Hai, C. K. Wong, K. C. Un, K. L. Wong, Z. Y. Zhang, P. H. Chan, Y. M. Lam, W. S. Chan, C. C. Lam, C. C. Tam, Y. T. Wong, S. Y. Yung, K. W. Chan, C. W. Siu, C. P. Lau, H. F. Tse // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9 – № 1 - P. 16814.
149. Hamilton W. Patient, hospital, and general practitioner characteristics associated with non-attendance: a cohort study / W. Hamilton, A. Round, D. Sharp // *Br J Gen Pr.* – 2002. – Vol. 52 – № 477 – P. 317–319.
150. Have E.C.M. Ten Quality improvement of interdisciplinary rounds by leadership training based on essential quality indicators of the Interdisciplinary Rounds Assessment Scale / E. C. M. Ten Have, R. E. Nap, J. E. Tulleken // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39 – № 10 – P. 1800–1807.
151. Haynes R. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev.* - 2002. - Vol 2 - P. CD000011.
152. Heidenreich P.A. Hospital performance recognition with the Get With The Guidelines

Program and mortality for acute myocardial infarction and heart failure / P. A. Heidenreich, W. R. Lewis, K. A. LaBresh, L. H. Schwamm, G. C. Fonarow // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158 – № 4 – P. 546–553.

153. Hepler C.D. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy // *Pharmacotherapy.* – 2004. – Vol. 24. – № 11. – P. 1491–1498.

154. Ho P.M. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes / P. M. Ho, C. L. Bryson, J. S. Rumsfeld // *Circulation* – 2009. – Vol. 119 – № 23 – P. 3028–3035.

155. Horinaka S. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study / S. Horinaka, A. Yabe, H. Yagi, T. Ishimitsu, T. Yamazaki, S. Suzuki, T. Kohro, R. Nagai // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 74 – № 3 – P. 503–509.

156. Hsu C. Factors affecting medication adherence: Patient perspectives from five veterans affairs facilities // *BMC Health Serv. Res.* – 2014. – Vol. 14. – № 1 - P.533.

157. Huang Y.-M. Association of health literacy and medication self-efficacy with medication adherence and diabetes control. / Y.-M. Huang, O. O. Shiyanbola, P. D. Smith // *Patient Prefer. Adherence* – 2018. – Vol. 12 – P. 793–802.

158. Iversen PBCollaboration between NGOs, Ministries of Health and WHO in Drug Distribution and Supply. Action programme on essential drugs. WHO/DAP/98.12 / Iversen PB – 1998.– 61 p.

159. Jacobs J.M. Treatment satisfaction and adherence to oral chemotherapy in patients with cancer / J. M. Jacobs, N. A. Pensak, N. J. Sporn, J. J. MacDonald, I. T. Lennes, S. A. Safren, W. F. Pirl, J. S. Temel, J. A. Greer // *J. Oncol. Pract.* – 2017. – Vol. 13 – № 5 – P. e474–e483.

160. Jakovljević M. Non-adherence to medication: a challenge for person-centred pharmacotherapy to resolve the problem / M. Jakovljević // *Psychiatr Danub* – 2014. – Vol. Suppl 2 – P. S358–S363.

161. Jensen M.L. Long-term patterns of adherence to medication therapy among patients with type 2 diabetes mellitus in Denmark: The importance of initiation / M. L. Jensen, M. E. Jørgensen, E. H. Hansen, L. Aagaard, B. Carstensen // *PLoS One* – 2017. – Vol. 12 – № 6 – P. e0179546.

162. Jiang Y. Side effects, self-management activities, and adherence to oral anticancer agents

/ Y. Jiang, K. E. Wickersham, X. Zhang, D. L. Barton, K. B. Farris, J. C. Krauss, M. R. Harris  
// Patient Prefer. Adherence – 2019. – Vol. 13 – P. 2243–2252.

163. Jimmy B. Patient medication adherence: Measures in daily practice // Oman Med. J. – 2011. – Vol. 26. – № 3. – P. 155–159.

164. Jones P.H. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* trial) / P. H. Jones, M. H. Davidson, E. A. Stein, H. E. Bays, J. M. McKenney, E. Miller, V. A. Cain, J. W. Blasetto // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92 – № 2 – P. 152–160.

165. Joyce G.F. Understanding primary nonadherence // Am. J. Pharm. Benefits. – 2010. – Vol. 2. – № 2. – P. 109–110.

166. Kamal S. Perceptions of People Living with HIV and HIV Healthcare Providers on Real-Time Measuring and Monitoring of Antiretroviral Adherence Using Ingestible Sensors: A Qualitative Study. / S. Kamal, M. I. Rosen, C. Lazar, L. Siqueiros, Y. Wang, E. S. Daar, H. Liu // AIDS Res. Treat. – 2020. – Vol. 2020 – P. 1098109.

167. Kekale M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment / M. Kekale, M. Airaksinen, M. Peltoniemi // Patient Prefer. Adherence – 2015. – Vol. 9 – P. 1733.

168. Kenefick H. Improving Physician Adherence to Clinical Practice Guidelines Barriers and Strategies for Change / H. Kenefick, J. Lee, V. Fleishman / под ред. W. Everett. – New England Healthcare Institute, 2008. – 68 p.

169. Kennedy-Martin T. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results // Trials. – 2015. – Vol. 16. – № 1.

170. Khan M.U. Exploring Factors Influencing Medication Adherence From Initiation to Discontinuation in Parents and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder / M. U. Khan, P. Aslani // Clin. Pediatr. (Phila). – 2020. – Vol. 59 – № 3 – P. 285–296.

171. Khayyat S.M. Association between medication adherence and quality of life of patients with diabetes and hypertension attending primary care clinics: a cross-sectional survey / S. M. Khayyat, M. M. A. Mohamed, S. M. S. Khayyat, R. S. Hyat Alhazmi, M. F. Korani, E. B.

- Allugmani, S. F. Saleh, D. A. Mansouri, Q. A. Lamfon, O. M. Beshiri, M. Abdul Hadi // *Qual. Life Res.* – 2019. – Vol. 28 – № 4 – P. 1053–1061.
172. Kim H.-S. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. / H.-S. Kim, S. Lee, J. H. Kim // *J. Korean Med. Sci.* – 2018. – Vol. 33 – № 34 – P. e213.
173. Kim M.T. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale / M. T. Kim, M. N. Hill, L. R. Bone, D. M. Levine // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* – 2000. – Vol. 15 – № 3 – P. 90–96.
174. Kristensen M.S. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment after acute coronary syndrome: A Danish population-based cohort study / M. S. Kristensen, A. Green, M. Nybo, S. M. Hede, K. H. Mikkelsen, G. Gislason, M. L. Larsen, A. K. Ersbøll // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2020. – Vol. 20 – № 1.
175. Krumsvik O.A. Designing a Safety Reporting Smartphone Application to Improve Patient Safety After Total Hip Arthroplasty / O. A. Krumsvik, A. Babic // *Stud. Health Technol. Inform.* – 2017. – Vol. 238 – P. 84–87.
176. L A. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review / A. L, D. J, G. P // *Heart* – 2017. – Vol. 103 – № 20 – P. 1578–1586.
177. Lam W.Y. Medication Adherence Measures : An Overview / W. Y. Lam, P. Fresco – 2015. – Vol. 2015 - P. 495.
178. Laroche M.L. Potentially inappropriate medications in the elderly: A French consensus panel list / M. L. Laroche, J. P. Charmes, L. Merle // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63 – № 8 – P. 725–731.
179. las Cuevas C. De Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting / C. De las Cuevas, W. Peñate // *Int. J. Clin. Heal. Psychol.* – 2015. – Vol. 15 – № 2 – P. 121–129.
180. Lavsa S.M. Selection of a validated scale for measuring medication adherence // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2011. – Vol. 51. – № 1. – P. 90–94.
181. Leporini C. Adherence to therapy and adverse drug reactions: Is there a link? / C. Leporini, G. De Sarro, E. et al. Russo // *EExpert Opin. Drug Saf.* – 2014. – Vol. 13 – № SUPPL. 1 – P. S41-55.

182. Leventhal H. Behavioral theories and the problem of compliance / H. Leventhal, L. Cameron // *Patient Educ. Couns.* – 1987. – Vol. 10 – № 2 – P. 117–138.
183. Lin H.-M.D. Re-evaluating Safety and Effectiveness of Dabigatran Versus Warfarin in a Nationwide Data Environment: A Prevalent New-User Design Study / H.-M. D. Lin, C.-L. Lai, Y.-H. Dong, Y.-K. Tu, K. A. Chan, S. Suissa // *Drugs - Real World Outcomes* – 2019. – Vol. 6 – № 3 – P. 93–104.
184. Lindenfeld J. ‘Drugs don’t work in patients who don’t take them’ (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985) // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – № 11. – P. 1412–1413.
185. Lowry K. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication / K. Lowry, T. Dudley, E. Oddone, H. Bosworth // *Ann. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 39 – № 7–8 – P. 1198–1203.
186. Maddigan S.L. Health-related quality of life deficits associated with varying degrees of disease severity in type 2 diabetes / S. L. Maddigan, S. R. Majumdar, E. L. Toth, D. H. Feeny, J. A. Johnson, R. Lewanczuk, T. K. Lee, L. Guirguis // *Health Qual. Life Outcomes* – 2003. – Vol. 1 - P. 78.
187. Makary M.A. Medical error-the third leading cause of death in the US / M. A. Makary, M. Daniel // *BMJ* – 2016. – Vol. 353 – P. i2139.
188. Marcus A. Pay up or retract? Survey creator’s demands for money rile some health researchers / A. Marcus // *Science* (80-. ). – 2017.
189. Martínez Y. V. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study / Y. V. Martínez, C. A. Prado-Aguilar, R. A. Rascón-Pacheco, J. J. Valdivia-Martínez // *BMC Health Serv. Res.* – 2008. – Vol. 8 - P. 164.
190. Martsevich S. Obesity treatment and adherence to doctors’ recommendations in patients with cardiovascular diseases and / or cardiovascular disease risk factors ( results of patients’ interviews within the outpatient registry «PROFILE») / S. Martsevich, Y. Lukina, O. et al. Lerman // *Obes. Med.* – 2019. – Vol. 15 – № 5 – P. 100119.
191. Martsevich S.Y. Awareness of cardiovascular disease, its risk factors, and its association with attendance at outpatient clinics in acute coronary syndrome patients / S. Y. Martsevich, Y. V. Semenova, N. P. Kutishenko, A. V. Zagrebelnyy, M. L. Ginzburg // *Integr. Med. Res.* – 2017. – Vol. 6 – № 3 – P. 240–244.

192. März W. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany / W. März, F. W. Dippel, K. Theobald, K. Gorcyca, Ş. R. Iorga, D. Ansell // *Atherosclerosis* – 2018. – Vol. 268 – P. 99–107.
193. Mathes T. Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. / T. Mathes, T. Jaschinski, D. Pieper // *Arch. Public Health* – 2014. – Vol. 72 – № 1 – P. 37.
194. Mikeal R. Quality of pharmaceutical care in hospitals / R. Mikeal, T. Brown, H. Lazarus, M. Vinson // *Am J Hosp Pharm* – 1975. – Vol. 32(6) – P. 367–374.
195. Mil J.W.F. van Classification for Drug related problems / J. W. F. van Mil, N. Horvat, T. Westerlund, Pharmaceutical Care Network Europe Foundation., J. W. F. van Mil, N. Horvat, T. Westerlund // 'The PCNE Classif. ' – 2020. –V 9.01 – 10p.
196. Milos V. Improving the quality of pharmacotherapy in elderly primary care patients through medication reviews: A randomised controlled study / V. Milos, E. Rekman, Å. Bondesson, T. Eriksson, U. Jakobsson, T. Westerlund, P. Midlöv // *Drugs and Aging* – 2013. – Vol. 30 – № 4 – P. 235–246.
197. Montalescot G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, A. Yildirim // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 – № 38 – P. 2949–3003.
198. Moon S.J. Correction: Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8 (PLoS ONE (2017) 12:11 (e0187139) DOI: 10.1371/journal.pone.0187139) // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – № 4.
199. Moon S.J. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8 // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – № 11. – P. e0187139.
200. Morisky D.E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H. J. Ward // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2008. – Vol. 10 – № 5 – P. 348–354.
201. Morisky D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H. J. Ward, L. W. Green, D. M.

- Levine // *Med. Care* – 1986. – Vol. 24 – № 1 – P. 67–74.
202. New England Healthcare Institute Improving Physician Adherence to Clinical Practice Guidelines Barriers and Strategies for Change / New England Healthcare Institute – , 2008.– 55p.
203. Nguyen T.M.U. What are validated self-report adherence scales really measuring?: A systematic review // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 77. – № 3. – P. 427–445.
204. Nguyen T.M.U. Validated adherence scales used in a measurement-guided medication management approach to target and tailor a medication adherence intervention: A randomised controlled trial / T. M. U. Nguyen, A. La Caze, N. Cottrell // *BMJ Open* – 2016. – Vol. 6 – № 11 – P. 1–10.
205. Norris S.L. Clinical practice guidelines and scientific evidence [1] // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 302. – № 2. – P. 142.
206. O’Mahony D. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria // *Age Ageing.* – 2008. – Vol. 37. – № 2. – P. 138–141.
207. O’mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2 / D. O’mahony, D. O’sullivan, S. Byrne, M. N. O’connor, C. Ryan, P. Gallagher // *Age Ageing* – 2015. – Vol. 44 – № 2. – P. 213–218.
208. O’mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 15–22.
209. Okello S. Validity and reliability of a self-reported measure of antihypertensive medication adherence in Uganda / S. Okello, B. Nasasira, A. N. W. Muiro, A. Muyingo // *PLoS One* – 2016. – Vol. 11 – № 7. - P. e0158499.
210. 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, M. Grzybowski, V. S. Ramanath, A. M. Rogers, B. M. Vautaw, B. Chen, C. Roychoudhury, E. A. Jackson, K. A. Eagle // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159 – № 3. – P. 377–384.
211. Olshansky B. Placebo and Nocebo in Cardiovascular Health. Implications for Healthcare, Research, and the Doctor-Patient Relationship // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – №

4. – P. 415–421.

212. Onakpoya I.J. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: A systematic review of the world literature / I. J. Onakpoya, C. J. Heneghan, J. K. Aronson // *BMC Med.* – 2016. – Vol. 14 – № 1. – P. 10.

213. Orimo H. Understanding the factors associated with initiation and adherence of osteoporosis medication in Japan: An analysis of patient perceptions / H. Orimo, M. Sato, S. Kimura, K. Wada, X. Chen, S. Yoshida, B. Crawford // *Osteoporos. Sarcopenia* – 2017. – Vol. 3 – № 4 – P. 174–184.

214. Osterberg L. Adherence to Medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *N Engl J Med* – 2005. – Vol. 353. – №5. – P. 487-497.

215. Pagès-Puigdemont N. Patients' Perspective of Medication Adherence in Chronic Conditions: A Qualitative Study / N. Pagès-Puigdemont, M. A. Mangués, M. Masip, G. Gabriele, L. Fernández-Maldonado, S. Blancafort, L. Tuneu // *Adv. Ther.* – 2016. – Vol. 33. – № 10. – P. 1740–1754.

216. Palareti G. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: A case-control study / G. Palareti, C. Legnani, G. Guazzaloca, V. Lelia, B. Cosmi, B. Lunghi, G. Marchetti, D. Poli, V. Pengo // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. – № 1. – P. 72–78.

217. Park S.P. How should medical researchers respond to false copyright infringement claims? / S. P. Park, E. Y. J. Lee // *Sci. Ed.* – 2019. – Vol. 6 – № 2. – P. 137–141.

218. Pazan F. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly // *Drugs and Aging.* – 2016. – Vol. 33. – № 6. – P. 447–449.

219. Perwitasari D.A. Treatment Adherence and Quality of Life in Diabetes Mellitus Patients in Indonesia / D. A. Perwitasari, S. Urbayatun // *SAGE Open* – 2016. – Vol. 6. – № 2.

220. Phillips L.S. Clinical inertia // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – № 9. – 825–834.

221. Piñeiro F. Factors involved in noncompliance with pharmacological treatment in arterial hypertension / F. Piñeiro, V. Gil, M. Donis, D. Orozco, R. Pastor, J. Merino // *Aten. Primaria* – 1997. – Vol. 20. – № 4. – P. 180–184.

222. Platt A.B. Risk factors for nonadherence to warfarin: Results from the IN-RANGE study / A. B. Platt, A. R. Localio, C. M. Brensinger, D. G. Cruess, J. D. Christie, R. Gross, C. S.



- Parker, M. Price, J. P. Metlay, A. Cohen, C. W. Newcomb, B. L. Strom, M. S. Laskin, S. E. Kimmel // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2008. – Vol. 17. – № 9. – P. 853–860.
223. Poole-Wilson P.A. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease / P. A. Poole-Wilson, Z. Vokó, B. A. Kirwan, S. De Brouwer, P. H. J. M. Dunselman, J. Lubsen // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28 – № 16. – P. 1928–1935.
224. Porteous T. Temporal stability of beliefs about medicines: Implications for optimising adherence / T. Porteous, J. Francis, C. Bond, P. Hannaford // *Patient Educ. Couns.* – 2010. – Vol. 79 – № 2. – P. 225–230.
225. Pratley R.E. The efficacy and effectiveness of drugs for diabetes: How do clinical trials and the real world compare? // *Diabetologia.* – 2014. – Vol. 57. – № 7. – P. 1273–1275.
226. Pruijm M.T. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: Focus on lercanidipine // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4. – № 6. – P. 1159–1166.
227. Public Policy Committee International Society of Pharmacoepidemiology Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP) / Public Policy Committee International Society of Pharmacoepidemiology // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2016. – Vol. 25. – P. 2–10.
228. Raebel M.A. Importance of Including Early Non-adherence in Estimations of Medication Adherence / M. A. Raebel, N. M. Carroll, J. L. Ellis, E. B. Schroeder, E. A. Bayliss // *Ann. Pharmacother.* – 2011. – Vol. 45. – № 9. – P. 1053–1060.
229. Raebel M.A. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases / M. A. Raebel, J. Schmittdiel, A. J. Karter, J. L. Konieczny, J. F. Steiner // *Med. Care* – 2013. – Vol. 51 – № 8 SUPPL.3.
230. Reiner Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey / Reiner, G. De Backer, Z. Fras, K. Kotseva, L. Tokgözoğlu, D. Wood, D. De Bacquer // *Atherosclerosis* – 2016. – Vol. 246. – P. 243–250.
231. 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 // *J. Nurs. Meas.* – 2007. – Vol. 15. – № 3. – P. 203–219.
232. 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, V. S. Ramanath, M. Grzybowski, A. L. Riba, S. M. Jani, R. Mehta, A. C. De Franco, R. Parrish, S. Skorcz, P. L. Baker, J. Faul, B. Chen, C. Roychoudhury, M. A. C. Elma, K. R. Mitchell, J. B. Froehlich, C. Montoye, K. A. Eagle // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154. – № 3. – P. 461–469.

233. Rolfes L. The Impact of Experiencing Adverse Drug Reactions on the Patient's Quality of Life: A Retrospective Cross-Sectional Study in the Netherlands / L. Rolfes, F. van Hunsel, K. Taxis, E. van Puijenbroek // *Drug Saf.* – 2016. – Vol. 39. – № 8. – P. 769–776.

234. Roter D.L. Effectiveness of Interventions to Improve Patient Compliance a Meta-Analysis / D. L. Roter, J. A. Hall, R. Merisca, B. Nordstrom, D. Cretin, B. Svarstad // *Med. Care* – 1998. – Vol. 36. – № 8. – P. 1138–1161.

235. Saedder E.A. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: A systematic literature review // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80. – № 4. – P. 808–817.

236. Sakthong P. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky medication adherence scale in patients with type 2 diabetes / P. Sakthong, R. Chabunthom, R. Charoenvisuthiwongs // *Ann. Pharmacother.* – 2009. – Vol. 43. – № 5. – P. 950–957.

237. Saleem F. Does treatment adherence correlates with health related quality of life? findings from a cross sectional study / F. Saleem, M. A. Hassali, A. A. Shafie, G. A. Awad, M. Atif, N. Ul Haq, H. Aljadhey, M. Farooqui // *BMC Public Health* – 2012. – Vol. 12. – № 1.

238. Saleh F. Non-adherence to self-care practices & medication and health related quality of life among patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study / F. Saleh, S. J. Mumu, F. Ara, M. A. Hafez, L. Ali // *BMC Public Health* – 2014. – Vol. 14 – № 1. – P. 318.

239. Samsa G.P. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity / G. P. Samsa, J. T. Hanlon, K. E. Schmader, M. Weinberger, E. C. Clipp, K. M. Uttech, I. K. Lewis, P. B. Landsman, H. J. Cohen // *J. Clin. Epidemiol.* – 1994. – Vol. 47. – № 8. – P. 891–896.

240. Sánchez Muñoz-Torrero J.F. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors / J. F. Sánchez Muñoz-Torrero, P. Barquilla, R. Velasco, M. D. C. Fernández Capitan, N. Pacheco, L. Vicente, J. L. Chicón, S. Trejo, J. Zamorano, A. Lorenzo

Hernandez // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66. – № 12. – P. 1257–1264.

241. Schiele F. Hospital case volume and appropriate prescriptions at hospital discharge after acute myocardial infarction a nationwide assessment / F. Schiele, F. Capuano, P. Loirat, A. Desplanques-Leperre, G. Derumeaux, J. F. Thebaut, C. Gardel, C. Grenier // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 50–57.

242. Schroeder K. How Can We Improve Adherence to Blood Pressure-Lowering Medication in Ambulatory Care? Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164. – № 7. – P. 722–732.

243. Schubert I. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data / I. Schubert, J. Küpper-Nybelen, P. Ihle, P. Thürmann // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2013. – Vol. 22. – № 7. – P. 719–727.

244. Sharp D.J. Non-attendance at general practices and outpatient clinics: Local systems are needed to address local problems // *Br. Med. J.* – 2001. – Vol. 323. – № 7321. – 1081–1082.

245. Shim Y.T. Health-related quality of life and glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore / Y. T. Shim, J. Lee, M. P. H. S. Toh, W. E. Tang, Y. Ko // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29 – № 8. – P. e241-e248.

246. Singal A.G. A primer on effectiveness and efficacy trials / A. G. Singal, P. D. R. Higgins, A. K. Waljee // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 5 – № 1 – P. e45.

247. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) // *JRAAS - J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* – 2000. – Vol. 1. – № 1. – P. 18–20.

248. Somers A. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients / A. Somers, L. Mallet, T. Van Der Cammen, H. Robays, M. Petrovic // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 10 – № 2 – P. 101–109.

249. Souza A.C.C. de Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: Systematic review with meta-analysis // *Rev. Saude Publica.* – 2016. – Vol. 50. – P. 71.

250. Spertus J.A. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease / J. A. Spertus, P. Jones, M. McDonell, V. Fan, S. D. Fihn // *Circulation* – 2002. – Vol. 106. – № 1. – P. 43–49.

251. Spertus J.A. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease / J. A.

- Spertus, J. A. Winder, T. A. Dewhurst, R. A. Deyo, S. D. Fihn // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 74. – № 12. – P. 1240–1244.
252. Spertus J.A. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease / J. A. Spertus, J. A. Winder, T. A. Dewhurst, R. A. Deyo, J. Prodzinski, M. McDonnell, S. D. Fihn // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – № 2. – P. 333–341.
253. Suarez-Almazor M.E. The art versus the science of medicine. Are clinical practice guidelines the answer? // *Ann. Rheum. Dis.* – 1998. – Vol. 57. – № 2. – P. 67–69.
254. Svarstad B.L. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence / B. L. Svarstad, B. A. Chewing, B. L. Sleath, C. Claesson // *Patient Educ. Couns.* – 1999. – Vol. 37. – № 2. – P. 113–124.
255. Svensson P. Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures / P. Svensson, U. de Faire, P. Sleight, S. Yusuf, J. Östergren // *Hypertension* – 2001. – Vol. 38 – № 6. – P. E28-E32.
256. Tai V. Results of observational studies: Analysis of findings from the nurses' health study / V. Tai, A. Grey, M. J. Bolland // *PLoS One* – 2014. – Vol. 9 – № 10. – P. e110403.
257. Taibanguay N. Effect of patient education on medication adherence of patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial / N. Taibanguay, S. Chaiamnuay, P. Asavatanabodee, P. Narongroeknawin // *Patient Prefer. Adherence* – 2019. – Vol. 13 – P. 119–129.
258. *The Institute of Medicine Informing the Future* / The Institute of Medicine. – Fourth Edition. – Washington, D.C.: National Academies Press, 2007.– 120p.
259. Travers J. External validity of randomised controlled trials in asthma: To whom do the results of the trials apply? / J. Travers, S. Marsh, M. Williams, M. Weatherall, B. Caldwell, P. Shirtcliffe, S. Aldington, R. Beasley // *Thorax* – 2007. – Vol. 62 – № 3 – P. 219–233.
260. Tricoci P. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines / P. Tricoci, J. M. Allen, J. M. Kramer, R. M. Califf, S. C. Smith // *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* – 2009. – Vol. 301 – № 8 – P. 831–841.
261. Tu J. V. Indicators of quality of care for patients with acute myocardial infarction // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 179. – № 9. – P. 909–915.

262. Turner B.J. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134. – № 10. – P. 1004–1006.
263. Varkey P.A P S D A P *Medical Quality Management Theory and Practice* Editor: *Medical Quality Management Theory and Practice* / P. Varkey, B. – 2nd edition. – Publishers.Jones & Bartlett Learning, 2010. – 232 p.
264. Viana M. Medication Adherence to Specific drug classes in chronic heart failure / M. Viana // *J. Manag. Care Spec. Pharm. JMCP* – 2014. – Vol. 20 – № 10 – P. 1018–1026.
265. Vik S.A. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. / S. A. Vik, C. J. Maxwell, D. B. Hogan // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 38 – № 2 – P. 303–312.
266. Villines T.C. Awareness, Knowledge, and Utility of RCT Data vs RWE: Results From a Survey of US Cardiologists: Real-world Evidence in Clinical Decision Making / T. C. Villines, M. J. Cziraky, A. N. Amin // *Clin. Med. Insights Cardiol.* – 2020. – Vol. 14.
267. Vries S.T. de Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes / S. T. de Vries, J. C. Keers, R. Visser, D. de Zeeuw, F. M. Haaijer-Ruskamp, J. Voorham, P. Denig // *J. Psychosom. Res.* – 2014. – Vol. 76. – № 2. – P. 134–138.
268. Wang T.Y. The importance of consistent, high-quality acute myocardial infarction and heart failure care: Results from the American Heart Association’s Get with the Guidelines program / T. Y. Wang, D. Dai, A. F. Hernandez, D. L. Bhatt, P. A. Heidenreich, G. C. Fonarow, E. D. Peterson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – № 6. – P. 637–644.
269. Wang Z. The advantages and limitations of guideline adaptation frameworks / Z. Wang, S. L. Norris, L. Bero // *Implement. Sci.* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 72.
270. Warren J.R. Factors influencing adherence in long-term use of statins / J. R. Warren, M. O. Falster, D. Fox, L. Jorm // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2013. – Vol. 22 – № 12 – P. 1298–1307.
271. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2003.– 211p.
272. WHO. The Pursuit of Responsible Use of Medicines [Электронный ресурс]. URL: [www.who.int](http://www.who.int) (accessed: 16.09.2018).

273. Williams B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021–3104.
274. Wittich C.M. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use // *Mayo Clin. Proc.* – 2012. – Vol. 87. – № 10. – P. 982–990.
275. World Health Organization. *The Rational Use of Drugs: Report of the Conference of Experts Nairobi, 1985* / World Health Organization. – World Health Organization, 1985.– 331p.
276. Wulandari N. Medication adherence assessment among patients with type 2 diabetes mellitus treated polytherapy in Indonesian community health center: A cross sectional-study / N. Wulandari, M. Maifitrianti, F. Hasanah, S. Atika, R. Dini Putri // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2020. – Vol. 12. – № 6. – P. 758.
277. Zioga E. Adherence and Quality of Life in Patients With Type II Diabetes Mellitus in Northern Greece / E. Zioga, K. Kazakos, E. Dimopoulos, C. Koutras, K. Marmara, E. Marmara, A. Marmaras, M. Lavdaniti // *Mater. Socio Medica* – 2016. – Vol. 28. – № 4. – P. 258.
278. Kaplan N. *Kaplan's clinical hypertension* / N. Kaplan, R. Victor, J. Flynn. – Eleventh Edition. – Wolters Kluwer, 2015. – 472p.
279. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions | FDA [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/preventable-adverse-drug-reactions-focus-drug-interactions> (accessed: 29.12.2019).
280. Pharmacovigilance: Overview | European Medicines Agency [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview> (accessed: 29.12.2019).
281. Advancing Drug Safety Through Prospective Pharmacovigilance - Peter J. Pitts, Hervé Le Louet, 2018 [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2168479018766887> (accessed: 29.12.2019).
282. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management Services, 3e* | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical [Электронный ресурс]. URL: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookid=491> (accessed: 04.01.2020).
283. WHO Policy Perspectives on Medicines-Promoting rational use of medicines: core

components WHO Policy Perspectives on Medicines / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2002. – 6p.

284. Clinical Epidemiology - Practice and Methods / Parfrey P. – 2nd ed. – Springer International Publishing, 2015.– 52p.

285. WHO | Adherence to the long-term therapies: evidence for action// WHO [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/) (accessed: 16.02.2019).

286. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing / Scottish Government. – 3rd Edition. – 2018. – 85p.

## Приложение 1

### Первичная ИРК пациента регистра ПРОФИЛЬ

Номер пациента \_\_\_\_\_

2. ФИО пациента: \_\_\_\_\_

3. Дата рождения: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

Пол: Женский Мужской

4. Уровень образования: Начальное Среднее Средне-специальное

Высшее Кандидат наук Доктор наук

5. Телефон для связи: 8 \_\_\_\_\_

Адрес: \_\_\_\_\_

6. Дата визита: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

7. Фамилия леч. врача: \_\_\_\_\_

Фамилия врача, заполнившего карту: \_\_\_\_\_

8. Рост: \_\_\_\_\_ см Вес \_\_\_\_\_ кг ОТ: \_\_\_\_\_ см

САД на визите: \_\_\_\_\_ мм рт.ст. ДАД на визите: \_\_\_\_\_ мм рт.ст.

ЧСС на визите: \_\_\_\_\_ уд/мин

Одышка: Да Нет

Если да, то **какая**: Постоянная Возникает при нагрузке

Отёки: Да Нет

9. Вредные привычки.

Курение: Да Нет Бросил

Если бросил, **сколько** лет назад: \_\_\_\_\_ Стаж курения: \_\_\_\_\_ лет

Алкоголь: Не употребляет Употребляет Злоупотребляет

10. Физическая активность (ходьба в день):

Высокая(более 60 мин) Средняя(30 мин) Низкая(менее 30 мин)

11. Наследственность по ранней смерти от ССЗ: Да Нет Неизвестно

Инвалидность: Да Нет Неизвестно

Группа инвалидности: \_\_\_\_\_

#### Общие данные

12. Причина обращения: Направлен из другого медучреждения

Скрининг в исследование Ухудшение самочувствия

Профилактическое обследование Неизвестно

13. Участвовал ли ранее в КИ: Участвовал ранее Сейчас участвует



Никогда не участвовал    Неизвестно

14. **В каком учреждении наблюдается:** Поликлиника ОМС

Ведомственное ЛПУ    Коммерческий мед центр или ДМС

Научный центр ОПФ    Нигде не наблюдается    Неизвестно

15. **У какого специалиста наблюдается:** Кардиолог    Терапевт    Уролог

Эндокринолог    Невролог    Хирург    Онколог    Пульмонолог    Гематолог

Гастроэнтеролог    Психоневролог    Ревматолог    Другой    Неизвестно

16. **Как давно обращался к лечащему врачу:** Менее 1 года    1-2 года

Более 2х лет    Неизвестно

#### Клинический диагноз

17. **Артериальная гипертензия:** Да    Нет

**Стадия гипертензии:** 1 ст    2 ст    3 ст

**Степень гипертензии:** Достигнуто целевое значение 1 ст    2 ст    3 ст

**Риск ССО :** Низкий    Умеренный    Высокий    Очень высокий

18. **Дислипидемия:** Да    Нет    Неизвестно

#### **ИБС, стенокардия, ОИМ, реваскуляризация**

19. **ИБС:** Да    Нет (перейти к п.26)    Неизвестно (перейти к п.26)

**Верификация ИБС:** ОИМ КАГ    Сцинтиграфия

ПДФН МСКТ Другое Не верифицирована

20. **Наличие стенокардии:** Да    Нет    Неизвестно

**Функциональный класс стенокардии:** 1 2 3 4

**Безболевая ишемия:** Да    Нет    Неизвестно

21. **Нестабильная стенокардия:** Да    Нет    Неизвестно

**Дата:** (\_\_\_\_\_)год

22. **Перенесённый ОИМ:** Да    Нет    Неизвестно

**Количество ОИМ:** 1 2 3 4 и более    Неизвестно

**Дата последнего ОИМ:** \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**Локализация:** Передний    Задний/Нижний    Неизвестно

**Формирование зубца Q:** С зубцом Q    Без зубца Q    Неизвестно

**Проводился ли тромболизис:** Да    Нет    Неизвестно

23. **Проводилась ли КАГ:** Да    Нет

**Дата последней КАГ:** \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**Пораженные сосуды:** Нет значимых изменений    Ствол 1 сосуд

2 сосуда 3 и более Неизвестно

24. Проводилась ли ТЛБА и/или стентирование:

Да Нет Неизвестно

Количество стентирований: \_\_\_\_\_

Дата последней ТЛБА/стентирования: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ (ДД.ММ.ГГГГ)

Стентирование: ТЛБА без стентирования: 1 стент 2 стента

3 и более Неизвестно

Стенты: Покрытые Не покрытые Неизвестно

25. Проводилось ли АКШ: Да Нет

Дата АКШ: (\_\_\_\_\_)год

**ОНМК**

26. Перенесено ОНМК: Да Нет

Количество ОНМК: 1 2 3 4 и более Неизвестно

Тип ОНМК: Ишемический Геморрагический

Ишемический и геморрагический Неизвестно

Дата последнего ОНМК: (\_\_\_\_\_)год

27. ТИА: Да Нет Неизвестно

Дата ТИА: (\_\_\_\_\_)год

**ХСН**

28. Наличие ХСН: Да Нет Неизвестно

Верификация ХСН: Эхо-КГ NT-proBNP

Не верифицирована Не известно

ХСН стадия: 1 2а 2б 3

ФК ХСН по NYHA: I ФК II ФК III ФК IV ФК

ФК ХСН компенсирован до: 0 ФК I ФК II ФК III ФК IV ФК

**Нарушения ритма сердца**

29. Нарушения ритма сердца: Да Нет Неизвестно

30. Фибрилляция предсердий: Да Нет

Дата установления диагноза ФП: (\_\_\_\_\_)год

Форма фибрилляции предсердий: Впервые выявлена

Пароксизмальная Персистирующая Постоянная

Другие нарушения ритма: ЖЭ ЖТ НЖЭ НЖТ Другое Неизвестно

31. Постановка ЭКС: Да Нет

32. Абляция: Криоабляция Радиочастотная абляция Нет

33. Установка окклюдера: Да Нет

**Нарушения проводимости сердца**

34. Нарушения проводимости сердца: Да Нет Неизвестно

**Форма нарушения проводимости:** СССУ. СА блокада.

АВ блокада 1 степени АВ блокада 2 степени. АВ блокада 3 степени.

Полная блокада ЛНПГ. Синдром WPW. Другое.

35. ТЭЛА в анамнезе: Да Нет Дата: (\_\_\_\_\_)год

36. Другие тромбоемболические осложнения: Да Нет Неизвестно

Тромбоз глубоких вен ног Да Нет Неизвестно

Установленный кава-фильтр Да Нет Неизвестно

**Сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе**

37. НТГ/тип СД: Нет НТГ 1 тип 2 тип

Дата диагноза: (\_\_\_\_\_)год

**Ожирение** (оценка врача – по желанию сотрудника) (есть автоматическая оценка в электронной базе)

38. Степень ожирения: 1 2 3 Нет

Абдоминальное: Да Нет

**Порок сердца**

39. Наличие порока сердца со значимыми клиническими и/или ЭХОКГ-признаками (недостаточность клапанов только 3 степ. и выше):

Да (заполнить раздел) Нет (перейти к п.40) Неизвестно (перейти к п.40)

**Вид порока сердца:** Врождённый Ревматический

Атеросклеротический Другое

**Порок аортального клапана:** Да Нет

**Поражение АК:** Стеноз Недостаточность Комбинированный

**Тяжесть порока АК:** Легкий Умеренный Тяжелый

**Порок митрального клапана:** Да Нет

**Поражение МК:** Стеноз Недостаточность Комбинированный

**Тяжесть порока МК:** Легкий Умеренный Тяжелый

**Порок трикуспидального клапана:** Да Нет

**Поражение ТК:** Стеноз Недостаточность Комбинированный

**Тяжесть порока ТК:** Легкий Умеренный Тяжелый

**Порок лёгочной артерии:** Да Нет

**Поражение:** Стеноз Недостаточность Комбинированный

**Тяжесть порока ЛА:** Легкий Умеренный Тяжелый

**Наличие клапанного протеза:** Нет Митральный Аортальный

**Основные сопутствующие заболевания**

**40. Имеются ли у пациента сопутствующие заболевания, не указанные выше:** Да Нет

Диагноз: \_\_\_\_\_ Система: \_\_\_\_\_

Диагноз: \_\_\_\_\_ Система: \_\_\_\_\_

Диагноз: \_\_\_\_\_ Система: \_\_\_\_\_

Диагноз: \_\_\_\_\_ Система: \_\_\_\_\_

Диагноз: \_\_\_\_\_ Система: \_\_\_\_\_

**41. Имеются ли у пациента оперативные вмешательства, не указанные выше:** Да Нет

Какие: \_\_\_\_\_

**Лекарственная терапия на момент визита**

**42. Медикаментозная терапия:** Регулярно Не регулярно Не принимает

Если принимает нерегулярно, или не принимает препараты, то **основная причина:**

Не хочет принимать много препаратов

Не хочет принимать длительно/постоянно

Не верит в действие препаратов

Высокая стоимость препаратов

Забывает принимать препараты

Отменяет после улучшения

Опасается побочных эффектов, вреда здоровью

Отсутствие ощутимого эффекта

Неверно понял рекомендации врача

Нет назначений

НЯ на препарат/препараты

Другое

**Использует ли пациент льготные лекарства:** Да Нет Неизвестно

**Перечислить ВСЕ препараты, принимаемые к этому визиту:**

№	Торговое название	Доза мг/сут	Группа * (сокр. см. ниже)
1)			
2)			
3)			

<b>ААнг</b> – антиангинальные	<b>ГЛС</b> – гиполипидные, статины	<b>НК</b> – нитраты короткодействующие
<b>ААР</b> - антиаритмические	<b>ГЛД</b> – гиполипидные другие	<b>НП</b> – нитраты пролонгированные
<b>АБ</b> – альфа-адреноблокаторы	<b>ДАА</b> – дезагреганты, аспирин	<b>НОО</b> - ноотропы
<b>АКД</b> – антагонисты кальция дигидропиридиновые	<b>ДАК</b> – дезагреганты, клопидогрель	<b>НПВС</b> – нестероидные противовоспалительные
<b>АКН</b> - антагонисты кальция недигидропиридиновые	<b>ДАГ</b> – дезагреганты, другие	<b>НПД</b> – нитратоподобные
<b>АО</b> - антиоксиданты	<b>Др</b> - другие	<b>СГ</b> – сердечные гликозиды
<b>АП</b> – антиастматические препараты	<b>ДУА</b> – диуретики, антагонисты альдостерона	<b>ССИ</b> – инсулин сахароснижающие
<b>ББ</b> – бета-адреноблокаторы	<b>ДУК</b> – диуретики, ингибиторы карбоангидразы	<b>ССП</b> – пероральные сахароснижающие
<b>БРА</b> – блокаторы рецепторов к ангиотензину	<b>ДУП</b> – диуретики петлевые	<b>ТП</b> – тиреоидные препараты
<b>ГАП</b> - гастропротекторы	<b>ДУТ</b> – диуретики тиазидные	<b>ЦД</b> – центрального действия
<b>ГЕП</b> – гепатопротекторы	<b>ИАПФ</b> – ингибиторы АПФ	<b>УКГМ</b> – улучшающие кровообращение головного мозга
<b>ОАК</b> – оральные антикоагулянты	<b>Др</b> - другие	

#### 43. Нежелательные явления (НЯ) лекарственных препаратов в анамнезе:

Да    Нет    Неизвестно

**Примечание:** **связь с препаратом** может быть **определенная** – клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов. Проявления НЯ **регрессируют после отмены препарата и возникают вновь при повторном** применении препарата; **вероятная** – клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены препарата. Препарат **не применялся повторно или не известна реакция на повторное применение** препарата; **возможная** - клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или влиянием других факторов (например, приемом других препаратов или иных веществ). Информация **о реакции на отмену препарата отсутствует**; **сомнительная** - клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей возникают **при отсутствии четкой временной связи** с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения; **условная** - клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, **трудно оценивать**. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются; **неклассифицируемая** - сообщения о подозреваемой НЯ нельзя оценить, так как **нет достаточной информации**, или же она противоречива.

**НЯ 1      Название препарата 1** \_\_\_\_\_

**Группа препаратов** \_\_\_\_\_ (с использованием ранее приведенных аббревиатур)

**Серьезное ли НЯ:**    да ; нет ;

Если «да», то причины: госпитализация ; жизнеугрожающее состояние ; Другое: \_\_\_\_\_

**Характер НЯ 1:**

Аллергические кожные реакции ; анафилактический шок ; боли в суставах ; боли в мышцах ; брадикардия ; бронхоспазм/бронхообструкция ; гепатотоксичность ; гипотония ; головная боль ; головокружение ; ЖКТ реакции ; изменения в анализах крови ; кашель ; кровотечение малое (носовое, десневое, мелкие кожные, геморроидальное) ; кровотечение большое (ЖКТ-кровотечение, гематурия, крупные гематомы, геморроидальное, другие) ; миопатия ; нарушение зрения ; нарушение ритма ; нарушение проводимости ; нефротоксичность ; отеки ног ; обострение язвенной болезни желудка/12-п.к. ; отек Квинке ; повышение АД ; приступы за грудиной ; приступы сердцебиения ; резкая слабость ; проишемический эффект ; судороги в мышцах ; тошнота/рвота ; удушье ; неизвестно ; Другое: \_\_\_\_\_

**Связь НЯ1 с приемом препарата:**

определенная ; вероятная ; возможная ; сомнительная ; условная ;  
не подлежит классификации ;

**НЯ 2      Название препарата 2** \_\_\_\_\_

**Группа препаратов** \_\_\_\_\_ (с использованием ранее приведенных аббревиатур)

**Серьезное ли НЯ 2:**    да ; нет ;

Если «да», то причины: госпитализация ; жизнеугрожающее состояние ; Другое: \_\_\_\_\_

**Характер НЯ 2:**

Аллергические кожные реакции ; анафилактический шок ; боли в суставах ; боли в мышцах ; брадикардия ; бронхоспазм/бронхообструкция ; гепатотоксичность ; гипотония ; головная боль ; головокружение ; ЖКТ реакции ; изменения в анализах крови ; кашель ; кровотечение малое (носовое, десневое, мелкие кожные, геморроидальное) ; кровотечение большое (ЖКТ-кровотечение, гематурия, крупные гематомы, геморроидальное, другие) ; миопатия ; нарушение зрения ; нарушение ритма ; нарушение проводимости ; нефротоксичность ; отеки ног ; обострение язвенной болезни желудка/12-п.к. ; отек Квинке ; повышение АД ; приступы за грудиной ; приступы сердцебиения ; резкая слабость ; проишемический эффект ; судороги в мышцах ; тошнота/рвота ; удушье ; неизвестно ; Другое: \_\_\_\_\_

**Связь НЯ 2 с приемом препарата:**

определенная ; вероятная ; возможная ; сомнительная ; условная ;

не подлежит классификации ;

**Данные лабораторных анализов (за последний год)**

**44. Наличие результатов лабораторных анализов:**

Да Нет Неизвестно

Дата: \_\_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

Гемоглобин - г/л; Тромбоциты - ; Лейкоциты - ;

СОЭ - мм/ч; Глюкоза - ммоль/л; АЛТ - ЕД/л; АСТ - ЕД/л; Общий билирубин - мкмоль/л; КФК - ЕД/л; Креатинин - мкмоль/л; Мочевина -

ммоль/л; Мочевая кислота - ммоль/л; Калий - ммоль/л;

ТТГ мкМЕ/мл ; МНО ед ; Нb1Ac - %

ОХС - ммоль/л; ЛПВП - ммоль/л; ЛПНП - ммоль/л;

ТГ - ммоль/л; ЛП(а) - мг/дл;

**ЭКГ на данном визите**

**45. Проводилась ли ЭКГ:** Да Нет Неизвестно

Дата : \_\_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

ГЛЖ: Да Нет Неизвестно

Ритм: ЭКГ Синусовый ФП/ТП Ритм ЭКС

Очаговые изменения: Да Нет

Какой локализации: Нижней локализации Передней локализации

Боковой локализации Задней локализации Другое:

Нарушения ритма: Да Нет

Какие нарушения: ФП/ТП ЖЭ НЖЭ Другое:

Нарушения проводимости: Да Нет

Какие: Полн. блокада правой НПП Неполн. блокада правой НПП

Полная блокада левой НПП. Неполная блокада левой НПП.

Удлинение QT/QTc АВ блокада 1 ст АВ блокада 2 ст. АВ блокада 3 ст.

Другое: \_\_\_\_\_

**ХМ-ЭКГ(за последний год)**

**46. Проводилась ли ХМ-ЭКГ:** Да Нет Неизвестно

Дата : \_\_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

Ритм: ЭКГ Синусовый ФП/ТП Ритм ЭКС

Нарушения ритма: Да Нет

Какие нарушения: ЖЭ (более 5 тыс э/с). НЖЭ (более 5 тыс э/с).

НЖТ.                    ЖТ                    ФП/ТП

**Нарушения проводимости:** Да Нет

**Какие нарушения:** Наличие пауз АВ блокада 1 ст АВ блокада 2 ст

АВ блокада 3 ст WPW синдром CCCY СА блокада Полн. БЛНПГ

**Депрессия ST ишемического типа:** Да Нет

**УЗДГ МАГ в анамнезе**

47. **Проводилось ли УЗДГ МАГ:** Да Нет Неизвестно

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**Результат УЗДГ МАГ:** АСБ Нет бляшки

**Максимальная АСБ:** \_\_\_\_\_ % стеноза **ТКИМ:** \_\_\_\_\_ мм

**ПДФН (за последний год)**

48. **Проводилась ли ПДФН:** Да Нет Неизвестно

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**Тип нагрузки:** Тредмил ВЭМ Стресс-ЭХОКГ

**Место проведения ПДФН:** Амбулаторно Стационар

**Проба проводилась** На терапии Без терапии Неизвестно

**Результат ПДФН:** Положительный Отрицательный Сомнительный

Не информативна Неизвестно

**Толерантность к физ. нагрузке:** Высокая Средняя

Низкая Неизвестно

**Критерий прекращения пробы:** Боль Депрессия ST

Повышение АД Нарушение ритма Субмакс ЧСС Усталость

Другое: \_\_\_\_\_

**Количество METs:** \_\_\_\_\_

**Эхо-КГ (за последний год)**

49. **Проводилась ли Эхо-КГ:** Да Нет Неизвестно

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**ГЛЖ:** Да Нет **Дилатация полостей:** Да Нет

**Если да, то каких полостей:** Левое предсердие Правое предсердие

Левый желудочек Правый желудочек

**Диастолическая дисфункция:** Да Нет Неизвестно

**Какой тип:** I тип II тип Промежуточный тип

**Аневризма ЛЖ:** С тромбозом Без тромбоза Нет

**Нарушение сократимости:** Нет Локальная Глобальная



Глобальная и локальная                      Неизвестно

**ФВ:** \_\_\_\_\_%    **Метод определения ФВ:** Симпсон    Тейхольц

**Легочная гипертензия (макс. сист. давление в ЛА)** Нет (<30 мм рт ст)

Минимальная (30-35 мм рт ст)      Легкая (36-45 мм рт ст)

Умеренная (46-55 мм рт ст)      Выраженная (>55 мм рт ст)    Не известно

**Стенозы клапанов:** Без стеноза    Аортальный    Митральный

Трикуспидальный    Легочной артерии

**Степень стеноза:** Незначительный    Умеренный    Тяжелый

**Недостаточность клапанов (только 3 степ. и выше):**

Аортальный. Митральный.    Трикуспидальный.    Легочной артерии.

**Наличие врожденного порока сердца:** Да                      Нет

**Наличие клапанного протеза:** Нет    Митральный    Аортальный

**КАГ (для пациентов без ИБС)**

**Проводилась ли КАГ:** Да    Нет

**Дата последней КАГ:** \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**Пораженные сосуды:** Нет значимых изменений    Ствол

1 сосуд    2 сосуда    3 и более    Неизвестно

**Изменения в терапии**

**50. Необходимы ли изменения: НЕТ                                      ДА:**

Если «ДА»

а) Недостижение целевых значений.

б) Титрование дозы    в) Желание пациента    г) НЯ                      д) Изменение диагноза

е) Неэффективность терапии                      ж) Новое заболевание                      з) Участие в КИ

и) Прогрессирование заболевания/развитие осложнений

к) Особенности лекарственного обеспечения) Другое: \_\_\_\_\_

**В таблице следует указать всю терапию, рекомендованную к приему с данного визита, включая только изменение дозы какого-либо препарата**

№	Торговое название	Доза мг/сут	Группа * (сокр. см. стр.6)
1)			
2)			
3)			
4)			

## Приложение 2

### Повторная ИРК пациента регистра ПРОФИЛЬ

#### Повторная карта пациента регистра ПРОФИЛЬ

ФИО пациента \_\_\_\_\_

Номер пациента: \_\_\_\_\_

1. Дата визита: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

2. Телефон для связи: 8 - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

3. Фамилия лечащего врача: \_\_\_\_\_

Фамилия врача, заполнившего карту: \_\_\_\_\_

4. Рост \_\_\_\_\_ см Вес: \_\_\_\_\_ кг. Окружность талии: \_\_\_\_\_ см

5. САД на визите: \_\_\_\_\_ мм рт. ст. ДАД на визите: \_\_\_\_\_ мм рт. ст.

6. ЧСС на визите: \_\_\_\_\_ уд/мин.

Одышка: Да Нет

Если да, то какая: Постоянная Возникает при нагрузке

Отёки: Да Нет

7. Вредные привычки, уровень физической активности.

Курение: Да Нет Бросил

Если бросил, сколько лет назад: \_\_\_\_\_ лет Стаж курения: \_\_\_\_\_ лет

Алкоголь: Не употребляет Употребляет Злоупотребляет

Физическая активность (ходьба в день):

Высокая (более 60 мин) Средняя (30 – 60 мин) Низкая (менее 30 мин)

8. Инвалидность: Да. Нет. Неизвестно.

Если «Да», то укажите группу: \_\_\_\_\_. Неизвестно.

#### Общие данные

9. Причина обращения: Направлен из другого медучреждения. Скрининг в исследовании Участие в КИ в наст. время Ухудшение самочувствия Профилактическое обследование. Неизвестно.

10. Участвовал ли ранее в КИ: Участвовал ранее. Сейчас участвует. Никогда не участвовал. Неизвестно.

11. Включён ли в регистр ПРОГНОЗ-ИБС: Да. Нет.

12. В каком учреждении наблюдается: Поликлиника ОМС. Ведомственное ЛПУ. Коммерческий мед центр или ДМС. Научный центр. ОПФ. Нигде не наблюдается. Неизвестно.

**13. У какого специалиста наблюдается:** Кардиолог. Терапевт. Эндокринолог. Невролог. Хирург. Онколог. Пульмонолог. Гастроэнтеролог. Психоневролог. Гематолог. Ревматолог. Уролог. Другой. Неизвестно.

**14. Как давно обращался к лечащему врачу:**

Менее 1 года. 1-2 года. Более 2-х лет. Неизвестно.

**Изменения в состоянии здоровья пациента, произошедшие за период времени от последнего визита.**

**15. Сердечно-сосудистый статус пациента за прошедшее время:**

Изменился (перейти к вопросу 15) Не изменился (перейти к вопросу 31)

**16. Изменился статус артериальной гипертонии:** Да. Нет.

**Стадия гипертонии:** 1 ст. 2 ст. 3 ст.

**Степень гипертонии:** Достигнуто целевое значение. 1 ст. 2 ст. 3 ст.

**Риск ССО:** Низкий. Умеренный. Высокий. Очень высокий.

**17. Дислипидемия:** Да. Нет. Неизвестно.

**18. Новый ОИМ (последний):** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**Локализация:** Передний Задний/Нижний Неизвестно

**Формирование зубца Q:** С зубцом Q. Без зубца Q. Неизвестно.

**19. Проводился ли тромболитизис:** Да. Нет. Неизвестно.

**20. Нестабильная стенокардия:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**21. Впервые диагностирована и/или изменение класса стенокардии:**

Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**Функциональный класс:** 1. 2. 3. 4.

**22. ОНМК:** Да. Нет. Дата последнего: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**Тип ОНМК:** Ишемический. Геморрагический.

Ишемический и геморрагический. Неизвестно.

**23. ТИА:** Да. Нет. Дата ТИА: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**24. ТЭЛА:** Да. Нет. Дата последней: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**25. Другие тромбозы:** Да. Нет.

Дата последней: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**Тромбоз глубоких вен ног** Да Нет

**Установленный кава-фильтр** Да Нет Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**26. Впервые возникшая и/или изменение формы ФП/ТП:** Да. Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**Форма фибрилляции предсердий:** Впервые выявлена.

Пароксизмальная. Персистирующая. Постоянная.

**27. Новые/впервые возникшие другие нарушения ритма:** Да. Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

Нарушения ритма: ЖЭ. ЖТ. НЖЭ. НЖТ. Другое. Неизвестно.

Нарушения ритма выявлены: ЭКГ покоя. ПДФН. ХМ-КГ.

Жалобы пациента.

**28. Новые/впервые возникшие нарушения проводимости:** Да. Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

Форма нарушения проводимости: СССУ. СА блокада.

АВ блокада 1 степени. АВ блокада 2 степени. АВ блокада 3 степени.

Полная блокада ЛНПГ. Синдром WPW. Другое.

Нарушения проводимости выявлены: ЭКГ покоя. ПДФН. ХМ-ЭКГ.

**29. Впервые возникшая ХСН:** Да. Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

ХСН стадия: 1 2а 2б 3

ФК ХСН по NYHA: I ФК II ФК III ФК IV ФК

**30. Декомпенсация ХСН:** Да. Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

ХСН стадия: 1 2а 2б 3

ФК ХСН по NYHA: I ФК II ФК III ФК IV ФК

Все подходящие варианты декомпенсации ХСН: Нарастание отеков.

Нарастание одышки. Отек легких. Другое.

**31. Массивное кровотечение:** Да. Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

Впервые выявлен СД 2 типа: Да. Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

Впервые выявлено НТГ: Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг)

**Основные сопутствующие заболевания**

**32. Выявлены ли у пациента новые сопутствующие заболевания и/или были ухудшения старых:** Да. Нет. Диагноз: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . Система:

Диагноз: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . Система:

Диагноз: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . Система:

Диагноз: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . Система:

Диагноз: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . Система:

**33. Проводилась ли госпитализация по поводу ССЗ до визита:** Да. Нет.

**Вид госпитализации:** Плановая. Экстренная. Плановая и экстренная.

**Новые оперативные вмешательства произошедшие с годичной давности по дате визита**

**34. Проводились ли вмешательства до визита:** Да. Нет. Не применимо.

**АКШ:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_  
(дд.мм.гггг)

**ТЛБА со стентирование:** Да. Нет. Последняя: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**ТЛБА без стентирования:** Да. Нет. Последняя: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**ПЭКС:** Да. Нет. Имплантация: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**РЧА:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**Криоабляция:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**Имплантация окклюдера:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**Протезирование клапанов:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_

**Какой клапан:** Аортальный. Митральный. Трискупидальный.  
Легочной артерии.

**Проведены иные оперативные вмешательства, не указанные выше:**

Да. Нет. Какие: \_\_\_\_\_

**Проводилась ли госпитализация до визита по иной причине, не указанной выше:**

Да. Нет.

**Вид госпитализации:** Плановая. Экстренная. Плановая и экстренная.

Причина \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**Лекарственная терапия на момент визита**

**35. Медикаментозная терапия:** Регулярно. Не регулярно. Не принимает.

**36. Если принимает нерегулярно, или не принимает препараты, то основная причина:**

Не хочет принимать много препаратов.

Не хочет принимать длительно/постоянно.

Не верит в действие препаратов.

Дороговизна препаратов

Забывает принимать препараты.

Отменяет после улучшения.

Опасается побочных эффектов, вреда здоровью.

Отсутствие ощутимого эффекта.

Неверно понял рекомендации врача

Нет назначений.

НЯ на препарат/препараты.

Другое.

**37. Использует ли пациент льготные лекарства:**    Да.    Нет.    Неизвестно.

**38. Были ли изменения в терапии по сравнению с предыдущим визитом:**

Нет    Да

Если «Да», кем вносились изменения:    Лечащим врачом.    Врачом другого ЛПУ.    Самостоятельно

**Перечислить все препараты, принимаемые пациентом к данному визиту, включая отмененные:**

№	Торговое название	Доза мг/сут	Группа * (сокр. см. стр.6)	Изменения ** терапии на визите (сокр.см.п.39) а - д	Причины*** изменений (сокр.см.п.40) а - к
1)					
2)					
3)					
4)					
5)					
6)					
7)					
8)					

## \*Группы лекарств

<b>ААнг</b> – антиангинальные	<b>ГЛС</b> – гиполипидные, статины	<b>НК</b> – нитраты короткодействующие
<b>ААР</b> - антиаритмические	<b>ГЛД</b> – гиполипидные другие	<b>НП</b> – нитраты пролонгированные
<b>АБ</b> – альфа-адреноблокаторы	<b>ДАА</b> – дезагреганты, аспирин	<b>НОО</b> - ноотропы
<b>АКД</b> – антагонисты кальция дигидропиридиновые	<b>ДАК</b> – дезагреганты, клопидогрель	<b>НПВС</b> – нестероидные противовоспалительные
<b>АКН</b> - антагонисты кальция недигидропиридиновые	<b>ДАГ</b> – дезагреганты, другие	<b>НПД</b> – нитратоподобные
<b>АО</b> - антиоксиданты	<b>ОАК</b> – оральные антикоагулянты	<b>СГ</b> – сердечные гликозиды
<b>АП</b> – антиастматические препараты	<b>Др</b> - другие	<b>ССИ</b> – инсулин сахароснижающие
<b>ББ</b> – бета-адреноблокаторы	<b>ДУА</b> – диуретики, антагонисты альдостерона	<b>ССП</b> – пероральные сахароснижающие
<b>БРА</b> – блокаторы рецепторов к ангиотензину	<b>ДУК</b> – диуретики, ингибиторы карбоангидразы	<b>ТП</b> – тиреоидные препараты
<b>ГАП</b> - гастропротекторы	<b>ДУП</b> – диуретики петлевые	<b>ЦД</b> – центрального действия
<b>ГЕП</b> - гепатопротекторы	<b>ДУТ</b> – диуретики тиазидные	<b>УКГМ</b> – улучшающие кровообращение головного мозга
	<b>ИАПФ</b> – ингибиторы АПФ	

**39. \*\* Изменения терапии на визите** а) Нет(продолжает принимать б/изменений) б)Отмена препарата в) Новое назначение  
г) Уменьшение дозы д) Увеличение дозы

**40. \*\*\* Причина изменений терапии:** а) Обоснованная коррекция терапии  
б) Немотивированная отмена  
в) Развитие НЯ г) Особенности лекарственного обеспечения д) Неэффективность терапии е)  
Новое заболевание ж) Прогрессирование заболевания/развитие осложнений з)  
Участие в КИ и) Титрование дозы  
к) Другое: \_\_\_\_\_

**Фармакотерапевтические конечные точки на данном визите**

**41. Достижение целевого уровня АД:** Да. Нет. Неприменимо.

**42. Достижение целевого ЛНП:** Да. Нет. Неизвестно. Неприменимо.

**43. Количество приступов стенокардии:** Уменьшилось. Увеличилось.  
Без изменений. Неприменимо.

**44. ХСН:** Снижение явлений. Нарастание явлений. Без изменений. Неприменимо.

**45. Достижение целевых цифр ЧСС:** Да. Нет. Неприменимо.

**46. Достижение целевого уровня МНО:** Да. Нет. Неизвестно. Неприменимо.

**Нежелательные явления (в отношении лекарственных препаратов)**

**47. Нежелательные явления (НЯ) (в отношении лекарственных препаратов) в анамнезе:** Да  
Нет Неизвестно

**Примечание:** связь с препаратом может быть **определенная** – клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены препарата и возникают вновь при повторном применении препарата; **вероятная** – клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний или влиянием других факторов. Проявления НЯ регрессируют после отмены препарата. Препарат не применялся повторно или не известна реакция на повторное применение препарата; **возможная** - клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или влиянием других факторов (например, приемом других препаратов или иных веществ). Информация о реакции на отмену препарата отсутствует; **сомнительная** - клинические проявления НЯ, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения; **условная** - клинические проявления НЯ, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НЯ, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются; **неклассифицируемая** - сообщения о подозреваемой НПП нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива.

**НЯ 1**      **Название препарата 1** \_\_\_\_\_

**Группа препаратов** \_\_\_\_\_ **(с использованием ранее приведенных аббревиатур)**

**Серьезное ли НЯ:**      да ; нет ;

Если «да», то причины: госпитализация ; жизнеугрожающее состояние ; Другое: \_\_\_\_\_

**Характер НЯ 1:**

Аллергические кожные реакции ; анафилактический шок ; боли в суставах ; боли в мышцах ; брадикардия ; бронхоспазм/бронхообструкция ; гепатотоксичность ; гипотония ; головная боль ; головокружение ; ЖКТ реакции ; изменения в анализах крови ; кашель ; кровотечение малое (носовое, десневое, мелкие кожные, геморроидальное) ; кровотечение большое (ЖКТ-кровотечение, гематурия, крупные гематомы, геморроидальное, другие) ; миопатия ; нарушение зрения ; нарушение ритма ; нарушение проводимости ; нефротоксичность ; отеки ног ; обострение язвенной болезни желудка/12-п.к. ; отек Квинке ; повышение АД ; приступы за грудиной ; приступы сердцебиения ; резкая слабость ; про-



ишемический эффект ; судороги в мышцах ; тошнота/рвота ; удушье ; неизвестно ; Другое: \_\_\_\_\_

**Связь НЯ1 с приемом препарата:**

определенная ; вероятная ; возможная ; сомнительная ; условная ; не подлежит классификации ;

**НЯ 2      Название препарата 2** \_\_\_\_\_

**Группа препаратов** \_\_\_\_\_ (с использованием ранее приведенных аббревиатур)

**Серьезное ли НЯ 2:**      да ; нет ;

Если «да», то причины: госпитализация ; жизнеугрожающее состояние ; Другое: \_\_\_\_\_

**Характер НЯ 2:**

Аллергические кожные реакции ; анафилактический шок ; боли в суставах ; боли в мышцах ; брадикардия ; бронхоспазм/бронхообструкция ; гепатотоксичность ; гипотония ; головная боль ; головокружение ; ЖКТ реакции ; изменения в анализах крови ; кашель ; кровотечение малое (носовое, десневое, мелкие кожные, геморроидальное) ; кровотечение большое (ЖКТ-кровотечение, гематурия, крупные гематомы, геморроидальное, другие) ; миопатия ; нарушение зрения ; нарушение ритма ; нарушение проводимости ; нефротоксичность ; отеки ног ; обострение язвенной болезни желудка/12-п.к. ; отек Квинке ; повышение АД ; приступы за грудиных болей ; приступы сердцебиения ; резкая слабость ; ишемический эффект ; судороги в мышцах ; тошнота/рвота ; удушье ; неизвестно ;

Другое: \_\_\_\_\_ Связь НЯ 2 с приемом препарата:

определенная ; вероятная ; возможная ; сомнительная ; условная ; не подлежит классификации ;

**Данные лабораторных анализов**

**48. Наличие результатов лабораторных анализов:**      Да.      Нет.

Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

СОЭ - мм/ч; Глюкоза - ммоль/л; АЛТ - ЕД/л; АСТ - ЕД/л; Общий билирубин - мкмоль/л; КФК - ЕД/л; Креатинин - мкмоль/л; Мочевина - ммоль/л; Мочевая кислота - ммоль/л; Калий - ммоль/л; ТТГ мкМЕ/мл ; МНО ед ; Нb1Ac - %  
ОХС - ммоль/л; ЛПВП - ммоль/л; ЛПНП - ммоль/л;

ТГ - ммоль/л; ЛП(а) - мг/дл; .

**ЭКГ** на **данном** **визите**

**49. Проводилась ли ЭКГ:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**Динамика при сравнении с предыдущим визитом:**

Улучшение                      Ухудшение.                      Без динамики.

**ГЛЖ:** Да. Нет. **Ритм ЭКГ:** Синусовый. ФП/ТП. Ритм ЭКС.

**Очаговые изменения:** Да. Нет.

**Какой локализации:** Нижней локализации. Передней локализации. Боковой локализации. Задней локализации. Другое: \_\_\_\_\_

**Нарушения ритма:** Да. Нет.

**Какие нарушения:** ФП/ТП. ЖЭ. НЖЭ. Другое: \_\_\_\_\_

**Нарушения проводимости:** Да. Нет.

**Какие нарушения:** Полн. блокада правой НПП. Неполн. блокада правой НПП. Полная блокада левой НПП. Неполная блокада левой НПП.

Удлинение QT/QTc. АВ блокада 1 ст. АВ блокада 2 ст. АВ блокада 3 ст.

Другое: \_\_\_\_\_

### **ХМ-ЭКГ**

**50. Проводилась ли ХМ-ЭКГ:** Да. Нет. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**Динамика при сравнении с предыдущим визитом:**

Улучшение                      Ухудшение.                      Без динамики.

**Ритм ХМ-ЭКГ:** Синусовый. ФП/ТП. Ритм ЭКС.

**Нарушения ритма:** Да. Нет.

**Какие нарушения:** ФП/ТП. ЖЭ (более 5 тыс э/с). НЖЭ (более 5 тыс э/с).  
НЖТ. ЖТ

**Нарушения проводимости:** Да. Нет.

**Какие нарушения:** Наличие пауз. АВ блокада 1 ст. АВ блокада 2 ст.

АВ блокада 3 ст. WPW синдром. СССУ. СА блокада. Полн. БЛНПП

**Депрессия ST ишемического типа:** Да. Нет.

### **УЗДГ МАГ**

**51. Проводилось ли УЗДГ МАГ:** Да. Нет. Неизвестно. Дата: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ (дд.мм.гггг).

**Динамика при сравнении с предыдущим визитом:**

Улучшение                      Ухудшение.                      Без динамики.

**Результат УЗДГ МАГ:** АСБ. Нет бляшки.

Максимальная АСБ: % стеноза \_\_\_\_\_. ТКИМ: \_\_\_\_\_.

### ПДФН

52. Проводилась ли ПДФН: Да. Нет. Неизвестно. Дата: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. (дд.мм.гггг).

#### Динамика при сравнении с предыдущим визитом:

Улучшение Ухудшение. Без динамики.

Тип нагрузки: Тредмил. ВЭМ. Стресс-ЭХОКГ.

Место проведения ПДФН: Амбулаторно. Стационар.

Проба проводилась: На терапии. Без терапии. Неизвестно.

Результат: Положительный. Отрицательный. Сомнительный. Неинформативна Неизвестно

#### Толерантность к физической нагрузке:

Высокая. Средняя. Низкая. Неизвестно.

Критерий прекращения пробы: Боль. Депрессия ST. Повышение АД. Нарушение ритма. Субмакс ЧСС. Усталось. Другое: \_\_\_\_\_.

Количество METs: \_\_\_\_\_.

### Эхо-КГ

53. Проводилась ли Эхо-КГ: Да. Нет. Неизвестно.

Дата: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. (дд.мм.гггг).

#### Динамика при сравнении с предыдущим визитом:

Улучшение. Ухудшение. Без динамики

ГЛЖ: Да. Нет.

Дилатация полостей: Да. Нет.

Каких полостей: Левое предсердие. Правое предсердие.

Левый желудочек. Правый желудочек.

Диастолическая дисфункция: Да. Нет. Неизвестно.

Какой тип: I тип. II тип. Промежуточный тип. Неизвестно.

Аневризма ЛЖ: С тромбозом. Без тромбоза. Нет.

Нарушение сократимости: Нет. Локальная. Глобальная.

Глобальная и локальная Неизвестно.

ФВ: \_\_\_\_\_%. Метод определения ФВ: Симпсон. Тейхольц.

Легочная гипертензия (макс. сист. давление в ЛА) Нет (<30 мм рт ст)

Минимальная (30-35 мм рт ст) Легкая (36-45 мм рт ст)

Умеренная (46-55 мм рт ст) Выраженная (>55 мм рт ст) Не известно

**Стенозы клапанов:** Без стеноза. Аортальный. Митральный.  
Трискупидальный. Легочной артерии.

**Степень стеноза:** Незначительный. Умеренный. Тяжелый.

**Недостаточность клапанов (только 3 степ. и выше):**

Аортальный. Митральный. Трискупидальный. Легочной артерии.

**Наличие врожденного порока сердца:** Да Нет

**Наличие клапанного протеза:** Нет Митральный Аортальный

**Проводилась ли КАГ:** Да Нет

**Дата последней КАГ:** ..... (дд.мм.гггг)

**Пораженные сосуды:** Нет значимых изменений Ствол 1 сосуд

2 сосуда 3 и более Неизвестно

**Дополнительные обследования.**

**54. Проводились ли дополнительные обследования до визита:**

Да. Нет. Неприменимо.

**Если Да, то какие:** \_\_\_\_\_

**Изменения в терапии на данном визите (в таблице указать всю терапию, рекомендованную к приему с данного визита)**

**55. Необходимы ли изменения в терапии на данном визите:** Нет Да

**Если Да, то указать причину:**

а) Недостижение целевых значений.

б) Титрование дозы в) Желание пациента г) НЯ д) Изменение диагноза

е) Неэффективность терапии ж) Новое заболевание з) Участие в КИ и) Прогрессирование заболевания/развитие осложнений

к) Особенности лекарственного обеспечения

л) Другое: \_\_\_\_\_

№	Торговое название	Доза мг/сут	Группа * (сокр. см. стр.12-13)
1)			
2)			
3)			
4)			



Если «Да», число перенесенных мозговых инсультов -  раз.  - Не знает (9).

Если «Да», дата первого мозгового инсульта-  ме.  год  - Не знает (9).

Если «Да», дата следующего мозгового инсульта-  ме.  год  - Не знает (9).

### 3. Госпитализировали Вас в больницу по поводу сердечно-сосудистых заболеваний -

- Нет (0);  - Да (1). Если «Да»: количество -  раз.

Если «Да», то укажите заболевания \_\_\_\_\_ - Не знает (9).

Если «Да», дата первой госпитализации- \_\_\_\_\_ - Не знает (9).

ме. Год

Если «Да», дата следующей госпитализации- \_\_\_\_\_ - Не знает (9).

ме. год.

Если «Да», дата следующей госпитализации- \_\_\_\_\_ - Не знает (9).

ме. год.

### 4. Перенесли операции/интервенционные вмешательства на сердце или сосудах сердца -

- Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).

Если «Да», указать какая операция/вмешательство- \_\_\_\_\_ -  (1); \_\_\_\_\_ (2);

- РЧ абляция (3); Другое - \_\_\_\_\_;  - Не знает (9).

Указать

Если «Да», дата операции/вмешательства -  ме.  Год -  знает (9).

### 5. Принимает лекарственные препараты за период времени от последнего визита:

- Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).

Если «Да», то укажите какие:

Препарат - \_\_\_\_\_ Группа \_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Регулярно/периодически (подчеркнуть)

Препарат - \_\_\_\_\_ Группа \_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Регулярно/периодически (подчеркнуть)

Препарат - \_\_\_\_\_ Группа \_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Регулярно/периодически (подчеркнуть)

Препарат - \_\_\_\_\_ Группа \_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Регулярно/периодически (подчеркнуть)

Препарат - \_\_\_\_\_ Группа \_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Регулярно/периодически (подчеркнуть)

Препарат - \_\_\_\_\_ Группа \_\_\_\_\_ Доза \_\_\_\_\_ мг/сут. Регулярно/периодически (подчеркнуть)

### Если принимает нерегулярно, или не принимает препараты, то основная причина:

Не хочет принимать много препаратов.

Не хочет принимать длительно/постоянно.

Не верит в действие препаратов.

Забывает принимать препараты.

Отменяет после улучшения.

Дороговизна препаратов.

Опасается побочных эффектов, вреда здоровью.

Отсутствие ощутимого эффекта.

Неверно понял рекомендации врача

Нет назначений.

НЯ на препарат/препараты.

Другое.

#### 6. Менялась ли терапия, назначенная в ГНИЦ ПМ:

- Нет (0);  - Да (1);  - Не знает (9).

Если «Да», то укажите причину -  - Ухудшение самочувствия (1);  - Стоимость лекарств (2);

- Не знает (9);  - Другое (3) \_\_\_\_\_.

Если «Да», то укажите кем изменена терапия -  - Врачом ГНИЦ ПМ (1);  - Врачом другого  
медицинского учреждения (2);  - Самостоятельно (3);  - Не знает (9);

- Другое (4) \_\_\_\_\_.

#### 7. Нежелательные явления (в отношении лекарственных препаратов)

Нежелательные явления (НЯ) (за период с предыдущего визита/тел.контакта):

Да  Нет  Неизвестно

НЯ 1 Название препарата 1 \_\_\_\_\_

Группа препаратов \_\_\_\_\_

Серьезное ли НЯ1:  да ;  нет;

Если «да», то причины: госпитализация ; жизнеугрожающее состояние ; Другое: \_\_\_\_\_

Характер НЯ 1:

Аллергические кожные реакции ; анафилактический шок ; боли в суставах ; боли в мышцах ; брадикардия ; бронхоспазм/бронхообструкция ; гепатотоксичность ; гипотония ; головная боль ; головокружение ; ЖКТ реакции ; изменения в анализах крови ; кашель ; кровотечение малое (носовое, десневое, мелкие кожные, геморроидальное) ; кровотечение большое (ЖКТ-кровотечение, гематурия, крупные гематомы, геморроидальное, другие) ; миопатия ; нарушение зрения ; нарушение ритма ; нарушение проводимости ; нефротоксичность ; отеки ног ; обострение язвенной болезни желудка/12-п.к. ; отек Квинке ; повышение АД ; приступы за грудиных болей ; приступы сердцебиения ; резкая слабость ; ишемический эффект ; судороги в мышцах ; тошнота/рвота ; удушье ; неизвестно ;

Другое: \_\_\_\_\_

НЯ 2 Название препарата 2 \_\_\_\_\_

**Группа препаратов**

Серьезное ли НЯ 2:  да;  нет;

Если «да», то причины: госпитализация ; жизнеугрожающее состояние ; Другое: \_\_\_\_\_

**Характер НЯ 2:**

Аллергические кожные реакции ; анафилактический шок ; боли в суставах ; боли в мышцах ; брадикардия ; бронхоспазм/бронхообструкция ; гепатотоксичность ; гипотония ; головная боль ; головокружение ; ЖКТ реакции ; изменения в анализах крови ; кашель ; кровотечение малое (носовое, десневое, мелкие кожные, геморроидальное) ; кровотечение большое (ЖКТ-кровотечение, гематурия, крупные гематомы, геморроидальное, другие) ; миопатия ; нарушение зрения ; нарушение ритма ; нарушение проводимости ; нефротоксичность ; отеки ног ; обострение язвенной болезни желудка/12-п.к. ; отек Квинке ; повышение АД ; приступы за грудиных болей ; приступы сердцебиения ; резкая слабость ; ишемический эффект ; судороги в мышцах ; тошнота/рвота ; удушье ; неизвестно ;

Другое: \_\_\_\_\_

**НЯ 3**      **Название препарата 3** \_\_\_\_\_

**Группа препаратов** \_\_\_\_\_

Серьезное ли НЯ 3:  да;  нет ;

Если «да», то причины: госпитализация ; жизнеугрожающее состояние ; Другое: \_\_\_\_\_

**Характер НЯ 3:**

Аллергические кожные реакции ; анафилактический шок ; боли в суставах ; боли в мышцах ; брадикардия ; бронхоспазм/бронхообструкция ; гепатотоксичность ; гипотония ; головная боль ; головокружение ; ЖКТ реакции ; изменения в анализах крови ; кашель ; кровотечение малое (носовое, десневое, мелкие кожные, геморроидальное) ; кровотечение большое (ЖКТ-кровотечение, гематурия, крупные гематомы, геморроидальное, другие) ; миопатия ; нарушение зрения ; нарушение ритма ; нарушение проводимости ; нефротоксичность ; отеки ног ; обострение язвенной болезни желудка/12-п.к. ; отек Квинке ; повышение АД ; приступы за грудиных болей ; приступы сердцебиения ; резкая слабость ; ишемический эффект ; судороги в мышцах ; тошнота/рвота ; удушье ; неизвестно ;

Другое: \_\_\_\_\_



## Приложение 4

### Оригинальный опросник-30 (опросник по определению информированности пациентов о заболеваниях, способах самоконтроля, терапии, по оценке приверженности к лечению и ее барьеров)

#### Анкета по оценке приверженности пациентов к лечению и их информированности о своем заболевании, способах его самоконтроля, лечения

#### (анкета заполняется пациентом строго самостоятельно)

Уважаемый пациент! Вас приглашают принять участие в исследовании по оценке приверженности к лечению у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные из анкет данные позволят определить основные факторы, негативно влияющие на эффективность терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и в последующем путем повышения качества и эффективности лечения предотвратить возникновение сердечно-сосудистых осложнений. Ваши персональные данные будут использоваться с соблюдением строгих норм конфиденциальности. Ваше имя не будет фигурировать ни в одном из отчетов или публикаций по результатам настоящего исследования.

**ФИО (полностью)** \_\_\_\_\_

**Выберите в предложенном списке заболевание (заболевания), по поводу которых Вы наблюдаетесь у врача (возможно несколько ответов):**

- 1) артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь);
- 2) ишемическая болезнь сердца (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда);
- 3) хроническая сердечная недостаточность;
- 4) мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий);
- 5) сахарный диабет;
- 6) другое (укажите, если знаете) \_\_\_\_\_

**1. По поводу своего заболевания Вы наблюдаетесь (возможно несколько ответов)**

- A. В поликлинике по месту жительства
- B. В ведомственной поликлинике
- C. В научном государственном мед. центре (НИИ, НИЦ, кафедры мед. ВУЗов и т.д.)
- D. В платном (негосударственном) мед. центре
- E. Нигде не наблюдаюсь

**2. Как регулярно Вы посещаете своего лечащего врача?**

- A. 1 раз в полгода и чаще
- B. Реже 1 раза в полгода
- C. Реже 1 раза в год
- D. Нерегулярно (обычно при возникновении каких-либо вопросов, проблем, связанных с моим заболеванием)
- E. По плану клинического исследования, в котором я участвую
- F. Не посещаю врачей

**3. Знаете ли Вы о Центре здоровья в государственных лечебных учреждениях**

- A. Нет
  - B. Да, но не посещал такой Центр
  - C. Да, уже был на визите в Центре здоровья
4. **Насколько Вы проинформированы о Вашем заболевании (возможные осложнения, причины их развития, необходимые лекарства, режим их приема, уровни показателей (уровень АД, холестерин, сахара крови, МНО и т.д.), свидетельствующих о хорошей компенсации заболевания)**
- A. Полностью проинформирован, хорошо ориентируюсь в методах контроля и лечения своего заболевания
  - B. Неполностью проинформирован, многого не знаю
  - C. Практически ничего не знаю о своей болезни, ее осложнениях, лечении.
5. **Откуда Вы получили информацию о Вашем заболевании (возможно несколько ответов)?**
- A. От моего лечащего врача
  - B. Из специализированной мед.литературы (брошюры, журналы)
  - C. Из теле-, радиорекламы, Интернета, статей и рекламных заметок в популярных изданиях
  - D. От знакомых, друзей, соседей
  - E. Посещал школу для пациентов с таким заболеванием
  - F. Я практически ничего не знаю о моем заболевании
6. **Знаете ли Вы свой обычный уровень АД (артериального давления)?**
- A. Да (если да то, укажите его \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ мм рт ст)
  - B. Нет
7. **Считаете ли Вы его нормальным?**
- A. Да
  - B. Нет
  - C. Не знаю
8. **Принимаете ли Вы препараты для снижения АД (лечения гипертонической болезни)?**
- A. Да (укажите какие \_\_\_\_\_)
  - B. Нет
  - C. Не знаю/не помню (подчеркните нужное)
9. **Знаете ли Вы свой уровень общего холестерина?**
- A. Да (если да то, укажите его \_\_\_\_\_ ммоль/л)
  - B. Нет
10. **Считаете ли Вы его нормальным?**
- A. Да
  - B. Нет
  - C. Не знаю
11. **Принимаете ли Вы препараты для снижения холестерина?**
- A. Да (укажите какие \_\_\_\_\_)
  - B. Нет
  - C. Не знаю/не помню (подчеркните нужное)
12. **Страдаете ли Вы мерцательной аритмией (фибрилляцией предсердий)?**
- A. Да
  - B. Нет (перейти к вопросу 15)
  - C. Не знаю
13. **Принимаете ли Вы варфарин?**

- А. Да (перейти к следующему вопросу)  
 В. Нет (перейти к вопросу 15)  
 С. Не знаю такого лекарства
- 14. Контролируете ли Вы показатель МНО (для оценки свертывания крови) при лечении варфарином?**  
 А. Да (укажите результат последнего анализа на МНО, если помните \_\_\_\_\_)  
 В. Нет  
 С. Не знаю о таком показателе
- 15. Беспокоят ли Вас приступы стенокардии (боли за грудиной, возникающие при ходьбе, подъеме по лестнице, другой физической нагрузке, на холоде, при стрессе, проходящие в покое и/или при приеме нитроглицерина)?**  
 А. Да  
 В. Нет (перейти к вопросу 17)  
 С. Не знаю
- 16. Принимаете ли Вы препараты нитроглицерина (таблетки нитроглицерина, спреи «Нитроминт», «Изокет-спрей») при приступах стенокардии?**  
 А. Да, с положительным эффектом: боль проходит через \_\_\_\_\_ мин  
 В. Да, без эффекта  
 С. Нет  
 D. Чаще не принимаю: боль проходит самостоятельно в покое  
 E. Я не переношу препараты нитроглицерина (головная боль, резкое снижение АД)
- 17. Принимаете ли Вы препараты аспирина (Тромбо АСС, Аспирин-кардио, Кардиомагнил)?**  
 А. Да  
 В. Нет  
 С. Не знаю
- 18. Беспокоят ли Вас (возможно несколько ответов)**  
 А. одышка при физической нагрузке (в покое),  
 В. сердцебиение,  
 С. утомляемость,  
 D. отеки голеней и стоп
- 19. Перечислите все лекарственные препараты и дозы (если помните), которые Вы принимаете**  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_
- 20. Имеете ли Вы льготы на приобретение медикаментов?**  
 А. Да, получаю льготные лекарственные препараты (перейти к вопросу 22)  
 В. Да, но получаю денежную компенсацию (перейти к вопросу 21)  
 С. Да, но не пользуюсь этими льготами (перейти к вопросу 21)  
 D. Нет (перейти к вопросу 22)
- 21. Если не пользуетесь льготами, то по какой причине?**  
 А. Недостаточно эффективные препараты, входящие в льготный список  
 В. Сложности с получением препаратов по льготному списку  
 С. В список льготных медикаментов не входят рекомендованные мне лечащим врачом препараты  
 D. Нет желания ежемесячно ходить в поликлинику за льготными лекарствами  
 E. Другое \_\_\_\_\_

- 22. Готовы ли Вы изменить свой образ жизни (придерживаться определенной диеты, повысить уровень физической нагрузки, принимать лекарственные препараты в соответствии с врачебными рекомендациями) в связи с имеющимся у Вас хроническим заболеванием**
- A. На данном этапе я не собираюсь ничего менять
  - B. Я планирую изменить свой образ жизни в течение ближайшего месяца
  - C. Я планирую изменить свой образ жизни, но не в ближайшее время
  - D. Я уже изменил свой образ жизни и придерживаюсь его менее полугода
  - E. Я уже изменил свой образ жизни и придерживаюсь его более полугода
  - F. Мне не было дано никаких рекомендаций по поводу изменения образа жизни при моем заболевании
- 23. Принимаете ли Вы лекарственные препараты согласно рекомендациям Вашего лечащего врача:**
- A. Да, принимаю строго согласно рекомендациям врача
  - B. Принимаю и другие (нерекомендованные врачом) лекарственные препараты, биологически активные добавки (БАДы) по советам знакомых, теле-, радио- или газетной рекламы
  - C. Иногда забываю принять препараты
  - D. Принимаю лекарства нерегулярно, самостоятельно прекращаю прием лекарств или меняю дозу препаратов
  - E. Не принимаю лекарственных препаратов, т.к. считаю, что вред от их приема больше, чем польза или по другим причинам
  - F. Мне не назначены какие-либо лекарственные препараты
- 24. Если Вы пропускаете или полностью прекращаете прием рекомендованного Вам лекарственного препарата, каковы возможные причины этого (возможно несколько ответов)**
- A. Забываю принять препарат
  - B. Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств
  - C. Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения
  - D. Принимаю очень много разных лекарственных препаратов
  - E. У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, помногу таблеток)
  - F. Высокая стоимость рекомендованных лекарственных препаратов
  - G. Сомневаюсь в правильности назначенного мне лечения
  - H. Не хочу принимать лекарства постоянно длительно
  - I. Я очень редко пропускаю прием препаратов, практически никогда
  - J. Мне не назначали лечения лекарственными препаратами
- 25. Готовы ли Вы принимать лекарственные препараты в течение продолжительного времени**
- A. Да, если я буду знать, что прием лекарственных препаратов очень важен, например, улучшит прогноз моего заболевания и жизни
  - B. Да, только если я буду ощущать действие препарата, т.е. он улучшит качество моей жизни
  - C. Нет, надеюсь, что после улучшения самочувствия (исчезновения боли, уменьшения одышки, отеков и т.д.) и нормализации определенных показателей (уровня артериального давления, холестерина, глюкозы крови и т.д.) я могу прекратить прием препаратов.
  - D. Нет, я боюсь, что длительный прием лекарственных препаратов больше навредит моему здоровью
  - E. Я не принимаю лекарственные препараты
- 26. Забывали ли вы когда-либо принять препараты?**
- A. Да
  - B. Нет
- 27. Относите ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?**
- A. Да
  - B. Нет

**28. Пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?**

- A. Да
- B. Нет

**29. Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием?**

- A. Да
- B. Нет

**30. Какие действия могли бы способствовать, по Вашему мнению, аккуратному соблюдению Вами всех врачебных назначений (прием всех лекарств в назначенных дозах, соблюдение диеты, режима и т.д.)(возможно несколько ответов)**

- A. Подробная информация от врача для чего я принимаю каждый из препаратов
- B. Подробная информация о моем заболевании и методах его лечения
- C. Более пристальное внимание со стороны врача ко мне и моим проблемам со здоровьем
- D. Устранение недостатков в организации мед.помощи (сложная запись к врачам, длинные очереди на прием, отсутствие необходимых Вам лекарственных препаратов)
- E. Снижение цен на те лекарственные препараты, которые я принимаю
- F. Никакие, у меня нет желания длительно принимать лекарства и соблюдать другие врачебные назначения
- G. Я и так строго соблюдаю все врачебные рекомендации

## Приложение 5

### Анкета для оценки знаний по клинической фармакологии и приверженности врачей положениям клинических рекомендаций

**1. Укажите Ваш стаж (общеврачебный):**

1. 0-5 лет
2. 5-10 лет
3. 10-15 лет
4. более 15 лет

**2. Укажите Вашу специальность:**

1. терапевт
2. кардиолог
3. врач другой специальности

**3. Почему, с Вашей точки зрения, большинство пациентов с хронической ИБС не получают современной комплексной медикаментозной терапии, основанной на данных доказательной медицины:**

1. ее сложно назначать
2. врачи не верят в ее эффективность
3. врачи думают, что реваскуляризация решит все проблемы эффективнее и безопаснее
4. пациенты не склонны принимать большое количество лекарственных препаратов
5. пациенты боятся побочных действий лекарственных препаратов

**4. Как Вы думаете, может ли грамотно назначенная лекарственная терапия быть более эффективной, чем коронарная ангиопластика со стентированием, в лечении пациентов с хронической ИБС:**

1. да
2. нет
3. не знаю
4. считаю, что такую терапию нереально назначить в реальной клинической практике

**5. Для какой из перечисленных ниже групп препаратов существуют наиболее убедительные данные о влиянии на прогноз жизни пациентов с неосложненной ИБС:**

1. ингибиторы АПФ
2. бета-адреноблокаторы
3. нитраты
4. антагонисты кальция
5. антиагреганты

**6. Что такое, по Вашему мнению, агрессивная медикаментозная терапия пациентов с хронической ИБС?**

1. нитраты+антикоагулянты+бета-адреноблокаторы
2. антагонисты кальция+статины+бета-адреноблокаторы
3. антиагреганты+цитопротекторы+статины
4. антиагреганты+бета-адреноблокаторы+статины+ингибиторы АПФ

5. ингибиторы АПФ+цитопротекторы+статины
6. все ответы правильные

**7. Какие из перечисленных препаратов обладают отчетливым антиангинальным действием?**

1. дипиридамол (Курантил)
2. нитраты (Кардикет)
3. ингибиторы АПФ (Престариум)
4. препараты метаболического действия (Предуктал)
5. статины (Липримар)

**8. Укажите типичный побочный эффект дигидропиридинового антагониста кальция (Амлодипина):**

1. депрессия
2. брадикардия
3. учащение приступов стенокардии и развитие инфаркта
4. бронхоконстрикция
5. отеки голеней

**9. Пациент, перенесший инфаркт миокарда, страдает хронической сердечной недостаточностью, ФВ 30%. Какой из перечисленных препаратов в дополнение к ингибиторам АПФ предпочтительнее назначить для улучшения прогноза жизни данного пациента?**

1. метопролола сукцинат
2. ивабрадин (Кораксан)
3. метопролола тартрат
4. соталол
5. лозартан

**10. Считаете ли Вы реальным у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достигать уровень ОХ ЛНП в клинической практике 2,0 ммоль\л и ниже:**

1. да.
2. нет
3. не думаю, что достижение такого уровня реально приведет к уменьшению смертности пациентов.
4. думаю, что дозы гиполипидемических препаратов, необходимые для достижения целевых уровней, могут быть не безопасными

**11. Как Вы считаете, почему большинство пациентов высокого сердечно-сосудистого риска не получают регулярной терапии статинами:**

1. пациенты реально не представляют ценности этих препаратов.
2. пациенты боятся побочных эффектов.
3. врачи не верят в возможности этих препаратов в предупреждении сердечно-сосудистых катастроф
4. высокая стоимость этих препаратов ограничивает их применение

**12. Укажите, пожалуйста, в указанном ниже списке оригинальный препарат симва-статина:**

1. Симгал
2. Зокор
3. Тулип
4. Вазилип
5. Липримар

**13. Какое существует типичное побочное действие статинов?**

1. нет побочных действий
2. ангионевротический отек
3. печеночная недостаточность
4. миопатия

**14. Для каких групп препаратов, не обладающих прямым действием на липиды, доказано антиатеросклеротическое действие:**

1. ингибиторы АПФ
2. диуретики
3. антагонисты кальция дигидропиридинового ряда
4. антагонисты кальция недигидропиридинового ряда
5. метаболические препараты

**15. При повышении уровня АЛТ, АСТ в 1,5-2 раза от исходного на фоне приема статинов необходимо:**

1. отменить статины
2. ограничиться снижением дозы статинов
3. добавить к терапии статинами гепатопротекторы
4. заменить получаемый препарат другим препаратом статином
5. ничего не предпринимать

**16. Для контроля безопасности терапии статинами необходима оценка следующих биохимических показателей:**

1. АСТ, АЛС, ЛДГ, тропонин
2. АСТ, АЛТ, КФК, билирубин
3. АСТ, АЛТ, ГГТП
4. АСТ, АЛТ, креатинин
5. не требует контроля никаких показателей
6. контроль биохимических показателей только при наличии клинических симптомов

**17. С чего, по Вашему мнению, следует начать гиполипидемическое лечение в следующей клинической ситуации: мужчина, 55 лет, АД=160/90 мм рт.ст., ОХ=5,5ммоль/л, ЛНП=3,5ммоль/л, ТГ=2,2ммоль/л, с сопутствующим сахарным диабетом тип 2, стадия компенсации (нет признаков ИБС):**

1. изменение образа жизни
2. изменение образа жизни в течение 12 месяцев, при неэффективности решить вопрос о гиполипидемической терапии



3. изменение образа жизни в течение 6 месяцев, при неэффективности решить вопрос о гиполипидемической терапии
4. сразу начать с гиполипидемической терапии

**18. Считаете ли Вы, что в ближайшее время изменятся принципы лечения артериальной гипертензии?**

1. да
2. нет
3. не знаю

**19. Знаете ли Вы, чем отличаются дженерики от оригинального препарата?**

1. да
2. нет
3. сомневаюсь

**20. Какой целевой уровень артериального давления Вы стремитесь достичь при лечении пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2:**

1. выше 140/90 мм.рт.ст.
2. ниже 140/90 мм.рт.ст
3. ниже 130/80 мм.рт.ст
4. ниже 120/80 мм.рт.ст
5. зависит от уровня сахара в крови

**21. Назовите оригинальный препарат бисопролола:**

1. Коронал
2. Бисогамма
3. Конкор
4. Локрен
5. Беталок Зок
6. Не знаю

**22. Какая из предложенных комбинаций антигипертензивных препаратов является, по Вашему мнению, наиболее рациональной:**

1. ингибитор АПФ+бета-адреноблокатор
2. калийсберегающий диуретик+ингибитор АПФ
3. ингибитор АПФ+антагонист кальция
4. бета-адреноблокатор+препарат центрального действия
5. антагонист кальция+диуретик

**23. Какая группа антигипертензивных препаратов должна назначаться в первую очередь пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2:**

1. антагонисты кальция
2. бета-блокаторы
3. ингибиторы АПФ
4. тиазидные диуретики
5. антагонисты рецепторов ангиотензина II

**24. Лечение артериальной гипертензии бета-адреноблокаторами абсолютно противопоказано при:**

1. глаукоме
2. беременности
3. наличии сердечной недостаточности
4. замедлении атриовентрикулярной проводимости 2-3ст
5. все перечисленное верно
6. правильного ответа нет

**25. Из перечисленных бета-адреноблокаторов к кардиоселективным относятся:**

1. пропранолол
2. карведилол
3. метопролол
4. соталол
5. все перечисленные
6. правильного ответа нет

**26. Какой антигипертензивный препарат Вы сочли бы возможным назначить в данной ситуации: женщина, 30 лет, на сроке беременности 20 недель, АД=170/100 ммрт.ст., ЧСС=70уд/мин**

1. каптоприл
2. дилтиазем
3. лозартан
4. клонидин
5. нифедипин
6. Не стал(а) бы назначать ни при каких обстоятельствах

**27. С чего, по Вашему мнению, следует начать лечение в следующей клинической ситуации: мужчина 60 лет, курит, при многократном измерении АД=160/90 мм рт.ст., ОХС=6,0 ммол/л:**

1. не назначать никаких лекарств
2. начать антигипертензивную терапию одним препаратом
3. начать комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами в полных дозах
4. начать антигипертензивную комбинированную терапию в половинных дозах

**28. Приходилось ли Вам документировать побочную реакцию лекарственного препарата?**

1. да
2. нет
3. не встречался с неблагоприятными побочными реакциями

**29. При возникновении у пациента неблагоприятной побочной реакции лекарственного препарата необходимо:**

1. сделать соответствующую запись в амбулаторной карте.
2. поставить в известность руководство аптеки, в которой был приобретен лекарственный препарат.

3. поставить в известность главного врача ЛПУ.
4. самостоятельно направить извещение в региональный центр по регистрации и учету НПР, предварительно сделав соответствующую запись в амбулаторной карте пациента.

**30. Какие антигипертензивные препараты Вы предпочитаете назначать пациентам с артериальной гипертензией, перенесшим мозговой инсульт?**

1. антагонисты рецепторов ангиотензина, II
2. ингибиторы АПФ+диуретики
3. бета-адреноблокаторы
4. антагонисты кальция

**31. Какие компоненты, по Вашему мнению, влияют на риск сердечно-сосудистых осложнений?**

1. злоупотребление алкоголем+ курение+социальные факторы
2. гиперхлестеринемия+курение+возраст+артериальная гипертензия
3. АГ+ психоэмоциональные факторы+возраст
4. нет правильного ответа

**32. Определите риск сердечно-сосудистых риск осложнений у пациента: мужчина, 60 лет, курит 15 сигарет в день, АД=145/80 мм рт.ст., ОХС=5,0 ммоль/л, абдоминальное ожирение:**

1. низкий риск
2. средний риск
3. высокий риск
4. очень высокий

**33. Пациенту 65 лет, страдающему артериальной гипертензией и мерцательной аритмией (постоянная форма), по Вашему мнению, необходимо назначить:**

1. аспирин
2. дипиридамол (курантил)
3. варфарин
4. клопидогрель (Плавикс)
5. аспирин+варфарин

**34. Пациент, перенесший инфаркт миокарда 6 месяцев назад, присоединилась сердечная недостаточность III ФК, ФВ 30%. Какой ингибитор АПФ предпочтительнее назначить?**

1. эналаприл (Энап)
2. периндоприл (Престариум)
3. трандолаприл (Гоптен)
4. зофеноприл (Зокардис)
5. все ответы верные
6. не знаю

## Приложение 6

### Опросник по оценке нежелательных явлений ФТ у пациентов регистра ПРОФИЛЬ, особенностях ознакомления больных с официальными инструкциями к медицинским препаратам.

Заполняется самостоятельно пациентами регистра ПРОФИЛЬ

**1. Знаете ли Вы, что такое побочные действия лекарственных препаратов?**

Нет

Да

Затрудняюсь ответить

**2. Были ли у Вас нежелательные реакции и какой препарат вызвал данные явления?**

Нет

Да (укажите препарат) \_\_\_\_\_

Затрудняюсь ответить \_\_\_\_\_

**Пречислите симптомы:**

---

**3. Как часто Вы изучаете инструкцию к назначенному Вам препарату?**

- всегда

- изредка

- никогда

**4. Каковы Ваши действия после прочтения инструкции?**

- Доверяю рекомендациям, данным врачом

- прекращаю прием препарата

- меняю дозу

**5. Сколько лекарств вы сейчас принимаете одновременно? (выберете)**

1 2 3 и более

**6. Лекарства, вызвавшие нежелательные явления, принимались Вами строго по рекомендации врача?**

-Нет

-Да

**7. Кем были выявлены побочные действия лекарства?**

-Вы сами предположили

-выявлены Вашим врачом

-другое \_\_\_\_\_

**8. Рекомендации Вашего врача:**

-отменил препарат

-назначил дообследование

-не было необходимости никаких дополнительных действий

## Приложение 7

### Инструктаж для врача

#### при определении ведущей причины неприверженности пациентов

Варианты рекомендаций в зависимости от ответа пациента на Вопрос 3 ШП:

**Если Вы не стали принимать или прекратили прием назначенных лекарственных препаратов, назовите ведущую причину этого**

1. Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств. Отметьте для какого (каких) препарата (-ов) \_\_\_\_\_

*Пояснить пациенту необходимость приема данного препарата, как правило, невысокую частоту побочных эффектов лекарственных препаратов, необходимость при возникновении побочных эффектов сообщить о них лечащему врачу для своевременной коррекции терапии (отмены препарата, замены торгового наименования лекарственного препарата (оригинальный препарат, различные дженерики), препарата внутри класса, препарата аналогичного терапевтического действия из другого класса).*

2. Возникли побочные эффекты лекарственной терапии. Отметьте при приеме какого (каких) препарата (-ов) и какие побочные эффекты у Вас возникли  
\_\_\_\_\_

*Оценить серьезность и субъективную переносимость выявленного побочного эффекта терапии пациентом. Рассмотреть возможность оставления терапии, проинформировав пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения. При серьезных, выраженных, субъективно тяжело переносимых побочных эффектах лекарственного препарата и нежелании пациента принимать данный препарат в дальнейшем, отменить назначенный препарат. Edit.олнить замену торгового наименования лекарственного препарата (оригинальный препарат, различные дженерики), препарата внутри класса, препарата аналогичного терапевтического действия из другого класса).*

3. Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств. Отметьте для какого препарата (-ов) \_\_\_\_\_

*Проинформировать пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения, возможностях улучшить прогноз заболевания, жизни, уменьшить симптомы заболевания и повысить качество жизни пациента.*

4. Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения. Отметьте для какого (каких) препарата (-ов) \_\_\_\_\_

*Проинформировать пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения, возможностях улучшить прогноз заболевания (уменьшить риск осложнений), жизни.*

5. Принимаю очень много разных лекарственных препаратов

*Проинформировать пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения, возможностях улучшить прогноз заболевания, жизни, уменьшить симптомы заболевания и повысить качество жизни пациента. По возможности уменьшить количество назначен-*

*ных препаратов за счет фиксированных комбинаций, отмены препаратов с недоказанным действием.*

6. У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, помногу таблеток)

*Проинформировать пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения, возможностях улучшить прогноз заболевания, жизни, уменьшить симптомы заболевания и повысить качество жизни пациента. По возможности уменьшить количество назначенных препаратов за счет фиксированных комбинаций, назначения пролонгированных препаратов (уменьшение числа таблеток и кратности их приема), отмены препаратов с недоказанным действием.*

7. Высокая цена препаратов. Отметьте для какого (каких) препарата (-ов) это стало ведущей причиной прекращения или отказа от приема

*Проинформировать пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения, возможностях улучшить прогноз заболевания, жизни, уменьшить симптомы заболевания и повысить качество жизни пациента. По возможности Edit.олнить замену на дженерики, доступные по цене.*

8. Сомневаюсь в правильности назначенного мне лечения (если для какого-то конкретного (-ых) препарата (-ов), укажите:

*Проинформировать пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения, возможностях улучшить прогноз заболевания, жизни, уменьшить симптомы заболевания и повысить качество жизни пациента.*

9. Не хочу принимать лекарства постоянно длительно (если какого-то конкретного (-ых) препарата (-ов), укажите \_\_\_\_\_)

*Проинформировать пациента об основных эффектах и цели назначенного лечения, возможностях улучшить прогноз заболевания, жизни, уменьшить симптомы заболевания и повысить качество жизни пациента.*

10. Другая причина (укажите \_\_\_\_\_)

## **NB!**

*Во всех случаях следует подчеркнуть важность полного и точного соблюдения всех врачебных рекомендаций в отношении приема лекарственных препаратов для достижения максимальной эффективности назначенного лечения, его главных целей (улучшение прогноза заболевания, жизни, повышения качества жизни пациента); уменьшения риска нежелательных явлений терапии.*

## Приложение 8

### Памятка для пациента

#### с выявленной частичной ненамеренной неприверженностью

*(1 балл по Шкале приверженности)*

Уважаемый пациент! По заполненному Вами опроснику у Вас было выявлено нарушение соблюдения врачебных рекомендаций по причине забывчивости.

Принимать лекарственные препараты по рекомендованной Вашим лечащим врачом схеме очень важно: только строгое выполнение всех врачебных рекомендаций способствует достижению максимального эффекта лечения.

В данной памятке перечислены различные методы, которые способны помочь Вам избежать пропусков в приеме назначенных препаратов:

1. Совместите прием препаратов с каким-то регулярным ежедневным действием: утренний подъем или отход ко сну, время приема пищи (завтрак, обед, ужин), измерение артериального давления (АД), сахара крови, др.
2. Будильник – установите будильник на назначенный для приема препаратов час (желательно – с несколькими напоминаниями, если не будет возможности сразу после сигнала будильника принять лекарства).
3. Воспользуйтесь таблетницами, раскладывая с утра таблетки для приема в течение дня (утро; день; вечер).
4. Ведите дневник самоконтроля, в котором записывайте показатели АД, сахара крови, веса, наличия приступов стенокардии и других параметров, которые рекомендованы Вам для самостоятельного контроля врачом. Записывайте в этот дневник препараты, которые Вы приняли, и их дозы. При возникновении каких-то побочных симптомов, так же отметьте эту информацию в дневнике.
5. При наличии смартфона установите одно из приложений по напоминанию о приеме лекарств (ключевые слова при поиске в Play Market или App Store «напоминание о приеме лекарств»), например: «Напоминание и трекер таблеток» Medisafe, «Таблетка напоминания и Приверженец Лекарства» Studio Star, «Прием лекарств и напоминания» Wachanga (убедитесь, что в настройках телефона для приложения отключена функция энергосбережения). Попросите уверенных пользователей смартфона помочь скачать приложение, выполнить необходимые настройки телефона, ввести в программу необходимую информацию по лекарствам и времени их приема.
6. Попросите кого-то из родных, близких, друзей, знакомых ежедневно напоминать (звонить) Вам о времени приема лекарств при неэффективности вышеизложенных способов.

**Приложение 9**  
**Инструкция-памятка для врачей-исследователей**  
**наблюдательной программы АНТЕЙ**

**Уважаемые коллеги!**

В настоящем документе отражены основные аспекты терапии оральными антикоагулянтами (ОАК), на которые желательно обратить внимание, в том числе при беседах с пациентами-участниками наблюдательной программы «АНТЕЙ» во время их визитов в исследовательский центр.

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Фибрилляция предсердий (ФП) значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений, в том числе, мозговых инсультов и риск смерти. Для профилактики этих серьезных осложнений необходим постоянный длительный прием препаратов группы ОАК, к которым относятся варфарин и 3 новых ОАК (НОАК): дабигатран («Прадакса»), ривароксабан («Ксарелто») и апиксабан («Эликвис»).

Все участники программы – пациенты, страдающие **неклапанной ФП**. Мнения большинства научных сообществ сходятся в том, что к «клапанной ФП» относятся все случаи данной аритмии при ревматическом митральном стенозе, а также при протезированных клапанах сердца (как механических, так и биопротезах (согласно FDA, USA), хотя в отношении биопротезов мнения экспертов расходятся и в нескольких РКИ с НОАК они не являлись критериями исключения). При клапанной ФП отличается механизм образования тромбов, при котором эффективность НОАК значимо ниже, чем варфарина, а в результате системного действия НОАК снижается и безопасность их применения в таких ситуациях.

Для определения показаний к назначению ОАК всем пациентам проводят оценку риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc (шкала была разработана для применения у больных неклапанной ФП). Всем больным, набравшим 1 и более баллов по данной шкале показана терапия ОАК.



Согласно примечанию к протоколу исследования «АНТЕЙ», в том случае, если пациент уже принимает НОАК (при любом количестве баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc) на момент визита включения, эту терапию следует продолжить.

Всем пациентам, включаемым в программу «АНТЕЙ», должен быть рекомендован прием одного из НОАК (выбор конкретного препарата - на усмотрение лечащего врача).

НОАК – безопасная и эффективная альтернатива варфарину. Эти препараты значительно снижают число ишемических, геморрагических инсультов и общую смертность. Переводить пациента с терапии варфарином на НОАК следует в случаях нестабильных значений МНО, низкого показателя времени нахождения МНО в пределах целевых значений (менее 60%), при организационной или финансовой сложности регулярного контроля антикоагуляционной эффективности и безопасности варфарина.

#### **Преимущества НОАК перед варфарином:**

- Отсутствие необходимости регулярного контроля эффективности проводимого лечения (в случае приема варфарина требуется регулярный контроль МНО), а, следовательно, необходимости в регулярном посещении мед. учреждений для сдачи анализа крови.
- Отсутствие выраженной зависимости эффективности и безопасности лечения от диеты, сопутствующей терапии (меньше лекарственных взаимодействий), характерной для варфарина.
- По данным РКИ при лечении всеми НОАК меньше риск внутричерепных кровотечений, чем при терапии варфарином (механизм не известен).

В связи с этим современные клинические рекомендации (КР) в качестве начальной антикоагуляционной терапии состояний, прописанных в официальных инструкциях НОАК (профилактика венозных тромбэмболических осложнений при больших ортопедических операциях, профилактика кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП, лечение и вторичная профилактика венозных тромбозов) отдают предпочтение именно этим препаратам.

#### **Недостатки НОАК по сравнению с варфарином:**

- Дороговизна

- Нет простого, доступного антидота, как у варфарина (витамин К)
- Для врачей – отсутствие стандартизированного метода контроля эффективности и безопасности антикоагуляционной терапии (как МНО у варфарина)
- Меньший круг показаний: НОАК противопоказаны при выраженной ХПН, при «клапанной» ФП, у беременных, у детей, недостаточно изучены при антифосфолипидном синдроме, у онкобольных.

### **Рекомендованные дозы НОАК при лечении пациентов с неклапанной ФП**

Дабигатран – 150 мг 2 раза в день

Ривароксабан – 20 мг 1 раз в день

Апиксабан – 5 мг 2 раза в день

Сравнительных исследований НОАК между собой не проводилось. Необходимо обратить внимание, что дабигатран и апиксабан принимаются 2 раза в день, а ривароксабан – однократно; дабигатран противопоказан при хронической почечной недостаточности (ХПН) и клиренсом креатинина (по формуле Кокрофта-Голта) менее 30 мл/мин, для ривароксабана и апиксабана этот показатель – 15 мл/мин. Апиксабан одобрен FDA для пациентов с ХПН, в том числе, находящихся на лечении гемодиализом (основываясь на данных фармакокинетики). Для пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), из НОАК считаются более безопасными ривароксабан и апиксабан, однако после ОКС прием ривароксабана чаще вызывал тяжелые кровотечения.

### **Временное прерывание терапии НОАК**

При необходимости прервать терапию НОАК (например, при хирургических вмешательствах), очередной прием ривароксабана или апиксабана заменяется на введение низкомолекулярного гепарина (НМГ), имеющего аналогичный фармакокинетический профиль (при лечении дабигатраном НМГ начинают вводить через 12 часов после приема последней дозы препарата). Такую замену проводят за 24 часа до хирургического вмешательства при лечении ривароксабаном или апиксабаном (последним – только в случае низкого риска кровотечения, в остальных – за 48 часов). В случаях лечения дабигатраном при клиренсе креатинина (КК) более 50 мл/мин препарат заменяют на гепарин также за 1-2 дня до инвазивного вмешательства, при КК менее 50 мл/мин – за 3-5

дней. При обратном переводе с гепаринов на НОАК следует начать прием препарата НОАК вместо следующей дозы НМГ или принять НОАК вместе с последней дозой стандартного гепарина.

По данным Дрезденского регистра НОАК (2179 пациентов) (J. Beyer-Westendorf et al, European Heart Journal, 2014) подчеркивается, что до 90% инвазивных процедур, которые Edit.оляются больным, принимающим НОАК, относятся к малым вмешательствам с невысоким риском осложнений. Поэтому безопасной тактикой считается кратковременная отмена НОАК без гепаринового «моста»: в среднем за 2 дня до вмешательства и на 1 день (межквартильный размах=1-3 дня) – после вмешательства (т.е. в среднем НОАК отменяются на 3 дня). При высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, а также при больших хирургических вмешательствах рекомендуется использовать гепариновый «мост» по приведенной выше схеме.

### **Схема перевода с варфарина на НОАК**

Прием первой дозы дабигатрана или апиксабана разрешен при МНО<2,0, ривароксабана – при МНО<3,0.

### **Безопасность терапии**

Основной побочный эффект (ПЭ) терапии ОАК – кровотечения, для дабигатрана возможны желудочно-кишечные ПЭ (диспепсия).

Обратить внимание пациентов на возможность появления повышенной кровоточивости, кровотечений при лечении НОАК. В связи с этим больным следует рекомендовать особенно внимательно следить за возникновением любых случаев кровоточивости, необходимости сообщать лечащему врачу обо всех ее проявлениях, а также обо всех других нежелательных явлениях (НЯ) во время участия в программе «АНТЕЙ».

В результате лекарственных взаимодействий при лечении НОАК следует избегать назначения карбамазепина, рифампицина, фенитоина (для всех НОАК), кетоконазола, интраконазола (для ривароксабана, а для апиксабана и дабигатрана – уменьшить дозу препаратов), кларитромицина (для апиксабана), дронедарона (уменьшить дозу дабигатрана).

## Приверженность к терапии

При лечении препаратом НОАК следует акцентировать внимание пациента на строгой необходимости регулярного приема препарата из-за возможных крайне неблагоприятных осложнений при прерывании (даже кратковременном) терапии – низкая приверженность лечению НОАК и пропуск приема препарата может привести к резкому снижению («провалу») антикоагулянтного эффекта и опасности тромбоэмболического осложнения.

Оценка приверженности к терапии является основной целью исследования «АНТЕЙ». Для оценки приверженности к терапии НОАК пациенты должны САМОСТОЯТЕЛЬНО заполнить 2 анкеты (оригинальную и 8-вопросный тест Мориски-Грина) на всех визитах программы. Врачу следует проконтролировать, что пациент дал ответы на все вопросы анкеты.

Таким образом, **ОСНОВНЫМИ ПУНКТАМИ БЕСЕДЫ С ПАЦИЕНТАМИ** предлагаются следующие:

- У пациента имеются все показания для назначения терапии НОАК, которая предупреждает тяжелые осложнения ФП, прежде всего, мозговые инсульты, снижает смертность.
- Рассказать о преимуществах НОАК перед препаратом - «золотым стандартом» варфарином (см.выше)
- Подчеркнуть, что, для того чтобы терапия НОАК была эффективной и безопасной, необходимо ежедневно принимать препарат НОАК в полном соответствии с врачебной инструкцией
- Обо всех нежелательных явлениях следует обязательно сообщать лечащему врачу, особенно обращая внимания на любые проявления повышенной кровоточивости
- При назначении каких-либо лекарственных препаратов другими специалистами, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом о возможности их применения при лечении НОАК
- При любых планируемых хирургических вмешательствах или инвазивных процедурах пациенту следует сообщить об этом лечащему врачу в связи с возможной потребностью изменения схемы лечения антикоагулянтами

- Пациенту необходимо самостоятельно заполнить на визитах к врачу (2 визита) и при однократном телефонном контакте оригинальную анкету по приверженности и опросник Мориски-Грина. Врач должен проконтролировать, что анкета заполнена без пропусков.