

ЖАРКОВА ЕКАТЕРИНА ДМИТРИЕВНА

**Оценка качества лекарственной терапии и ее соответствия
современным клиническим рекомендациям у больных со
стабильно протекающей ишемической болезнью сердца по
данным амбулаторного регистра**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

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

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический
университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России,
г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

Заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы,
неотложной и поликлинической терапии, директор
Методического центра аккредитации специалистов
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет),
г. Москва,
доктор медицинских наук, профессор

Сизова Жанна Михайловна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва (ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

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

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертония
АД	— артериальное давление
АРА	— антагонисты рецепторов ангиотензина
ББ	— бета - блокаторы
ИАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
КЖ	— качество жизни
КР	— клинические рекомендации
ЛП	— лекарственные препараты
НОАК	— новые оральные антикоагулянты
ОИМ	— острый инфаркт миокарда
ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
СН	— стенокардия напряжения
СС	— стабильность стенокардии
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»	— Федеральное государственное бюджетное учреждение Минздрава России «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФП	— фибрилляция предсердий
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧКВ	— чрескожное коронарное вмешательство
COVID-19	— COronaVIrus Disease 2019
ESC	— ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease
SAQ	— Сизтловский опросник качества жизни

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. ИБС остается главной причиной смерти населения, причем, большая часть больных умирает в фазу стабильного течения [Российский статистический ежегодник, 2021]. Многочисленными исследованиями доказано, что прогноз стабильной ИБС может быть улучшен, в первую очередь, за счет медикаментозной терапии. Для улучшения прогноза заболевания и КЖ пациентов со стабильной ИБС КР определен алгоритм лечения, включающий как терапевтические методы лечения, так и хирургические. Современные КР дают практикующему врачу возможность в полной мере использовать данные доказательной медицины и назначить больному терапию, обеспечивающую максимальное снижение рисков осложнений заболевания и улучшение клинического состояния. Для целого ряда показателей рекомендуются так называемые «целевые значения», достижение которых обеспечивает улучшение прогноза заболевания. В первую очередь к ним относятся: уровень ХС ЛНП, АД, а для больного с сопутствующим сахарным диабетом – уровень гликозилированного гемоглобина. Основные алгоритмы лечения стабильной ИБС определены в КР, которые выпускаются крупными медицинскими сообществами. Клиническая практика, однако, демонстрирует, что реально назначаемая терапия и ее клиническая эффективность у больных стабильной ИБС, как правило, весьма далеки от современных КР [Толпыгина С.Н. и соавт, 2014]. Причины этого многочисленны. Среди главных можно выделить недостаточную приверженность врачей к соблюдению КР, а также плохую приверженность больных к назначенной врачом терапии. Исследования, изучающие одновременно приверженность врачей к соблюдению КР и приверженность больных к назначенному лечению немногочисленны, еще меньше исследований, в которых делаются попытки воздействовать на обе эти причины неудовлетворительного качества терапии.

Цель исследования — оценить качество терапии у пациентов со стабильно протекающей ИБС, наблюдающихся в системе практического здравоохранения и скорректировать терапию в соответствии с действующими КР.

Задачи исследования

1. В рамках регистра ПРОФИЛЬ оценить исходную терапию у больных стабильной ИБС и скорректировать ее в соответствии с современными КР

2. Оценить через 3 мес. наблюдения частоту приема ЛП с доказанным действием на прогноз и достижение целевых значений уровня ХС ЛНП, АД.
3. Определить стабильность достигнутого эффекта коррекции терапии через 12 мес. наблюдения
4. Оценить динамику приверженности больных к лекарственной терапии в течение года наблюдения
5. Изучить динамику приверженности к постоянно принимаемой терапии у больных стабильной ИБС в условиях самоизоляции во время пандемии COVID-19
6. Оценить КЖ пациентов исходно и через 12 мес. наблюдения после коррекции терапии

Научная новизна. Впервые проведено исследование по одновременной оценке приверженности врачей к соблюдению КР и приверженности больных стабильно протекающей ИБС к назначенной терапии.

Продемонстрирована возможность улучшения качества терапии через 3 мес. после ее коррекции, а также относительную стабильность достигнутого эффекта на протяжении 12 мес.

Впервые проведена оценка приверженности больных стабильной ИБС к назначенному лечению в период самоизоляции при пандемии COVID-19, определены барьеры приверженности к лечению.

Теоретическая и практическая значимость. Продемонстрировано реальное качество получаемой больными стабильной ИБС терапии и неполное ее соответствие КР, показана возможность улучшения качества этой терапии.

Продемонстрировано улучшение качества жизни в процессе годичного наблюдения. Показано, что у приверженных пациентов выше шанс достичь целевой уровень ХС ЛНП, чем у не приверженных больных.

Показано снижение качества проводимого лечения во время самоизоляции при пандемии COVID-19 за счет ухудшения приверженности пациентов к лечению.

Методология и методы исследования. В работу включены пациенты из базы регистра ПРОФИЛЬ. В работе изучен «портрет» пациента со стабильной ИБС в рамках амбулаторного регистра. Исследовано исходное качество получаемой пациентами со стабильной ИБС терапии, а также возможность ее коррекции, и приверженность больных к соблюдению врачебных рекомендаций, динамика КЖ пациентов с клиникой стенокардии напряжения в процессе наблюдения. Для получения информации

использованы опросники, клинико-инструментальные и аналитические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Исходная терапия пациентов со стабильной ИБС, наблюдающихся в системе практического здравоохранения, не в полной мере соответствует клиническим рекомендациям.

2. После консультации в специализированном медицинском центре качество терапии ИБС и ее соответствие КР может быть улучшено за счет назначения ЛП с доказанным положительным влиянием на прогноз ИБС и приверженности пациентов к назначенной терапии.

3. Частота достижения целевых значений ХС ЛНП в конце исследования оказалась выше у приверженных пациентов.

4. У пациентов со стабильной ИБС в период самоизоляции при пандемии COVID-19 выявлено ухудшение приверженности к ранее назначенным препаратам за счет увеличения числа больных, прекративших прием нескольких или всех назначенных ЛП.

5. КЖ пациентов может быть улучшено за улучшения приверженности врачей к соблюдению КР и пациентов к назначенному лечению.

Внедрение. Результаты, проведенного исследования включены в практическую и научную работу отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 6 октября 2022 года (протокол № 56/1).

Результаты исследования и основные положения диссертации были также доложены на научном форуме: круглый стол в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (г. Москва, 2018г., 2019г., 2020г., 2022г.)

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 4 статьи в медицинских научных журналах, входящих в перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus, и 4 тезисов.

Личный вклад автора заключался в отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и исключения; сборе и анализе клинико-anamnestических данных; составление базы данных для статистической обработки материала; анализе и

интерпретации полученных статистических данных; подготовке публикаций и докладов по теме диссертации

Структура и объем диссертации. Диссертация представлена на 103 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и библиографического указателя, состоящего из 159 публикаций, 46 отечественных и 113 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 9 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа является составной частью амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ, проводившегося на базе специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра. В исследование включались больные очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений с верифицированной ИБС, впервые обратившиеся или не наблюдавшиеся в специализированном кардиологическом подразделении более 3-х лет; период набора пациентов - с 01 декабря 2017 г. по 31 декабря 2019г. Критериями наличия ИБС считали: Положительный результат теста с физической нагрузкой (в соответствии с критериями ACC/AHA Guideline Update for Exercise Testing (2002 г.) с наличием диагностически значимой динамики сегмента ST-T в нескольких отведениях или стресс-эхокардиографии [Sicari R. et al., 2008] в сочетании с одним из следующих критериев: доказанной ишемией при скинтиграфии миокарда; данными коронарографии (наличие стеноза $\geq 70\%$ по крайней мере в одной основной коронарной артерии); перенесенными операциями по реваскуляризации миокарда — ЧКВ, аортокоронарное шунтирование; с ранее перенесенным ОИМ в анамнезе. В исследование не включали пациентов, недавно (≤ 30 дней) перенесших острый коронарный синдром и/или ОНМК, и пациентов, отказавшихся соблюдать график визитов или подписать форму информированного согласия. Дизайн исследования – проспективное когортное исследование.

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Каждый пациент подписывал письменное информированное согласие на обработку персональных данных и участие в научном исследовании. Исследование зарегистрировано под названием TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients (ALIGN) на сайте www.clinicaltrials.gov (ALIGN Trial Identifier: NCT04162561).

В течение года было проведено 3 визита. Первое посещение (V0) – это визит включения в настоящее исследование и получение согласия пациента на участие в исследовании. Во время визита оценивались клинико-anamнестические показатели, лекарственная терапия и ее эффективность (достижение целевых показателей АД, липидного спектра – общего холестерина, ХС ЛНП, показатели КЖ и исходная приверженность пациентов к терапии. На этом этапе исследования проводилась коррекция терапии - назначение антитромбоцитарной терапии, гиполипидемической, антигипертензивной и антиангинальной терапии (если препараты не были назначены ранее) в соответствии с КР, действовавшими в момент проведения исследования [ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease, 2013]. Второй визит (V1) проведен через 3 мес. после первого визита (V0) для оценки клинической эффективности терапии (достижение «целевых» клинико-лабораторных показателей), при необходимости вновь проводилась коррекция терапии. Третий визит (V2) выполнен через 1 год после визита V0. Оценивалось достижение целевых показателей АД и уровня ХС ЛНП, показатели КЖ и приверженность пациентов к лечению, возникшие осложнения и текущее лечение (рисунок 1) Кроме того, у больных, закончивших исследование к моменту начала пандемии, во время периода самоизоляции при пандемии COVID-19 был проведен телефонный опрос о приверженности к ранее назначенному лечению, выявлены причины нарушения или отмены назначенного лечения (таблица 1). За время наблюдения с 3 по 12 мес. запланированных активных визитов в центр не было, однако больные могли самостоятельно обращаться в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра или к врачу по месту жительства.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Таблица 1 — Схема исследования

Показатель	V0	V1	V2	Телефонный контакт в период самоизоляции 2020г
Оценка качества терапии	+	+	+	+
Оценка качества жизни SAQ	+		+	
Оценка уровня АД, ХС ЛНП	+	+	+	
Клинические конечные точки	+	+	+	
Оценка приверженности лечению	+		+	+

Для оценки приверженности лечению применена Шкала приверженности российского Национального общества доказательной фармакотерапии, модифицированная для пациентов с ИБС (оцениваются ответы пациентов с ИБС на вопросы о приеме назначенных препаратов по рекомендации врача) [Марцевич С.Ю. и соавт., 2019]. Минимальное значение в шкале равно 0, максимальное – 4 балла. Согласно шкале, также были выделены две группы: абсолютно приверженными считали пациентов, полностью соблюдавших врачебные рекомендации; пациенты, нарушающие режим приема или изменяющие суточную дозу ЛП без рекомендации лечащего врача и прекращающие прием ЛП были объединены в подгруппу неприверженных. Назначенная пациенту терапия оценивалась по ее соответствию Европейским КР по лечению стабильной ИБС [ESC, 2013] и рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [ВНОК, 2008]. Дозы назначаемых препаратов были разделены на три категории: высокая доза – максимально разрешенная терапевтическая доза препарата, средняя доза – 1/2 от максимально разрешенной дозы и низкая доза – 1/4 от максимально разрешенной терапевтической дозы.

В течение всего исследования регистрировались следующие компоненты комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, ОИМ, ОНМК, незапланированная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, выполнение процедур по реваскуляризации миокарда.

Для оценки КЖ использовался Сиэтловский опросник КЖ (SAQ). Опросник заполнялся пациентами при первичном обращении (до коррекции терапии лечащим врачом кардиологического центра) и при обращении через 1 год наблюдения. По результатам заполнения пациентами анкеты были оценены 5 показателей: ограничение

физических нагрузок, частота приступов стенокардии, стабильность стенокардии, отношение к болезни, удовлетворенность лечением. КЖ измеряли в процентах, при этом 100% соответствует хорошему КЖ, а 0% — плохому. Согласно критериям, значимыми считаются изменения любого из показателей SAQ на ≥ 10 пунктов (%).

Ограничение физических нагрузок и частота приступов стенокардии считались минимально выраженными при значениях 75-100%; небольшими 50-74%, умеренно выраженными при значениях 25-49%, выраженными при значении 0-24%. Стабильность стенокардии оценивалась по наличию динамики приступов стенокардии у конкретного больного. Отношение к болезни определялось как отличное при результате 75-100% и как хорошее при 0-74%. Результаты по шкале «удовлетворенность лечением» распределялись следующим образом: полностью удовлетворен — 74-100%; в основном удовлетворен — 50-74%; несколько удовлетворен -0-49%.

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений (M) и среднеквадратичных отклонений (SD), а также в виде процентных долей (%). При распределении отличном от нормального количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%]. Для сравнения количественных данных использовались критерий Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Для аналитической статистики качественных показателей применялись критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (для таблиц 2×2), z-критерий для сравнения пропорций. С помощью таблиц сопряженности 2x2 определялось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период с декабря 2017 г. по декабрь 2019 г. в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра обратились 389 человек с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диагноз стабильной ИБС установлен и соответствовал критериям включения у 135 пациентов.

В группу наблюдаемых пациентов в соответствии с критериями включения исследования вошли 73 человека, из них 57 мужчин и 16 женщин (таблица 2). Средний возраст обследованных мужчин составил 68,7 лет±9,0 лет, женщин – 67,5±8,1 лет.

Наличие ИБС было подтверждено данными коронароангиографии у 56 (76,7%) больных, у 21(28,8%) – результатами проведенной пробы с физической нагрузкой, подтверждающей наличие ишемии миокарда. 71,2% пациентов имели высшее образование. Более половины пациентов в представленной группе ранее наблюдались в центре, но не посещали его более 3 лет.

Таблица 2 — Клинико-социальная характеристика пациентов со стабильной ИБС, n=73

Клинико-социальная характеристика пациентов	Количество пациентов, n (%)	
	Пол	мужчины
	женщины	16 (22)
Возраст, лет, M±SD	мужчины	68,7±9,0
	женщины	67,5±8,1
Высшее образование	52 (71,2)	
Постинфарктный кардиосклероз	35 (47,9)	
Стенокардия напряжения	44 (60,3)	
Гипертоническая болезнь	65 (89,0)	
Фибрилляция предсердий в анамнезе	12 (16,4)	
Хроническая сердечная недостаточность	30 (41,1)	
Сахарный диабет	16 (21,9)	
ОНМК	5 (6,8)	
Неопластический процесс	2 (2,7)	
Реваскуляризация в анамнезе:	50 (68,4)	
Чрескожное коронарное вмешательство	39 (53,4)	
Аорто-коронарное шунтирование	11 (15,0)	

Результаты, полученные при первичном обращении пациентов (визит V0)

Гиполипидемические препараты при первичном обращении принимали 54 (73,9%) больных, однако только у 21 (28,7%) пациента были достигнуты целевые значения показателей ХС ЛНП (ниже 1,8 ммоль/л). Во время первичного обращения (визит V0) больным давались рекомендации по коррекции терапии врачами научного центра.

При первичном обращении ИАПФ принимали 35(47,9%) пациентов, при этом преимущественно назначался эналаприл в высоких и средних дозах; 15 (20,5%)

пациентов принимали АРА, чаще был назначен валсартан, но в низких дозах; 47 (64,3%) пациентов принимали ББ, чаще использованы в терапии бисопролол и метопролол в средних дозах. Другие антиангинальные препараты назначались редко: дилтиазем – одному пациенту в связи с непереносимостью ББ, ивабрадин – двум пациентам в средней дозе. Антиагреганты на визите V0 принимали 61 (83,5%) человек, из них двойную антиагрегантную терапию после перенесенного острого коронарного синдрома и ЧКВ получали 19 (26%) человек. Из 12 пациентов с ФП принимали НОАК 10 (83,3%) человек, в этой подгруппе пациентов никому не был назначен варфарин. При первичном обращении 19 (26%) пациентам к лечению были добавлены статины, 10 (13,7%) пациентам была назначена комбинированная гиполипидемическая терапия – добавлен фенофибрат 2 (2,7%) пациентам и 8 (10,9%) пациентам – эзетимиб, 10 (13,7%) пациентам добавлены антиагреганты, 16 (22%) пациентам – АРА/ИАПФ, 16 (22%) пациентам – ББ.

В таблице 3 представлены исходные показатели липидного спектра.

Таблица 3 – Показатели липидного спектра в исследуемой группе больных во время визита V0, n=73

Показатели липидного спектра	Значение
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [2,64;8,71]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,35 [0,72;6,44]

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25;75]

Результаты, полученные при повторном визите через 3 мес. наблюдения (визит V1)

Во время второго визита (V1) вновь проводилась оценка соответствия терапии КР, а также частоты достижения целевых уровней АД ($\leq 140/90$ мм рт.ст.) и ХС ЛНП. Были обследованы 64 (54 мужчины и 11 женщин) из 73 пациентов, включенных в исследование. Отозвали свое согласие на участие в исследовании после первичного обращения (визит V0) 9 (12,3%) пациентов. Отдельно проводился анализ фармакотерапии у пациентов с наличием стабильной стенокардией (n=41), а также в подгруппах больных с сочетаниями ИБС и артериальной гипертензии (АГ; n=57). У 10(15,6%) из 64 пациентов оценка липидного профиля, а также коррекция гиполипидемической терапии не были проведены в связи с невозможностью определить показатели холестерина в поликлинике по месту жительства. Во время визита V1 по сравнению с V0 отмечено значимое увеличение частоты приема гиполипидемических препаратов на момент второго обращения ($p < 0,001$) (таблица 4).

Таблица 4 — Динамика приема лекарственных препаратов у пациентов с ИБС после коррекции терапии при первичном обращении (визит V0 vs V1).

Препараты	V0 (Первичное обращение), n=73	V1 (3 мес. наблюдения) n=64		P	
		Назначения врача	Выполнение рекомендаций пациентами		
n (%)					
Антиагреганты	63 (86,3)	63 (98,6)	63 (98,4)	> 0,1	
ББ	48 (65,7)	56 (87,5)	52 (81,0)	0,002	
Статины	54 (74,6)	64 (100)	62 (96,8)	<0,001	
Эзетимиб	0 (0)	9 (14%)	8 (12,5)	> 0,1	
Фенофибрат	0 (0)	2 (1,3)	2 (1,3)	> 0,1	
ИАПФ	35 (47,9)	37 (57,8)	36 (56,0)	0,06	0,001
АРА	15 (20,5)	20 (31,3)	19 (29,6)	0,07	
Нитраты	9 (12,3)	11 (17,0)	9 (14,0)	> 0,1	
Антагонисты кальция дигидро-пиридиновые	17 (23,3)	21 (33,0)	21 (33,0)	> 0,1	
Антикоагулянты (n=12 пациентов с ФП)*	10 (83,3)	12 (100)	11 (91,6)	> 0,1	

Примечание: * проценты рассчитаны для пациентов с ФП

На визите V1 статины принимали 62 (96,8%) пациентов, преимущественно использовался аторвастатин и розувастатин в низких и средних дозах, увеличилось количество пациентов, принимающих высокую дозу статинов. Комбинированную гиполипидемическую терапию получали – 10 (15,6%) больных. Следует отметить, что не все больные были привержены к сделанным врачами изменениям терапии во время визита V0. Во время визита V1 ИАПФ принимали 36 (56%) пациентов преимущественно в средних и высоких дозах. Треть пациентов принимали АРА, чаще использовался валсартан и лозартан в низких дозах (14 (22%) больных).

При анализе полученных результатов оказалось, что во время второго визита удалось добиться значимого увеличения частоты приема пациентами ББ (p=0,002). Более половины пациентов, пришедших на повторный визит, принимали бисопролол в средних и низких дозах — 34 (53%), реже использовался метопролол, преимущественно

в низких дозах — 9 (14%), карведилол — 4 (6%) и соталол — 2 (3%) пациентов с ФП в анамнезе. Во время визита V1 сохранялась высокая приверженность к приему антиагрегантов — 63 (98,4%) пациентов. Всем пациентам при наличии стабильной ИБС и ФП в анамнезе были назначены прямые пероральные антикоагулянты, однако 1 пациент не принимал антикоагулянтную терапию в связи с онкологическим заболеванием и высоким риском кровотечения. Во время визита V1 (рисунок 2) значительно увеличилась частота достижения целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л) по сравнению с визитом V0 ($p=0,004$).

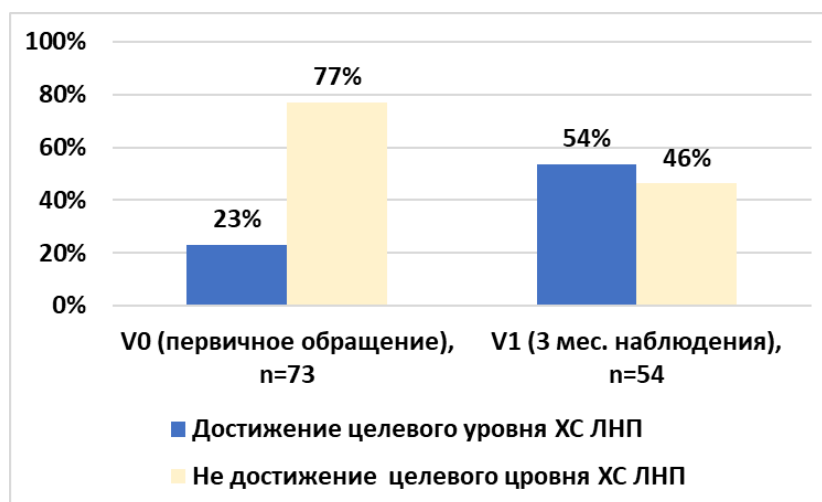


Рисунок 2 — Достижение целевого уровня ХС ЛНП при первичном обращении и во время визита через 3 мес.

Во время визита V1 у больных с АГ выявлено значимое увеличение частоты достижения целевого уровня АД ($p < 0,001$) после коррекции терапии (рисунок 3).

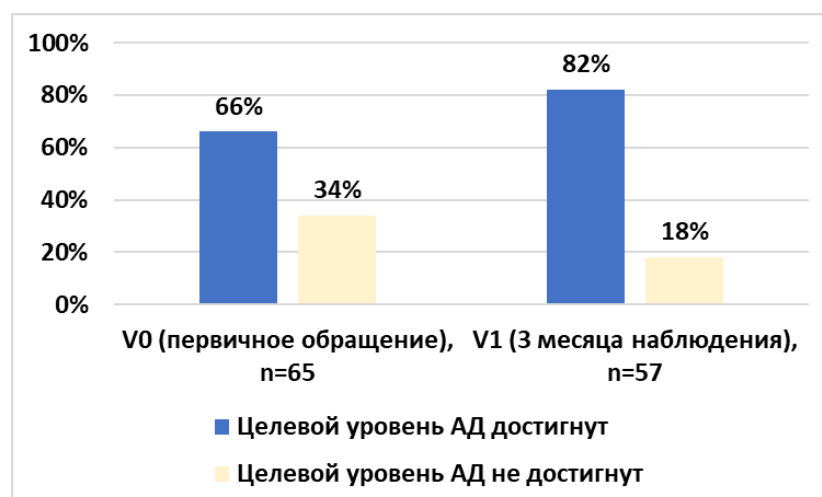


Рисунок 3 — Достижение целевого уровня АД у пациентов с сопутствующей АГ до (V0) и после (V1) коррекции терапии

На рисунке 4 показана доля больных ИБС, получавших согласно КР все 4 необходимые группы препаратов (статины, антиагреганты, ББ, ИАПФ/АРА) при первичном обращении и через 3 мес. наблюдения. Видно, что после коррекции терапии число таких больных значительно возросло ($p=0,001$).

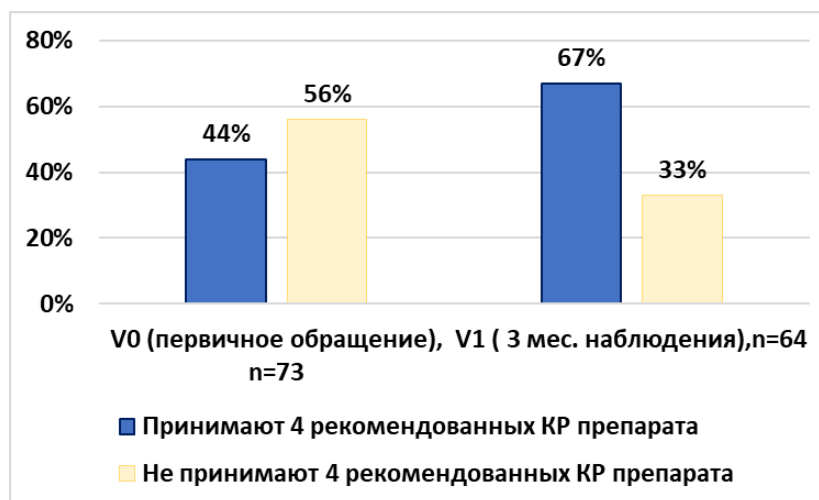


Рисунок 4 — Прием пациентами с хронической ИБС 4 рекомендованных КР групп препаратов при первичном обращении и через 3 мес. наблюдения (статины, ББ, антитромботические препараты, ИАПФ/АРА)

Результаты, полученные через 9 мес. после повторной коррекции терапии (12 мес. наблюдения, визит V2)

Во время третьего визита (V2) через 12 мес. после первичного обращения были обследованы 57 пациентов (47 мужчин, 10 женщин). Отозвали свое согласие на участие в исследовании после повторного обращения (V1) 5 пациентов.

Всего 14 (19,2%) пациентов прекратили участие в исследовании (не явились на плановые визиты), отклик составил 80,8%, при этом 1 пациент умер по причине онкологии, 1 пациент умер по причине ССЗ. Жизненный статус всех пациентов известен на момент окончания исследования.

Количество пациентов, принимающих все 4 препарата (65,6%) в соответствии с КР, практически не изменилось к визиту V2 (54,4%) (рисунок 5).

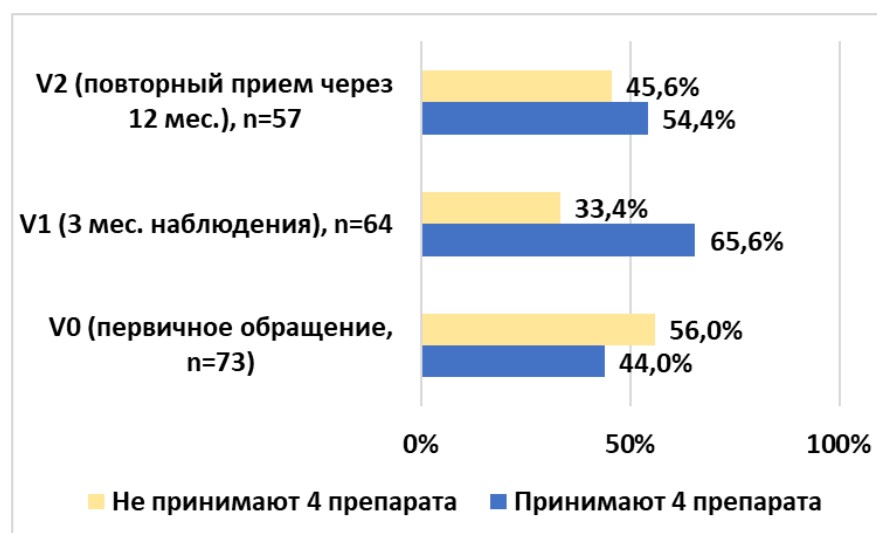


Рисунок 5 — Прием пациентами со стабильной ИБС препаратов 4 основных классов (статины, ББ, антитромботические препараты, ИАПФ/АРА)

Во время визита V2 (через год наблюдения) отмечается некоторое снижение частоты приема ЛП по сравнению с визитом повторной коррекции терапии V1, однако оно было статистически недостоверным (таблица 5).

Таблица 5 — Прием лекарственных препаратов пациентами с ИБС (визиты V0, V1, V2)

Препараты	V0 (Первичное обращение) n=73	Повторный прием через 3 мес.(V1), n=64	Повторный прием через 12 мес. (V2), n=57	p V1-V2
n (%)				
Антиагреганты	63 (86,3)	63 (98,4)	54 (94,7)	0,1
ББ	48 (65,7)	52 (81)	47 (82,4)	0,7
Статины	54 (74,6)	62 (97)	55 (96,4)	1,0
Эзетимиб	0 (0)	8 (12,5)	6 (10,5)	1,0
Фенофибрат	0 (0)	2 (3,1)	2 (3,5)	1,0
ИАПФ	35 (47,9)	36 (56,0)	28 (49,0)	0,2
АРА	15 (20,5)	19 (29,6)	16 (28,0)	1,0
Нитраты	9 (12,3)	9 (14,0)	8 (14,0)	1,0
Антагонисты кальция дигидропири- диновые	17 (23,3)	21 (33,0)	16 (28,0)	0,5
НОАК (n=12 пациентов с ФП)*	10 (83,3)	11 (91,6)	12 (100)	1,0

Примечание: * - проценты рассчитаны для пациентов с ФП.

Отмеченное во время второго визита (V1) статистически значимое снижение АД сохранялось на визите V2 (рисунок 6). Ме систолического АД при первичном обращении составила 130 [120;140] мм рт. ст., диастолического — 80 [70;85] мм рт. ст., при повторном визите в центр через 3 мес. после коррекции Ме систолического АД — 128 [118;134] мм рт. ст., диастолического 80 [70;80] мм рт. ст., при повторном обращении через 12 мес. Ме систолического АД составила 120 [115;134] мм рт. ст., диастолического — 80 [70;80] мм рт. ст.

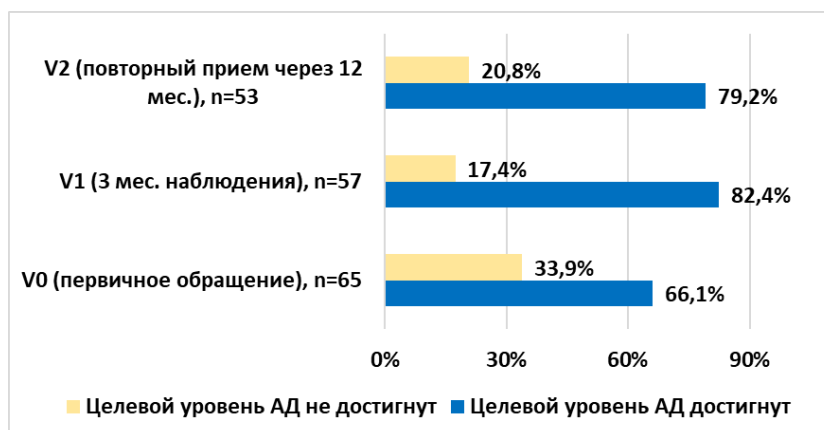


Рисунок 6 — Достижение целевого уровня АД на всех этапах исследования у пациентов с сопутствующей АГ

Результаты, касающиеся достижения целевого уровня ХС ЛНП во время визита V1, сохранялись и во время V2 (рисунок 7).

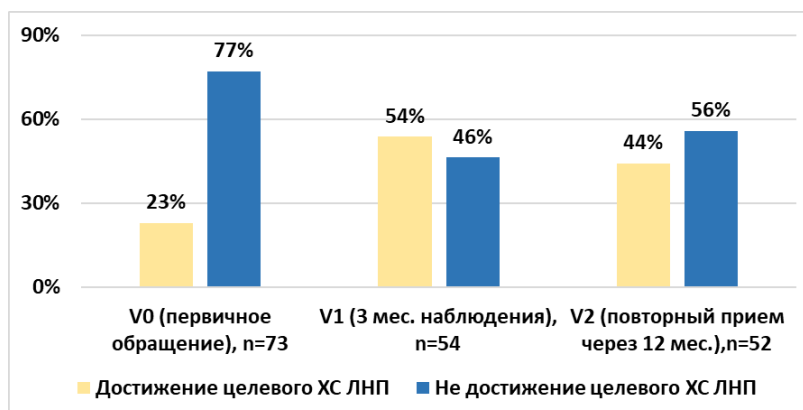


Рисунок 7 — Достижение целевого уровня ХС ЛНП во время визитов V0, V1, V2

Примечание: Не предоставили результаты анализов о показателях липидного профиля 5 (9,6%) человек.

При оценке полученных результатов Шкалы приверженности НОДФ во время визита V2 отмечалось некоторое улучшение общей приверженности пациентов к

лечению по сравнению с визитом первичного обращения, но статистически недостоверное ($p = 0,2$) (рисунок 8).

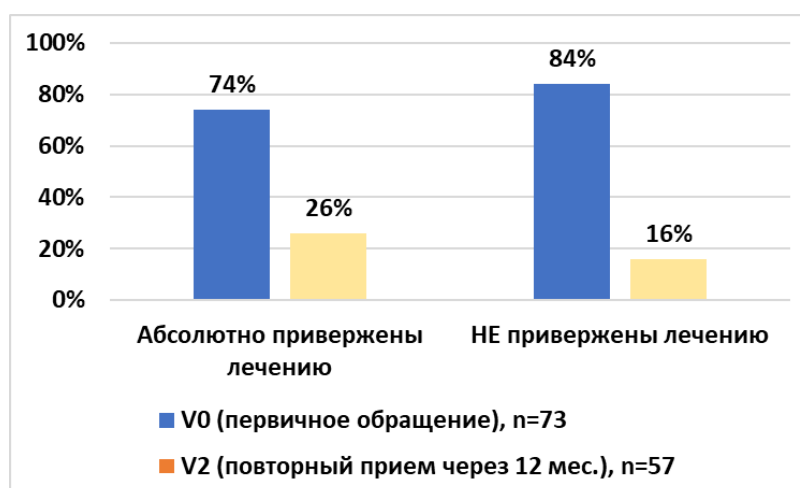


Рисунок 8 — Динамика общей приверженности к лечению у пациентов при первичном обращении и через год наблюдения

У абсолютно приверженных пациентов шанс достичь целевого уровня ХС ЛНП был на 30% выше, чем у неприверженных больных: ОШ=1,32 95% ДИ (1,04-1,68), ($p=0,03$) (таблица 6). Основными причинами неприверженности пациентов к терапии чаще были необходимость приема большого количества групп препаратов (31,6%), боязнь побочных эффектов (26,3%), реже — забывчивость, высокая стоимость препаратов, отсутствие ощутимого эффекта.

Таблица 6 — Достижение целевого уровня ХС ЛНП в зависимости от приверженности к терапии

Показатель	Абсолютно приверженные лечению, n	Не приверженные лечению, n	p
Достигли целевого ХС ЛНП	22	1	0,03*
Не достигли целевого ХС ЛНП	21	8	

По результатам исследования отмечается статистически значимое снижение Ме значения уровня ХС ЛНП после первичной коррекции, а также при сравнении данных первичного визита и визита через 12 мес. наблюдения (таблица 7)

Таблица 7 – Уровень ХС ЛНП у пациентов на протяжении всего периода наблюдения

Показатель	ХС ЛНП, ммоль/л	p V0-V1,V0-V2
Визит V0 (первичное обращение), n=73	2,4 [1,8-3.2]	
Визит V1 (повторное обращение через 3 мес.), n=56	1,8 [1,62-2,5]	<0,007
Визит V2 (повторное обращение через 12 мес.), n=49	1,88 [1,49-2,5]	

Примечание. Данные представлены в виде Me [25; 75]

КЖ пациентов со стабильной ИБС при первичном обращении и через 1 год наблюдения

При оценке показателей КЖ в исследовании отмечается статистически значимое улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение выраженности и частоты приступов стенокардии напряжения в динамике через год наблюдения ($p < 0,05$) (таблица 8).

При сравнении показателей КЖ, определенных с помощью SAQ, значимых различий между приверженными и неприверженными к лечению пациентами, а также у пациентов достигших целевых значений ХС ЛНП и АД отмечено не было.

Таблица 8 – Показатели КЖ во время первого визита (V0) и через год наблюдения.

Параметр	Первичное обращение (V0), n=44	Повторный визит через 12 мес. (V2), n=36	p
n (%)			
Ограничение физической нагрузки, %	67,7 [53,3;74,9]	68,8 [54,4;82,2]	0,003
Частота приступов стенокардии, %	87,5 [50;100]	100 [75;125]	0,003
Стабильность стенокардии, %	90 [80;100]	100 [80;100]	0,045
Удовлетворенность лечением, %	88,7 [82,5;95]	90 [85;95]	0,5
Отношение к болезни, %	66,6 [50;83,3]	75 [60,3;91,6]	0,07

Примечание. Данные представлены в виде Me [25; 75]

Результаты, полученные во время пандемии COVID – 19 в период самоизоляции

Во время самоизоляции при пандемии COVID-19 выявлено ухудшение общей приверженности больных к фармакотерапии: доля приверженных пациентов сократилась на треть (с 87% до 54%) за счет роста количества неприверженных больных, прекративших во время самоизоляции прием нескольких или всех рекомендованных ЛП ($p=0,024$).

Наиболее выраженная отрицательная динамика отмечалась в приверженности к антиагрегантам ($p=0,047$) и статинам ($p=0,055$) (таблица 9)

Таблица – 9 Динамика приема препаратов у пациентов через год наблюдения и во время самоизоляции при пандемии COVID -19, $n=39$

Группы препаратов	Частота приема во время визита V2 исследования, n, (%)	Частота приема в период самоизоляции, n, (%)	p
Антиагреганты	37 (94,8)	30 (77)	0,047
Статины	39 (100)	34 (87,2)	0,055
ББ	34 (87,2)	32 (82)	0,5
ИАПФ	26 (66,7)	26 (66,7)	1,0
АРА	9 (23,0)	9 (23,0)	1,0
Антагонисты кальция дигидропиридиновые	12 (30,8)	12 (30,8)	1,0
Антикоагулянты	8 (20,5)	7 (18,0)	1,0

При использовании дихотомической градации результатов шкалы приверженности НОДФ было продемонстрировано, что в период самоизоляции шанс пациентов быть неприверженными к рекомендованному лекарственному лечению возрастает почти шестикратно: ОШ=5,8; 95% ДИ (1,9; 18,0), $p=0,002$ (рисунок 9)

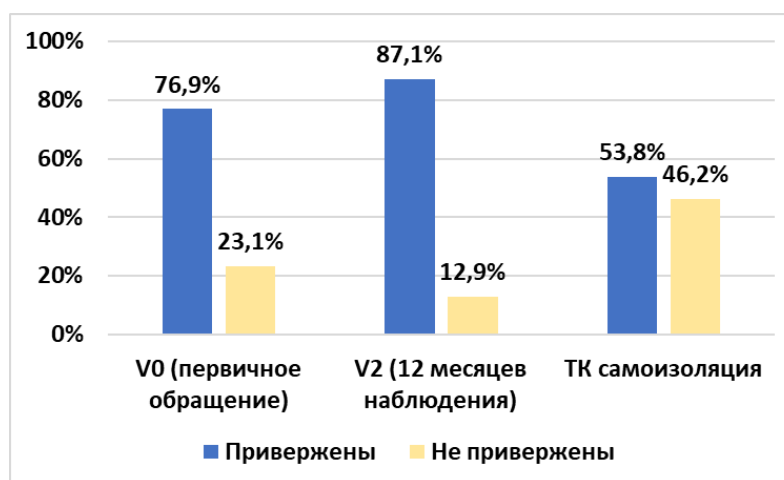


Рисунок 9 — Динамика приверженности к терапии до и во время периода самоизоляции при пандемии COVID-19, n=39

Отдаленные исходы

Через 12 мес. наблюдения отклик составил 80,8%, 14 пациентов отозвали согласие на участие в исследовании по разным причинам, однако был известен их жизненный статус на момент окончания исследования.

Зарегистрированные за 12 мес. наблюдения исходы представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Исходы пациентов в течение 12 мес. наблюдения

Исходы	Пациенты (n)
Сердечно-сосудистая смерть	1
Коронароангиография со стентированием	4
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности	1
Пароксизм ФП	4
ОНМК	1
Ухудшение течение ИБС без ЧКВ	1

Анализ показал отсутствие влияния факторов приверженности к лечению, частоты приема 4 групп ЛП, тяжести течения ИБС на возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ВЫВОДЫ

1. Исходная терапия у больных со стабильной ишемической болезнью сердца не полностью соответствует клиническим рекомендациям: только 44% пациентов принимают лекарственные препараты 4 групп с доказанным влиянием на прогноз; целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности достигаются у 23%

пациентов, а целевые значения артериального давления — у 66,1% пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью.

2. Коррекция лекарственной терапии и повышение приверженности к ней способствуют увеличению частоты приема лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз через 3 месяца ($p=0,001$). Шанс достичь целевого значения холестерина липопротеинов низкой плотности у приверженных пациентов выше на 30% (отношение шансов=1,32 95% доверительный интервал (1,04-1,68) ($p=0,03$).

3. Через 3 месяца наблюдения отмечается статистически значимое увеличение частоты достижения целевого уровня артериального давления у пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией: с 66,1% до 82,4% ($p<0,004$) и холестерина липопротеинов низкой плотности у всех пациентов: с 23% до 54% ($p=0,004$).

4. Через 9 месяцев после первичной оценки данных коррекции (12 месяцев наблюдения) достигнутый результат в отношении соответствия терапии клиническим рекомендациям в целом сохраняется.

5. У включенных в исследование пациентов отмечается увеличение приверженности к терапии через 12 месяцев наблюдения с 74 до 84%.

6. Отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов по результатам Сизтлского опросника за счет увеличения переносимости физических нагрузок ($p=0,003$) и уменьшения частоты приступов стенокардии ($p=0,003$) через 12 месяцев наблюдения.

7. В период самоизоляции выявлено ухудшение общей приверженности больных к терапии: доля приверженных пациентов сократилась на треть (с 87% до 54%) ($p=0,024$); отмечено снижение приверженности к дезагрегантам ($p=0,047$) и статинам ($p=0,055$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется регулярная оценка соответствия терапии пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца клиническим рекомендациям, при необходимости — коррекция по следующим критериям качества: частота назначения и использования 4 групп препаратов с доказанным влиянием на прогноз (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, статины, антитромботические средства) и достижение целевых значений артериального давления у пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией и

холестерина липопротеинов низкой плотности у всех пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

2. Оценка приверженности пациента со стабильной ишемической болезнью сердца к соблюдению врачебных рекомендаций с помощью опросника Национального общества доказательной фармакотерапии позволяет выявить барьеры приверженности, возможности их преодоления, тем самым повышать качество получаемого пациентом лечения.

3. Рекомендуются внеочередные консультации кардиолога пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца при недостижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и артериального давления, а также пациентам с низкой приверженностью к лечению.

4. Мониторинг данных о качестве лечения больных со стабильной ишемической болезнью сердца может быть использован лечебно-профилактическими учреждениями для контроля с целью улучшению качества лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Жаркова, Е.Д. Качество медикаментозной терапии у больных со стабильной ишемической болезнью сердца по данным наблюдательного исследования в рамках амбулаторного регистра/ **Е.Д. Жаркова**, С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2022. — Т.21, №9.—С.58-65. Doi:10.15829/1728-8800-2022-3371

2. Жаркова, Е.Д. Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца в рамках второго этапа исследования ALIGN/ **Е.Д. Жаркова**, С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, О.М. Драпкина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2022. — Т.18, №3. — С.306-310.

doi:10.20996/1819-6446-2022-06-12

3. Марцевич, С.Ю. Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии/ С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, **Е.Д. Жаркова**, Н.П. Кутишенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. —2021. — Т17, №1. — С.99-104.

4. 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, Ю.В. Лукина, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, А.В. Загребельный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – Т16, №1. – С.75-81.

Тезисы:

5. Жаркова, Е.Д. Оценка качества терапии по данным исследования ALIGN у пациентов со стабильно протекающей ИБС в амбулаторных условиях / **Е.Д. Жаркова**, Ю.В.Лукина, С.Ю. Марцевич // Материалы Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» Москва 24—26 мая 2022 г. Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25. – № 5-2. – С. 18.

6. Жаркова, Е.Д. Приверженность лекарственной терапии у пациентов со стабильно протекающей ИБС по данным амбулаторного регистра «Профиль»/ **Е.Д. Жаркова**, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 16-18 сентября 2020г, г. Москва.. Профилактическая медицина. – 2020. – Т.5-2 .– С.50

7. Жаркова, Е.Д. Оценка качества гиполипидемической терапии в реальной клинической практике по данным амбулаторного регистра "Профиль" у пациентов со стабильно протекающей ИБС / **Е.Д. Жаркова**, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина // Материалы Всероссийской научно-практической 45 конференции с международным участием «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», г. Москва, Россия, 15-17 мая 2019г. Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. – № 2-2. – С. 7.

8. Марцевич, С.Ю. Оценка соответствия качества лекарственной терапии современным клиническим рекомендациям у больных со стабильной ИБС (в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, **Е.Д. Жаркова** // Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Неинфекционные заболевания и здоровье населения России", Москва, 17-19 мая, 2018. Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 2-2. – С. 15-16.