

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической
медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Марцевич Сергей Юрьевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Ишемическая болезнь сердца. Определение.....	10
1.2 Клинические рекомендации	11
1.3 Основные принципы оценки качества терапии	13
1.4 Медикаментозное лечение ИБС	16
1.4.1 Антиангинальные препараты для лечения стабильной ИБС.....	18
1.4.2 Препараты, влияющие на прогноз течения стабильной ИБС.....	20
1.4.3 Оценка качества терапии по достижению целевых показателей АД и ХС ЛНПН.....	22
1.5 Приверженность	23
1.5.1 Приверженность врача и методы оценки приверженности врача	24
1.5.2 Приверженность пациента и методы оценки приверженности	25
1.6 Качество жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Методы оценки.....	29
1.7 Влияние коронавирусной инфекции и самоизоляции на приверженность лечению у пациентов	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	32
2.1 Характеристика материала.....	32
2.2 Критерии включения и исключения.....	32
2.3 Схема и дизайн исследования.....	33
2.4 Оценка приверженности.....	35
2.6 Статистический анализ.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	37
3.1 Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании	37
3.2 Оценка получаемой терапии при первичном обращении у пациентов с ИБС .	38

3.3 Сравнительный анализ и оценка качества получаемой терапии у пациентов при повторном визите через 3 месяца.....	40
3.4 Анализ достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и ХС ЛПНП при первичном обращении и через 3 мес наблюдения.....	43
3.5 Сравнительный анализ и оценка качества терапии пациентов во время всех визитов в центр.....	44
3.6 Анализ достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и целевого уровня ХС ЛПНП во время всех визитов в центр	47
3.7 Сравнительная характеристика приверженности пациентов лечению при обращении в центр и через 1 год наблюдения	49
3.8 Качество жизни пациентов со стабильной ИБС при первичном обращении и через 1 год наблюдения	51
3.9 Результаты, полученные во время пандемии Covid – 19 при самоизоляции....	51
3.10 Отдаленные исходы	53
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	54
4.1. Особенности проведенного исследования	54
4.2 Качество исходной терапии	54
4.3 Возможность улучшения качества терапии	57
4.4 Приверженность к скорректированному лечению	59
4.5 Одномоментные исследования качества терапии.....	61
4.6 Исследования с вмешательством и коррекцией терапии.....	62
4.7 Качество терапии и качество жизни.....	63
4.8 Пандемия COVID -19 и приверженность к лечению	64
4.9 Ограничение исследования	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	67
ВЫВОДЫ	68
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	70
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	71
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	73

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти населения, причем, большая часть больных умирает в фазу стабильного течения [1]. Для улучшения прогноза заболевания и качества жизни пациентов со стабильной ИБС клиническими рекомендациями (КР) определен алгоритм лечения, включающий в себя как терапевтические методы лечения, так и хирургические. Современные КР дают практикующему врачу возможность в полной мере использовать данные доказательной медицины и назначать 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 — это уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), уровень артериального давления (АД), а для больного с сопутствующим сахарным диабетом (СД) — уровень гликозилированного гемоглобина. Основные алгоритмы лечения стабильной ИБС определены в клинических рекомендациях, выпускающихся крупными медицинскими сообществами.

Клиническая практика, однако, демонстрирует, что реально назначаемая терапия и ее клиническая эффективность у больных со стабильной ИБС, как правило, весьма далеки от современных клинических рекомендаций [2]

Причины этого многочисленны. Среди главных можно выделить плохую приверженность врачей к соблюдению КР, а также плохую приверженность больных к назначенной врачом терапии. Исследований, изучающих одновременно приверженность врачей к соблюдению КР и приверженность больных к назначенному лечению мало. 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 ишемической болезнью сердца (ИБС), наблюдающихся в системе

практического здравоохранения и попытаться скорректировать терапию в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями (КР).

Задачи исследования

1. В рамках регистра ПРОФИЛЬ оценить исходную терапию у больных с стабильной ишемической болезнью сердца и попытаться скорректировать ее в соответствии с современными клиническими рекомендациями
2. Оценить через 3 месяца наблюдения динамику частоты приема лекарственных препаратов с доказанным действием на прогноз заболевания и достижение целевых значений уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления.
3. Определить стабильность достигнутого эффекта коррекции терапии через 12 месяцев наблюдения.
4. Оценить динамику приверженности больных к лекарственной терапии в течение года наблюдения.
5. Изучить динамику приверженности к постоянно принимаемой терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца в условиях самоизоляции во время пандемии COVID-19.
6. Оценить качество жизни пациентов исходно и через 12 месяцев 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 месяца после ее коррекции, а также относительную стабильность достигнутого эффекта на протяжении 12 месяцев.

Впервые проведена оценка приверженности 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 холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), чем у неприверженных больных.

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

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе регистра ПРОФИЛЬ и посвящена изучению качества проводимой пациентам терапии, ее соответствия КР, приверженности лечению пациентов со стабильно протекающей ИБС, приверженности врачей к соблюдению КР. Изучен портрет пациента со стабильной ИБС в рамках амбулаторного регистра. Проведена оценка качества жизни пациентов. Применялись опросники, аналитические, клинико-инструментальные и лабораторные методы обследования, проводились повторные очные консультации пациентов для коррекции терапии с оценкой достижения целевых значений ХС ЛНП и АД с последующей коррекцией терапии при необходимости.

Положения, выносимые на защиту

1. Исходное качество терапии пациентов со стабильной ИБС не в полной мере соответствует КР.

2. После консультации в специализированном медицинском центре качество терапии ИБС и ее соответствие КР может быть улучшено за счет более частого использования лекарственных препаратов (ЛП) с доказанным положительным влиянием на прогноз и приверженности пациентов к терапии.

4. Частота достижения целевых значений ХС ЛПНП выше у приверженных пациентов.

5. У пациентов со стабильной ИБС в период самоизоляции при пандемии COVID-19 выявлено ухудшение приверженности, увеличение числа больных, прекративших прием нескольких или всех назначенных ЛП.

6. Качество жизни пациентов может быть улучшено за счет улучшения качества проводимого лечения и приверженности больного к нему.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов работы заключается в использовании статистического анализа при оценке полученных результатов при достаточном объеме материала. Основные положения диссертации представлены в виде доклада на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2022 г.)

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

Личный вклад автора заключался в отборе пациентов в исследование согласно критериям включения и исключения; получение информированного согласия; анкетировании, 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 основных результатов по теме диссертационного исследования.

Публикации. По теме диссертации автором опубликовано 8 печатных работ, из которых 4 статьи в медицинских научных журналах, входящих в перечень ВАК, и 4 научные работы, опубликованные в материалах российских научно-практических конференций и конгрессов. Материалы диссертации были представлены также представлены на отечественных конференциях.

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

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемическая болезнь сердца. Определение

Среди причин смерти от сердечно — сосудистых заболеваний в мире лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС) (2020, 16% всех смертей). По данным Росстата в 2018г 28,4% всех смертей в России приходилось на ишемическую болезнь сердца [1].

Различают стабильно протекающую ИБС и острый коронарный синдром. Стабильная ишемическая болезнь сердца характеризуется периодами преходящей ишемией миокарда ввиду несоответствия между потребностями миокарда в кислороде и его обеспечением, чаще провоцируется физической нагрузкой, эмоциональным стрессом. Эпизоды ишемии сопровождаются дискомфортом в грудной клетке у пациента преходящего характера.

Чаще всего причиной развития ИБС является атеросклеротическая бляшка в коронарной артерии, вызывающая ее сужение или микрососудистая дисфункция. К более редким причинам можно отнести синдромальные дефекты и системные заболевания, инфекционный эндокардит, поражение атеросклерозом сосудов сердечного трансплантата и др.

Различают симптомную и бессимптомные фазы заболевания. В случае прогрессирования атеросклеротических процессов функциональные возможности пациента снижаются и увеличивается вероятность сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе развития инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), смерти.

Различают 4 функциональных класса стенокардии напряжения от 1 ФК- приступы стенокардии возникают при очень интенсивных (экстремальных) нагрузках до 4 ФК-неспособность выполнения минимальной нагрузки.

Кодирование по МКБ – 10 включает:

Стенокардия [грудная жаба] (I20)

I20.1 — Стенокардия с документально подтвержденным спазмом;

I20.8 — Другие формы стенокардии;

I20.9 — Стенокардия неуточненная;

Хроническая ишемическая болезнь сердца (I25)

I25.0 — Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь;

I25.1 — Атеросклеротическая болезнь сердца;

I25.2 — Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда;

I25.5 — Ишемическая кардиомиопатия;

I25.6 — Бессимптомная ишемия миокарда;

I25.8 — Другие формы хронической ишемической болезни сердца;

I25.9 — Хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

Тактика ведения пациента со стабильной ИБС, необходимое обследование и алгоритм лечения определены в КР.

1.2 Клинические рекомендации

С учетом зарегистрированного низкого уровня использования препаратов с доказанным действием Институтом медицины США (IOM, USA) в 1990г был опубликован доклад «Клинические рекомендации. Пути новой программы» [3]. В данном документе КР определены как «систематически разработанные положения, помогающие практическим врачам и пациентам в принятии решений относительно надлежащей медицинской помощи больному в конкретных условиях». Были созданы КР в том числе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). КР создавались группами авторов на основе данных доказательной медицины для помощи практикующему врачу в грамотном назначении терапии пациенту. Согласно полученным результатам исследований внедрение принципов КР в клиническую практику повышает частоту использования препаратов с доказанным лечебным эффектом [4], что подтверждают данные работы К.А.Игл (n=2857), где внедрение рекомендаций по лечению острого инфаркта миокарда в практику было связано со снижением смертности в течение 30 дней и 1 года [5].

Однако КР имеют ограничения, которые, по мнению некоторых авторов, могут быть основаны на личном мнении экспертов и конфликте интересов с производителями фармпрепаратов [6,7]. Из объективных недостатков КР можно назвать отсутствие ответов на интересующие вопросы ввиду малого количества

исследований по данной теме [8] в целом или незаконченность исследований на момент выпуска рекомендаций. Данные вопросы Американской ассоциацией кардиологов решаются с помощью выпуска дополнений к действующим КР.

В связи с вступлением в силу с 1 января 2019 г. поправок к Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в части клинических рекомендаций возрастает роль и актуальность КР в РФ. Первые КР (Clinical practice guidelines) внедрены в практическое здравоохранение около 20 лет назад.

Систематически разрабатываемые алгоритмы лечения заболевания в помощь практикующему врачу начали появляться в мире 30 лет назад. В основе их лежат результаты клинических исследований, оценивающие эффективность и безопасность вмешательств.

В 1989-1990гг. Конгрессом США было создано Агенство по политике и исследованиям в области здравоохранения (Agency for Health Care Policy and Research), Институтом Медицины США определены принципы разработки КР [9,10].

В основу КР ВНОК 2008г. [11] положены рекомендации ESC 1997,2006 [12] и ААС\АРА 2007г. [13]. Согласно КР ESC 2006 предложена стратификация риска у больных стабильной ИБС с целью определения прогноза заболевания и назначения адекватной терапии. Инвазивная стратегия лечения определена для пациентов с высоким риском ССО или при невозможности коррекции стенокардии. На протяжении десятков лет в рекомендациях разных сообществ по лечению стабильной ИБС (Американских, Европейских и др.) сохранялись 2 главные цели лечения: устранение симптомов и предотвращение развития сердечно-сосудистых событий. В рекомендациях ESC 2013г. во внимание принимаются микрососудистая дисфункция и спазм коронарных артерий, появляются различия между диагностическим обследованием и оценкой прогноза, учитываются технологические достижения и накапливающиеся знания о реваскуляризации. В 2019г. ESC обновлены КР, введено новое понятие Хронического коронарного синдрома, определены шесть вариантов его течения,

несколько изменен расчет предстесовой вероятности коронарной болезни сердца, определены тактики ведения пациента по лекарственной терапии, в том числе при необходимости одновременного приема антикоагулянтов и двойной дезагрегантной терапии, внесены изменения в методы дообследования пациентов.

Особенностью использования клинических рекомендаций в РФ стало то, что КР расценены как «протокол», содержащий алгоритмы лечения и побуждающий врача к обязательному использованию.

1.3 Основные принципы оценки качества терапии

Практический врач в регулярной клинической практике осуществляет выбор при подборе лекарственной терапии пациенту в соответствии с наличием показаний для назначения ЛП.

Основным официальным юридическим документом, подтверждающим возможность применения препарата, является инструкция к лекарственному средству. В ней содержится информация о препарате, безопасности и эффективности его применения. Необходимость назначения препарата согласно инструкции утверждена в документе о критериях качества медицинской помощи [14]. В клинической практике достаточно часто встречается назначение препарата с неполным соответствием инструкции (off label) [15,16]. Как правило выделяется несколько причин несоответствия назначения препарата согласно инструкции: низкая информированность врача об инструкции к препарату, отсутствие данных о возможности назначения препарата в конкретной клинической ситуации [16]. Не всегда в инструкции отражены все возможные свойства препарата. Например, в инструкции к препарату Аллопуринол не отражены возможности использования препарата при лечении стенокардии напряжения, несмотря на то что его антиангинальные свойства описаны в КР [17]. Использование новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий для профилактики инсульта с большим опозданием внесено в инструкцию к препаратам. К сожалению, проблемой также остаются различия в инструкциях к препаратам оригинальным и воспроизведенным.

В настоящее время представлен большой выбор лекарственных средств для лечения ССЗ. Для лечения заболевания врач должен сделать выбор конкретного препарата из представленных. И если выбор класса препаратов определяется КР, то вопрос о выборе препарата внутри класса остается в большинстве случаев на усмотрение врача, т.к. не все ЛП описаны в КР. Согласно рандомизированным клиническим исследованиям, не все препараты одного класса одинаково эффективны и влияют на исход болезни. В исследовании Europa (n=13655) описан положительный эффект периндоприла на исход болезни у пациентов со стабильной ИБС [18], а в исследовании HOPE (n=9297) продемонстрировано значительное снижение показателей смертности, инфаркта и инсульта у пациентов, принимавших рамиприл [19]. При этом в исследовании PEACE (n=8290) влияние трандолаприла на исход заболевания не выявлено [20]. В исследовании GEMINI доказана польза карведилола при использовании у пациентов с АГ и СД при сравнении с тартратом метопролола [21].

В соответствии с современными КР в амбулаторной практике при лечении стабильной ИБС одновременно назначаются пациенту несколько групп препаратов, влияющих на разные патогенетические механизмы: антиангинальные препараты и их комбинации, антиагреганты и гиполипидемические препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). В случае лечения АГ для контроля АД с целью снижения риска побочных эффектов, все чаще назначают 2-3 препарата для достижения эффекта. При наличии у пациентов с сопутствующей патологией требуется назначение большого количества групп ЛП. При этом важно учитывать взаимодействие всех назначенных пациенту групп. По виду взаимодействия различают противоположно действующие препараты и однонаправленно действующие препараты, усиливающие действие одного из них или с суммарным эффектом действия [22]. В зависимости от получаемого эффекта взаимодействия препаратов результат может быть благоприятным терапевтическим эффектом или неблагоприятным действием лекарственных средств. Последнее может приводить к летальным исходам [23]. Для помощи практикующему врачу некоторые КР содержат информацию о рациональном

использовании комбинаций препаратов [17]. Использование комбинированных препаратов позволяет решить вопрос о нерациональных комбинациях. Такими могут быть препараты однонаправленного действия для лечения АГ и сочетание ЛП, воздействующих на разные механизмы болезни (например, антиагреганты и статины).

КР также описывают фактическое обязательное (Класс I) назначение необходимых препаратов, например назначение антиакоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) или статинов при лечении ИБС с целью улучшить прогноз заболевания пациента. Исключение препаратов в данной ситуации может быть оправдано только наличием противопоказаний.

Для оценки качества терапии отдельная роль отведена неблагоприятным побочным действиям препаратов. Определение методов и критериев оценки качества терапии является важной задачей здравоохранения, особенно у пациентов с сопутствующей патологией и необходимостью назначения нескольких препаратов.

Для оценки качества всего комплекса назначенной терапии у коморбидных пожилых больных (старше 65 лет) разработаны шкалы оценки качества терапии. Наиболее известные методы оценки критерии Stopp\Start (The screening Tool of Older Persons' potentially inappropriaty Prescriptions (STOPP)/The Screening Tool to Alert to Right Treatment (START) [24]. Шкала создана в Ирландии в 2008 г. и включала в себя 65 STOPP критериев (при использовании препаратов риск достоверно превышает пользу) и 22 START (лечение, приносящее пользу). Впоследствии шкала была дополнена. Результат ее применения был подтвержден во многих странах мира. Существуют также другие шкалы оценки качества терапии: перечень Национального Совета здравоохранения и благосостояния в Швеции (National Board of Health and Welfare), список Французской Консенсусной комиссии во Франции (French consensus panel list), шкала PRISCUS в Германии, Medication Appropriateness Index (MAI) [25-28]. В настоящее время как в нашей стране, так и в зарубежных странах создаются методы оценки

качества терапии. Основанием для создания как правило служат КР с участием группы экспертов [29].

1.4 Медикаментозное лечение ИБС

ИБС может начинаться остро с развития инфаркта миокарда (ИМ). Достаточно часто ИБС сразу принимает хроническую форму, что проявляется в виде стабильной стенокардии напряжения. Критериями диагностики стенокардии служат клинические симптомы боли за грудиной, сочетающиеся с физической или эмоциональной нагрузкой и проходящие после приема нитроглицерина или в покое. Причиной является преходящая ишемия миокарда. Основой лечения стабильной ИБС является коррекция факторов риска, назначение комплексного медикаментозного и при необходимости хирургического лечения. Корректируемыми факторами риска ИБС являются: артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, нарушение липидного обмена. Для их коррекции используются в том числе медикаментозные методы лечения.

Медикаментозное лечение стенокардии включает назначение препаратов, устраняющих симптомы болезни. При этом назначенная терапия должна иметь минимальное количество побочных эффектов или не ухудшать течение болезни. Прогноз течения стабильной ИБС индивидуален у каждого пациента и зависит от степени поражения коронарных артерий, функции ЛЖ.

Согласно современным принципам лечения ИБС, пациентам со стабильной стенокардией напряжения следует назначить хотя бы 1 антиангинальный препарат. Для устранения приступа стенокардии предполагается использование нитратов короткого действия. В зависимости от ФК стенокардии напряжения необходимо использовать комбинации ББ с дигидроперидиновыми (III-IV ФК) и недигидроперидиновыми (I-II ФК) антагонистами кальция. При необходимости (недостижении антиангинального эффекта от использования вышеуказанных групп препаратов) предполагается добавление препаратов второй группы - ивабрадин, ранолазин, триметазидин, никорандил.

Для устранения риска ССО согласно ESC 2013 необходимо использовать антиагрегантную терапию, в комбинации с оральными антикоагулянтами при

необходимости (использование варфарина при наличии у пациента в анамнезе фибрилляции предсердий и/или тромба в полости сердца) и/или использование второго ингибитора агрегации тромбоцитов в дополнении к АСК при низком риске кровотечения в зависимости от выраженности риска ишемических событий и риска эмболических осложнений. В рекомендации ESC 2019г принципы назначения антиагрегантной терапии в целом те же, однако введены ограничения по срокам использования антиагрегантов в зависимости от риска кровотечения и добавлены данные по тактике использования тройной антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском эмболии, использование низких доз ривароксабана.

Для коррекции гиполипидемических нарушений, кроме мероприятий по изменению образа жизни, в качестве мекаментозного лечения необходимо использовать ингибиторы ГМГ-КОА-редуктазы (статины). Согласно рекомендациям ESC 2013 необходимо достижение целевого уровня ХС ЛПНП (≤ 1.8 ммоль/л) и/или уменьшение его $>50\%$ (если целевой уровень не может быть достигнут) с использованием максимально переносимой дозы статинов. В 2019 году согласно рекомендациям ESC изменено целевое значение уровня ХС ЛПНП < 1.4 ммоль/л, при неэффективности терапии статинами показано использование комбинации статинов с эзетимибом или назначение одного из ингибиторов протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) при недостижении целевых значений уровня ХС ЛПНП или наличии противопоказаний к статинам.

Для лечения стабильной ИБС при отсутствии противопоказаний в КР ESC 2013 и 2019гг рекомендовано использование ИАПФ у пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией, со сниженной фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$, с СД и хронической болезнью почек в анамнезе. В случае непереносимости ИАПФ могут быть использованы антагонисты рецепторов ангиотензина II. В случае перенесенного ИМ и низкой ФВ $\leq 40\%$ в том числе рекомендовано использование спиронолактона, а в 2019г-спиронолактона или эплеренона, согласно рекомендациям ESC 2019 целесообразно рассмотреть

назначение ингибитора неприлизина (валсартан+сакубутрил) у пациентов с ХСН и низкой ФВ $\leq 35\%$ вместо иАПФ.

Использование хирургических методов лечения у пациентов со стабильной ИБС и безболевого ишемией миокарда целесообразно при поражении ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей артерии более 50%, многососудистом поражении, особенно в сочетании со сниженной ФВ, большой площади преходящей ишемии миокарда при нагрузочном тестировании.

Однако использование инвазивных методов лечения (аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не позволяет отказаться от медикаментозного лечения.

1.4.1 Антиангинальные препараты для лечения стабильной ИБС

Сохраняющаяся клиника стенокардии напряжения не только снижает качество жизни пациентов, но и является предвестниками неблагоприятных исходов [30].

Цель назначения антиангинальных препаратов пациентам со стабильной ИБС устранить приступы стенокардии и увеличить переносимость физических нагрузок. Известны 3 основные группы средств с антиангинальным эффектом: бета-блокаторы (ББ), нитраты и антагонисты кальция. Препаратами второго ряда являются-никорандил и ивабрадин. Согласно КР, антиангинальные препараты обязательны к назначению у пациентов со сниженной переносимостью физических нагрузок и предполагают длительный прием. Лекарственные средства могут быть назначены в качестве монотерапии и использоваться одновременно в базисной терапии для увеличения толерантности к нагрузке и снижения ишемии миокарда. Ранолазин и триметазидин также используются для лечения стабильной ИБС. Однако, в клинической практике достаточно часто эффект от использования антиангинальных препаратов остается не достигнутым несмотря на проводимое лечение [31].

Нитраты. Нитраты используют для лечения стабильной ИБС с целью улучшения качества жизни и предотвращения/купирования приступа острой ишемии миокарда. Выбор препарата определяется его фармакокинетикой.

Различают короткодействующие и пролонгированные формы нитратов. Ограничением для использования нитратов, как правило, служит побочный эффект (чаще всего «нитратные» головные боли) и развитие толерантности к приему препарата [32,33]. В исследовании COMPASS также продемонстрирован более выраженный эффект и соблюдение режима при однократном приеме нитратов в день, чем при приеме препарата 2 раза в сутки [34]. Эффект от использования препаратов можно оценить по динамике количества приступов СН и увеличению переносимости ФН пациентом [35].

Б-блокаторы. Применяются для лечения ССЗ в течение 50 лет, устраняют симптомы ишемии и повышают переносимость физических нагрузок, а также обладают антиангинальным эффектом. Согласно результатам исследования Shu D. F. и соавт. ББ могут снизить смертность и развитие нестабильной стенокардии по сравнению с отсутствием лечения, но не более эффективны, чем другие антиангинальные средства для профилактики ишемии миокарда у пациентов со стабильной ИБС [36]. Согласно мнению экспертов в качестве антиангинальной терапии пациент должен принимать ББ или антагонисты кальция (АК). При отсутствии эффекта от приема препарата следует использовать комбинацию препаратов, а при наличии противопоказаний поменять препарат на другую группу. До 2013г ББ были обязательны к использованию для всех больных ИБС. С 2019г их рекомендуют использовать как антиангинальные препараты только у пациентов с клиникой стенокардии напряжения или покоя, для улучшения прогноза у больных, перенесших ИМ или у больных с ХСН.

Антагонисты кальция. Верапамил и дилтиазем могут быть использованы для лечения стабильной ИБС при наличии противопоказаний к ББ с целью антиангинального эффекта. В исследовании Радченко Г.Д и соавт. при использовании комбинации периндоприла и амлодипина среди пациентов со стабильной стенокардией в начале лечения, значительно уменьшилось количество приступов стенокардии за неделю - с $2,5 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,2$ ($P < 0,01$) [37]. А.И. Чесникова и соавт. при проведении суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру в динамике на фоне терапии ББ и амлодипином

у пациентов с ИБС и АГ наблюдали уменьшение средней длительности эпизодов депрессии сегмента ST на 50,5% ($p < 0,05$) и числа эпизодов ишемии на 54,8% ($p < 0,05$) [38]. В исследование CAPE (Circadian Anti-ischemia Program in Europe) также было продемонстрировано снижение частоты эпизодов ишемической депрессии ST при холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ ЭКГ) на фоне приема амлодипина [39].

1.4.2 Препараты, влияющие на прогноз течения стабильной ИБС

Б-блокаторы. В настоящее время ББ являются единственными фармакологическими средствами, которые, как было показано в более чем 50 рандомизированных исследованиях с участием более 55 000 пациентов, снижают риск внезапной сердечной смерти. Это применимо к больным, перенесшим ИМ, а также к больным, страдающим хронической сердечной недостаточностью (ХСН). К сожалению, в клинической практике ББ назначаются реже, чем этого требуют КР [40]. В исследовании The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS) N. Rehnqvist и соавт. показано отсутствие разности влияния на конечные точки и смертность у пациентов со стабильной ИБС принимающих верапамил и метопролол [41]. Согласно рекомендациям ESC-2019 ББ включены только группу препаратов, улучшающих качество жизни и исключены из списка препаратов, влияющих на прогноз заболевания у всех больных ИБС.

Антагонисты кальция. Для достижения эффекта от проводимого лечения следует использовать препараты длительного действия второго поколения. Исследование Koenig W. показывает, что и амлодипин и нефидипин эффективно уменьшали эпизоды ишемии и приступы стенокардии, хорошо переносились пациентами со стабильной стенокардией [42]. В работе CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) у пациентов с ИБС и нормальным АД отмечено снижение сердечно-сосудистых осложнений при приеме амлодипина [43].

ИАПФ. иАПФ являются обязательными препаратами к назначению у пациентов с ИБС, страдающих ХСН, СД, АГ, перенесших ИМ. Влияние на прогноз жизни и на вероятность возникновения ССО подтверждено в ряде

исследований. Снижение смертности и госпитализаций у пациентов с ХСН описано при использовании эналаприла исследователями SOLVD [44]. Положительные результаты использования периндоприла получены в исследованиях EUROPA у пациентов со стабильной ИБС без признаков выраженной сердечной недостаточности, а также в исследовании ПРЕМЬЕРА у пациентов со стабильной ИБС с сопутствующей АГ [45,46]. Похожие результаты описаны при использовании рамиприла в исследовании HOPE [47]. Однако, в случае с использованием трандолаприла и квинаприла данный эффект доказан не был (исследование QUIET (Quinapril Ischemic Event Trial и PEACE (Prevention of Events with Angiotensin5Converting Enzyme inhibition)).

Антитромбцитарные препараты. Для предупреждения тромбоза в коронарных сосудах пациенты, согласно КР, используют аспирин в дозу 75-100 мг/сутки. При оценке метаанализа 287 рандомизированных клинических исследований (около 135 тыс. пациентов) было показано, что при назначении АСК достигалось 25% снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как нефатальный ИМ и мозговой инсульт [48-50]. Согласно результатам исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) клопидогрель несколько превосходит результаты аспирина для предупреждения риска осложнений. Клопидогрель может быть использован в случае непереносимости аспирина, в комбинированной терапии с аспирином после ЧКВ. Назначение антикоагулянтов пациентам возможно при наличии показаний. Согласно проведенным исследованиям, частота назначения и приема аспирина возросла в течение последних 10 лет. До выхода рекомендаций по лечению стабильной ИБС ESC 2019 назначение антиагрегантов было показано всем пациентам со стабильной ИБС, в настоящее время прием антиагрегантов рекомендован только после перенесенного ИМ или пациентам с ХСН.

Гиполипидемическая терапия. Статины, эзетимиб и ингибиторы PCSK9 согласно КР ESC 2019 являются стандартом для профилактики и лечения ишемической болезни сердца.

Применение статинов снижает риск ССО при первичной и вторичной профилактике ИБС. В зарубежных исследованиях неоднократно продемонстрирован эффект снижения риска смерти у больных стабильной ИБС как при приеме симвастатина 40мг в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), так и аторвастатина 10 мг ASCOT LLA (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [51,52]. Согласно работе HPS (Heart Protective Station) назначение статинов и при исходно нормальном уровне липидов существенно улучшает прогноз жизни больных ИБС [53].

При недостижении целевых значений ХС ЛПНП у пациентов со стабильной ИБС КР с 2019г рекомендовано использовать комбинированную терапию с эзетимибом, ингибиторы PCSK9. По результатам исследования Tellier P. L'ezetimibe совместное применение эзетимиба (10 мг один раз в день) со статинами позволяет снизить уровень ХС ЛПНП, аналогичный тому, который достигается при приеме самых высоких доз статинов [54].

По результатам метаанализа, проведенного Safi U. Khan и соавт. [55,56] ингибиторы PCSK9 были признаны наиболее эффективным методом лечения для снижения основных нежелательных сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда и инсульта, без серьезных проблем с безопасностью. Статины были признаны наиболее эффективной терапией для снижения смертности

1.4.3 Оценка качества терапии по достижению целевых показателей АД и ХС ЛПНП

Одной из целей успешного лечения пациентов со стабильной ИБС является коррекция дислипидемии. Согласно ESC 2013 цель гиполипидемической терапии со стабильной ИБС для пациентов высокого риска достижение ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л или уменьшение ХС ЛПНП более 50% [57]. КР ESC 2019г определены целевые значения ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л [58]. У пациентов очень высокого риска показатели необходимого ХС ЛПНП достигаются путем назначения гиполипидемической терапии. Несмотря на возможности коррекции гиперхолестеринемии с помощью лекарственных препаратов и изменения образа жизни, пациенты не достигают целевых значений ХС ЛПНП. Причиной

недостижения целевых цифр ХСЛПНП наиболее часто выступает снижение приверженности к лечению пациентов и врачей [59]. Барьерами приверженности пациентов к приему статинов часто является недостаточная осведомленность пациента о своей болезни и возможностях терапии улучшить качество жизни, снизить риск осложнений.

Целью лечения пациентов с АГ является достижение нормальных цифр АД и сохранение результата. Для оценки качества терапии у пациентов с АГ могут быть использованы количественные показатели достижения целевых цифр АД. Экспертами всероссийского научного общества кардиологов и ESC 2006г., 2013г. определены целевые значения АД не выше 140/90 мм рт.ст., а у пациентов с СД и поражением почек не выше 130/80 мм рт.ст. [60-62].

Достижение целевых показателей ХС ЛПНП и АД у пациентов может служить одним из критериев качества проводимой терапии.

Однако, при анализе проведенных работ выявлено, что только 8% больных в исследовании FREEDOM, 18% в исследовании COURAGE и 23% в исследовании BARI-2D достигали целевых показателей уровня ХС-ЛПНП, АД, глюкозы крови, прекращали курения [63].

1.5 Приверженность

Приверженность понятие многогранное. Различают приверженность пациентов к лечению, врача к соблюдению КР и приверженность к посещению лечебных учреждений пациентами.

Более 50 лет вопрос приверженности остается актуальным. Для успешного лечения стабильной ИБС необходимо учитывать фактор приверженности к лечению у пациента и врача. Низкая приверженность больных к лечению и врача к назначению лекарственных препаратов ведет к развитию осложнений и повышению смертности, инвалидизации населения [64,65]. Среди пациентов, вызывающих тревогу в вопросе приверженности имеются пациенты с хроническими заболеваниями, требующие длительного (пожизненного) выполнения рекомендаций врача [66,67]. В литературе определены проблемы приверженности, факторы, влияющие на неприверженность, но не определен

единый принцип оценки и повышения приверженности. В отношении оценки неприверженности существуют понятия отказ от начала приема лекарственных препаратов, отказ принимать препараты длительно, отказ от приема ввиду побочных действий лекарства. В отношении приверженности выделены также принципы намеренного отказа от соблюдения врачебных рекомендаций и непреднамеренного (забывчивость), а также готовность выполнять рекомендации и реальное их выполнение.

1.5.1 Приверженность врача и методы оценки приверженности врача

Согласно данным доказательной медицины, назначение терапии, соблюдение принципов лечения пациента, титрование доз препаратов для достижения показателей эффективности терапии, определение нежелательных явлений и следование инструкции к препарату являются факторами приверженности к лечению врача.

Качество лечения можно косвенно оценить по назначениям врача.

Для оценки качества терапии, проводимой врачами, используются как правило анкеты и опросники, а также ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, вводятся понятия индикатор использования, индикатор соответствия, индикатор для оценки потенциально вредных препаратов [68,69].

В исследованиях EUROASPIRE I –II (2001г.) [70] и Eastaugh J.L. и соавт. (2005г.) [71] определено низкое качество проводимого специалистами лечения. Согласно проведенным исследованиям в вопросе приверженности врачей лечению пациентов с ИБС на сегодняшний день выявляется положительная динамика в сравнении с результатами 2000х годов, отмечается достижение в решении задач внедрения принципов доказательной медицины в клиническую практику врача [72]. Авторами исследований определены разные причины неприверженности врачей к КР. По данным испанских коллег предикторами высокой приверженности врачей к лечению являются — АГ, СД, дислипидемия [73], при этом причинами неприверженности врачей к соблюдению КР по данным С.J.G.M. Hoorn с соавт. (2017г.) [74] явились женский пол и возраст, а в регистре SWEDHEART (48118 пациентов с ИМ, период 1995 - 2014 гг.) [75] только

женский пол был ассоциирован с низкой частотой назначения кардиоваскулярных препаратов в качестве профилактики лечения ИБС.

По данным работы Зырянова С.К. и соавт. (2021) [76], основанной на анализе амбулаторных карт (2018г., 805 пациентов) по введенному понятию фармакологического индекса степень назначения терапии у пациентов с ИБС определена как удовлетворительная и составила 82,9% приверженности врачей к лечению пациентов со стабильной ИБС.

Качество назначенной терапии фактически отражает приверженность врача к соблюдению КР.

1.5.2 Приверженность пациента и методы оценки приверженности

Эффективность проводимого лечения определяется качеством получаемой пациентами терапии, степенью следования пациентом рекомендациям врача.

По данным ВОЗ, около 50% пациентов с хроническими заболеваниями не выполняют рекомендации врача в полной мере. Низкая приверженность пациентов к лечению ведет к ухудшению течения болезни, развитию осложнений заболевания, увеличению числа госпитализаций и нетрудоспособности среди населения, инвалидизации, снижению качества жизни пациентов, увеличения, что в целом способствует экономической нагрузке в системе здравоохранения [77].

Согласно классификации ВОЗ выделены факторы влияющие на приверженность пациентов к соблюдению врачебных рекомендаций: социально-экономические факторы, факторы, связанные с медицинским персоналом или системой здравоохранения, факторы связанные с проводимой терапией, факторы, связанные с пациентом, факторы, связанные с пациентом в данный момент (2003). При этом ни один из факторов не определен как основной фактор неприверженности, определяющий поведение пациента.

Среди методов оценки приверженности пациентов лечению различают прямые и непрямые методы. Прямой метод считается наиболее точным и предполагает измерение концентрации препарата в плазме крови пациента или моче [78]. Однако данный метод имеет и свои недостатки. В случае отрицательного результата приема препарата нет информации о причине отказа

от приема ЛП [79]. С учетом наличия индивидуальных особенностей следует учитывать физиологическое состояние пациента и скорость метаболизма ЛП. В исследовании Cramer J.A. и соавт. показано увеличение концентрации препарата при приверженности пациентов к лечению и снижение ее через 1 месяц [80]. Стоимость обследования также ограничивает рутинное использование данного метода в практике.

Непрямые методы исследования включают в себя применение электронных устройств (MEMS), использующих принцип сохранения записи о соблюдении приема ЛП и его доз. Недостатком метода является его стоимость, а также погрешность завышенных (пациент открывает коробку, но не берет таблетку) или заниженных показателей (пациент перекладывает таблетки в контейнер) [81].

С помощью метода анализа данных также предлагается оценивать приверженность количественно. Регулярное получение ЛП по рецептам оценивает приверженность как высокую. Используются: коэффициент владения лекарствами (MPR), непрерывная мера приобретения лекарств (CMA), непрерывная мера пробелов в приеме лекарств (CMG) и др. [82].

Метод подсчета таблеток между двумя запланированными визитами к врачу также используется для оценки приверженности пациентов к лечению. Недостатком метода можно считать вероятный учет незапланированно полученных лекарственных препаратов в большом количестве (чаще встречается у хронических больных), сложность оценки соблюдения режима дозирования.

Наиболее популярны на сегодняшний день методы, предполагающие использование структурированных интервью, письменных анкет, системы голосовых ответов, онлайн-оценок. Данные методы позволяют выявить барьеры приверженности и разработать тактику по их преодолению [83]. К недостаткам данного метода можно отнести преднамеренный или случайный неправильный ввод данных пациентом или специфики составления опросника интервьюером ввиду особенностей коммуникативных навыков [84,85].

Дневники. Основным недостатком является распространенное завышение пациентом оценок. Согласно исследованиям, приверженность пациента,

оцененная по дневнику на 30% выше приверженности, оцененной другими методами [86].

Интервью с пациентом предполагает оценку приверженности пациента к лечению, выявление барьеров приверженности и улучшение ее [87].

Анкеты и шкалы. Nguyen et al. в обзоре определили 43 утвержденных шкалы приверженности. Согласно его работе определены 5 основных групп шкал, которые оценивает: поведение, связанное с приемом лекарств; поведение, связанное с приемом лекарств, и препятствия на пути к соблюдению режима лечения; только препятствия на пути к соблюдению; только убеждения пациента, связанные с приверженностью лечению; и, как барьеры, так и убеждения, связанные с приверженностью [83]. Такие возможности демонстрирует в том числе опросник Национального общества Доказательной Фармакотерапии (НОДФ) [88]. Наиболее известные среди анкет приверженности Опросник по приверженности к лечению (MAQ), 8-позиционная шкала приверженности к лечению Мориски-Грина (MMAS) и Краткая анкета по ЛП.

По данным ряда исследований как российских, так и зарубежных, большое количество пациентов при длительной терапии не достигают необходимой приверженности к лечению ИБС [77,89], что, в том числе, демонстрируют результаты исследования EUROSPIRE V (2016–2017гг), где прием антиагрегантов составил 92,7% в целом, бета – блокаторов (ББ)-81%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 57,3%, антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) – 18,4%; статинов – 80,8% [90]. В регистре ИБС, артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (г Саратов) в 2013г, несмотря на высокую приверженность врачей к назначению необходимой терапии, отмечена низкая приверженность больных к приему антиагрегантов (40%), статинов (30%) и иАПФ/АРА, (70%) [91]. Недостаточная приверженность к приему лекарственных препаратов выявлена в регистрах Crusade и Action (реестр MAINTAIN), где через 3 месяца наблюдения прием рекомендованной терапии подтвержден только у 72% пациентов [92].

Низкие результаты приверженности лечению продемонстрированы в работе Фитилева С.Б. и др. в исследовании «Фармацевтическая опека» (n=126) [93] и Соколовой Н.Ю. (Тверь, 2011-2014гг.), где только у трети опрошенных пациентов описана высокая общая приверженность к лечению [94]. В исследовании Ефанова А.Ю. и соавт.(2010г.) при оценке достижения целевых значений артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных перенесших обострение ИБС при первичном обращении (n=150) только 24,5% имели целевое АД и 18,5% достигли целевой ХС ЛПНП, продемонстрирована низкая приверженность к приему рекомендованной лекарственной терапии (n=70) (время наблюдения 8,3 мес) [95].

Согласно проведенным исследования наиболее высокая приверженность у пациентов со стабильной ИБС отмечается к приему ББ и антиагрегантов, что может быть обусловлено низкой стоимостью препаратов, а также отсутствием необходимости титрования дозы. В многочисленных исследованиях продемонстрирована низкая приверженность к приему препаратов, улучшающих прогноз [96].

Недостаточное качество проводимой терапии в сочетании с низкой приверженностью больного рекомендованному лечению, нередко наблюдаемые в клинической практике, могут приводить к ухудшению прогноза заболевания и качества жизни [97], в то время как строгий прием лекарственных препаратов пациентом и соответствие качества проводимого лечения КР вместе позволяют достичь улучшения клинического состояния и значимое снижение риска осложнений [98].

В связи с этим возникает вопрос, в чем причина несоответствия реальной клинической практики и объема выполнения клинических рекомендаций, и возможно ли в принципе их строгое соблюдение. По-видимому, основных причин такого расхождения может быть две: несоблюдение лечащим врачом клинических рекомендаций и нежелание больного выполнять все назначения врача. В исследовании ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) стоит задача проверить обе эти гипотезы.

1.6 Качество жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Методы оценки

Качество жизни (КЖ) – интегральная характеристика физического, психологического и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [99].

Недостаточно проводимое лечение пациентов со стабильно протекающей ИБС приводит к обострению заболеваний, ухудшает течение ИБС. Показателем успешно проводимого лечения может служить оценка качества жизни пациента. В амбулаторной практике понятие КЖ используется для определения эффективности проводимого лечения\реабилитации, прогноза заболевания, при медицинском аудите, определении трудоспособности пациента, способности пациента к участию в клинических испытаниях. Для определения уровня жизни используются опросники. Наиболее популярные SAQ (Seattle Angina Questionnaire), APAG (Angina Pectoris Quality of Life Questionnaire-0). Среди опросников наиболее известен опросник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey). С помощью него проводится оценка физического, эмоционального, психического здоровья, жизнеспособности и социальной адаптированности пациента [100]. Существуют также более короткие версии SF-36 - опросники SF-12 и SF-8.

Еще один неспецифический опросник - Европейский опросник КЖ EQ- который позволяет оценить статус здоровья с помощью оценки подвижности пациента, самообслуживания, активности в повседневной жизни, наличия боли или дискомфорта, тревоги или депрессии [101].

Сиэтловский опросник по стенокардии ("Seattle Angina Questionnaire" - SAQ) предлагается пациентам к самостоятельному заполнению, часто используется в клинических исследованиях и определяет переносимость физических нагрузок и функциональные ограничения, наличие симптомов стенокардии, частоту использования нитроглицерина в течение 4 недель, наличие тенденции к депрессии у пациента, что позволяет вовремя назначить дополнительное лечение [102,103]. С помощью данного опросника можно

выявить больных с высоким риском смерти, назначить более интенсивную медикаментозную терапию нуждающимся или определить пациенту хирургическое вмешательство как метод наиболее эффективного лечения [104]. Согласно данным J. Spertus и соавт. полученные низкие показатели по опроснику SAQ являются достоверным фактором госпитализации и смерти, связанной с острыми коронарными синдромами, в течение 1 года наблюдения [102].

Улучшение качества жизни пациента предполагает в первую очередь уменьшение количества приступов стенокардии и увеличение толерантности к физическим нагрузкам. В исследованиях, посвященных изучению качества жизни, показана связь между качеством жизни и улучшением реваскуляризации миокарда, в том числе после острого инфаркта миокарда [105-108].

Проведенные в этой области исследования показывают преимущественно низкий уровень физической активности у пациентов, снижение показателей психического здоровья, а также неудовлетворенность проводимым лечением [109-111].

1.7 Влияние коронавирусной инфекции и самоизоляции на приверженность лечению у пациентов

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COronaVIrusDisease 2019г.) COVID-19 и последовавшие за ней карантинные мероприятия, в частности, самоизоляция населения, наложили серьезный отпечаток на образ жизни людей, особенно на страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). В первую очередь, это отразилось на качестве постоянно принимаемой ими терапии. В силу определенных причин во время пандемии COVID-19 такие больные могли иметь ряд проблем с обращением к соответствующему врачу-специалисту, получением или приобретением постоянно принимаемых ими лекарственных препаратов (ЛП). В ряде опубликованных исследований сообщалось о возникновении таких проблем у дерматологических больных, у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями [112,113]. Особенно тяжело Covid-19 протекает у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, такими как ИБС, ХСН, АГ. В работе J. Diaz (Китай,

n=1099) [114] наиболее тяжелые исходы COVID-19 наблюдались у больных с АГ, ИБС, сахарным диабетом и хроническими заболеваниями почек. ССЗ могут явиться основной причиной смерти пациента, согласно работе Xiong T.Y. et al. разрывы атеросклеротических бляшек происходят под влиянием воспаления (действия вируса) [115]. Именно поэтому важно повышать приверженность пациентов к приему ЛП во время пандемии.

Заключение по обзору литературы

Таким образом, на сегодняшний день практикующий врач имеет достаточно четкий алгоритм лечения больного стабильной ИБС, отраженный в первую очередь в КР. Однако реальная клиническая практика существенно отличается от КР. Основными причинами этого является качество назначенного лечения (приверженность врача к соблюдению КР) и невысокая приверженность больного к назначенному лечению. Проведение работ по улучшению приверженности врачей к соблюдению КР и приверженности больных к приему назначенной терапии является крайне актуальной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика материала

Исследование ALIGN было составной частью регистра ПРОФИЛЬ – амбулаторного регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра. В исследование ALIGN включались больные очень высокого риска ССО 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 2019 г.

2.2 Критерии включения и исключения

Критериями наличия ИБС считали:

1. Положительный результат опросника на наличие стенокардии (типичная стенокардия);

2. Положительный результат теста с физической нагрузкой (в соответствии с критериями ACC/AHA Guideline Update for Exercise Testing (2002 г.), наличие диагностически значимой динамики ST-T в нескольких отведениях) или стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) (рекомендации EAE, стресс-ЭхоКГ, 2013 г.) в сочетании с одним из следующих критериев:

- доказанная ишемия при сцинтиграфии миокарда;
- данные коронарографии (наличие стеноза не менее 70% по крайней мере в одной основной коронарной артерии);
- перенесенные операции по реваскуляризации миокарда (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), аортокоронарное шунтирование (АКШ);
- ранее перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ).

В исследование не включали пациентов, недавно (за 30 дней и менее) перенесших острый коронарный синдром (ОКС), и пациентов, отказавшихся соблюдать график визитов или подписать форму информированного согласия.

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование.

2.3 Схема и дизайн исследования

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ. Каждый пациент предоставил письменное согласие на обработку персональных данных и участие в научном исследовании.

В течение года проведено 3 визита. Первое посещение (V0) – это визит включения в исследование ALIGN. Во время визита оценивались клинико-анамнестические показатели, лекарственная терапия и ее эффективность (достижение целевых показателей АД [60], липидного спектра – общего холестерина ХС, ХС ЛПНП [57], КЖ и приверженность пациентов к терапии. На этом этапе исследования проводилась коррекция терапии или назначение антитромбоцитарной терапии, гиполипидемической, антигипертензивной и антиангинальной терапии (при отсутствии противопоказаний, если препараты не были назначены ранее) в соответствии с КР, действовавшими в момент проведения исследования [17]. Второй визит (V1) проведен через 3 мес после первого визита (V0) для оценки клинической эффективности терапии (достижение «целевых» клинико-лабораторных показателей) и при необходимости коррекции терапии. Третий визит (V2) выполнен через 1 год после визита V0 (через 9 месяцев после первичной оценки результатов коррекции). Оценено достижение целевых показателей АД и уровня ХС ЛПНП, КЖ и приверженность пациентов к лечению, возникшие осложнения и текущее лечение. При необходимости проведена коррекция назначенной терапии. Кроме того, у больных, закончивших исследование к моменту начала пандемии (n=44), во время самоизоляции при пандемии Covid – 19 проведен телефонный опрос пациентов. Отклик составил 88,6% (n=39). При аудиоконсультации оценивалась приверженность пациентов к назначенному лечению, соблюдению приема лекарственных препаратов, выявлены причины отмены назначенного лечения (Рисунок 1, Таблица 1).

Назначенная пациенту терапия оценивалась по ее соответствию КР по лечению стабильной ИБС, действующим на момент проведения исследования [17]. 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.

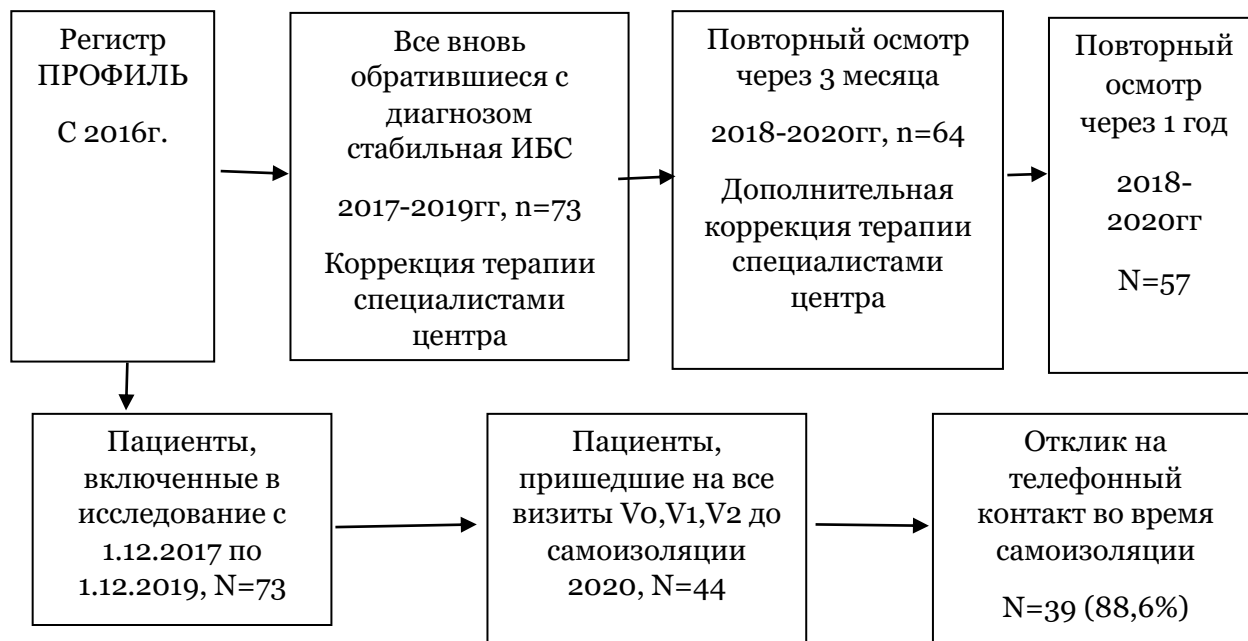


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В течение всего исследования регистрировались следующие осложнения: сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), незапланированная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, выполнение процедур по реваскуляризации миокарда.

Таблица 1 — Схема исследования

	V0	V1	V2	ТК самоизоляция 2020г
Оценка качества терапии	+	+	+	+
Оценка качества жизни SAQ	+		+	
Оценка уровня АД, ХС	+	+	+	
Клинические конечные точки	+	+	+	
Оценка приверженности лечению	+		+	+

Примечание: V0 — визит первичное обращение, V1 — визит через 3 месяца, V2 — визит через 12 месяцев

2.4 Оценка приверженности

Для оценки приверженности лечению применена шкала приверженности Российского Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ), модифицированная для пациентов с ИБС (оцениваются ответы пациентов с ИБС на вопросы о приеме назначенных препаратов по рекомендации врача) [88]. 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, прекращающие прием ЛП были объединены в подгруппу неприверженных.

2.5 Оценка качества жизни

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 физической нагрузки (ФН), частота приступов стенокардии (ЧПС), стабильность стенокардии (СС), отношение к болезни (ОБ),

удовлетворенность лечением (УЛ). КЖ измеряется в процентах, при этом 100% соответствует хорошему КЖ, а 0% — плохому. Согласно критериям, значимыми считаются изменения показателей любой из шкал опросника SAQ на ≥ 10 пунктов (%).

Ограничение ФН и ЧПС считались минимально выраженными при значениях 75-100%; небольшими 50-74%, умеренно выраженными при значениях 25-49%, выраженными при значении 0-24%. СС оценивалась с определением тяжести заболевания по частоте СС: очень тяжелая — несколько приступов в сутки, тяжелая — несколько приступов в неделю, средней степени тяжести — при еженедельном возникновении приступов стенокардии (более 1 приступа в неделю, градация 40-74%.); нетяжелая СС (минимальная) — при возникновении приступов < 1 раза в неделю вплоть до их полного отсутствия (градация 75-100%). Шкала УЛ распределялась следующим образом: полностью удовлетворен — 74-100%; в основном удовлетворен — 50-74%; несколько удовлетворен -0-49%; ОБ определялось как отличное — 75-100%, результат 0-74% расценивался как хорошее.

2.6 Статистический анализ

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 и среднеквадратичных отклонений (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели). 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 2×2 определялось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Всего в период с декабря 2017 г. по декабрь 2019 г. в регистр Профиль были включены 389 человек с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями, диагноз стабильной ИБС установлен и соответствовал критериям включения у 135 пациентов.

В группу наблюдаемых пациентов в соответствии с критериями включения исследования ALIGN вошли 73 человека, из них 57 мужчин и 16 женщин (таблица 2). Средний возраст обследованных мужчин составил 68,7 лет \pm 9,0 лет, женщин – 67,5 \pm 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	Количество пациентов (%), n=73	
	Пол	мужчины
женщины		16 (22%)
Возраст	мужчины	68,7+-9
	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%)	
ХСН	30 (41,1%)	
Сахарный диабет	16 (21,9%)	
ОНМК	5 (6,8%)	
Неопластический процесс	2 (2,7%)	
Реваскуляризация миокарда в анамнезе:	50 (68,4%)	
Чрескожное коронарное вмешательство	39 (53,4%)	
Аорто-коронарное шунтирование	11 (15,0%)	

3.2 Оценка получаемой терапии при первичном обращении у пациентов с ИБС

Гиполипидемические препараты при первичном обращении принимали 54 (73,9%) больных, однако только у 21 (28,7%) пациента были достигнуты целевые значения показателей ХС ЛПНП (ниже 1,8 ммоль/л) (таблица3).

Таблица 3 — Лекарственная терапия, получаемая пациентами при первичном обращении

Лекарственный препарат	Медиана дозы препарата, V0, N=73
Розувастатин	20 [10;20] N=14
Аторвастатин	20 [20;40] N=39
Лозартан	25 [25; 50] N=5
Валсартан	80 [80;80] N=10
Эналаприл/Фозинаприл	10 [10;20] N=19
Периндоприл	5 [4; 5] N=12
Рамиприл	7,5 [3,125;10] N=4
Метопролол	50 [25;50] N=12
Бисопролол	5 [2,5; 5] N=30
Карведилол	18,75 [12,5; 18,75] N=2
Соталол	140 [120; 140] N=2
Небиволол	3,75 [2,5;3,75] N=2
Амлодипин	5 [5; 10] N=17
Нитраты	20 [20; 40] N=9
Триметазидин	35 мг N=5

Во время первичного обращения (визит V0) больным давались рекомендации по коррекции терапии врачами научного центра.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на момент обращения принимали 35 пациентов (47,9%), 15 (20,5%) пациентов принимали блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Из антиангинальных препаратов, влияющих на частоту сердечных сокращений (ЧСС), 47 (66,2%) пациентов принимали бета-адреноблокаторы (ББ). 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 человек (86%), из них комбинированную лекарственную терапию после перенесенного острого коронарного синдрома и ЧКВ получали 19 человек

(31%), 5 пациентам при наличии стабильной ИБС и ФП в анамнезе были назначены только новые оральные антикоагулянты (НОАК). В целом из 12 пациентов с ФП принимали НОАК 10 человек, никому не был назначен варфарин. 10 (13,7%) пациентам при первичном обращении (V0) была назначена комбинированная гиполипидемическая терапия (добавлен фенофибрат (2,7%), эзетимиб (10,9%), антиагреганты (10 пациентам, 13,7%), АРА/ИАПФ (16 пациентам, 22%), ББ (16 пациентам, 22%), если ранее пациенты не принимали или им не были рекомендованы к приему данные группы препаратов (таблица 3).

В таблице 4 представлены исходные показатели липидного спектра.

Таблица 4 — Показатели липидного спектра в исследуемой группе больных V0, n=73

Показатели липидного спектра	Значение
ОХС, ммоль/л	4,48 (МЕ 4,2 (2,64:8,71))
ХС ЛНП ммоль/л	2,52 (МЕ 2,35 (0,72:6,44))

3.3 Сравнительный анализ и оценка качества получаемой терапии у пациентов при повторном визите через 3 месяца

Во время второго визита вновь проводилась оценка соответствия терапии КР, а также частоты достижения целевых уровней АД ($\leq 140/90$ мм рт.ст.) и ХС ЛНП (Таблица 5). Во время второго визита (V1) 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. Отклик составил 87,6%. Отдельно проводился анализ фармакотерапии у пациентов со стабильной стенокардией (n=41), а также в подгруппе больных с сочетаниями ИБС и артериальной гипертензией (АГ; n=57). У 10 из 64 пациентов (15,6%) оценка липидного профиля, а также коррекция гиполипидемической терапии не были проведены в связи с невозможностью определить показатели холестерина в поликлинике по месту жительства.

Таблица 5 — Динамика приема лекарственных препаратов у пациентов с ИБС после коррекции терапии при первичном обращении (визит V0, V1)

Препараты	V0 (Первичное обращение) N=73	V1 (3 месяца наблюдения), N=64		P (V0-V1)	
		Назначе- ния врача	Выполне- ние рекомен- даций пациентами		
Антиагрегант	63 (86,3%)	63(98,6%)	63(98,4%)	> 0,1	
Бета-блокаторы	48 (65,7%)	56(87,5%)	52(81,0%)	0,002	
Статины	54 (74,6%)	64 (100%)	62(97,0%)	<0,001	
Эзетимиб	0	9 (14%)	8 (12,5%)	> 0,1	
Фенофибрат	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 дигидропир идиновые	17 (23,3%)	21(33,0%)	21(33,0%)	> 0.1	
НОАК у пациентов с ФП (n=12)*	10 (83,3%)	12 (100%)	11 (91,6%)	> 0.1	

Примечание: * проценты рассчитаны для пациентов с фибрилляцией предсердий

Во время визита V1 по сравнению с V0 отмечено значимое увеличение частоты приема гиполипидемических препаратов на момент второго обращения (р <0,001). Во время визита V1 статины (розувастатин или аторвастатин) принимали 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 V1 ИАПФ принимали 36 пациентов (56%) преимущественно в средних и высоких дозах. Треть пациентов принимали АРА, чаще использовался валсартан и лозартан в низких дозах (22% больных).

При анализе полученных данных 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 (53% пациентов), реже использовался метопролол, преимущественно в низких дозах (14%), карведилол (6%) и соталол — у 2 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в анамнезе.

На визите V1 сохранялась высокая частота приема антиагрегантов (98,4% пациента). 10 пациентам при наличии стабильной ИБС и ФП в анамнезе были назначены прямые пероральные антикоагулянты, 1 пациент не принимал антикоагулянтную терапию в связи с онкологией (отменены в связи с высоким риском кровотечения).

На рисунке 2 показана доля больных ИБС, получавших согласно КР все 4 необходимые группы препаратов (статины, антиагреганты, ББ, ИАПФ/АРА). Видно, что после коррекции терапии число таких больных значительно возросло.

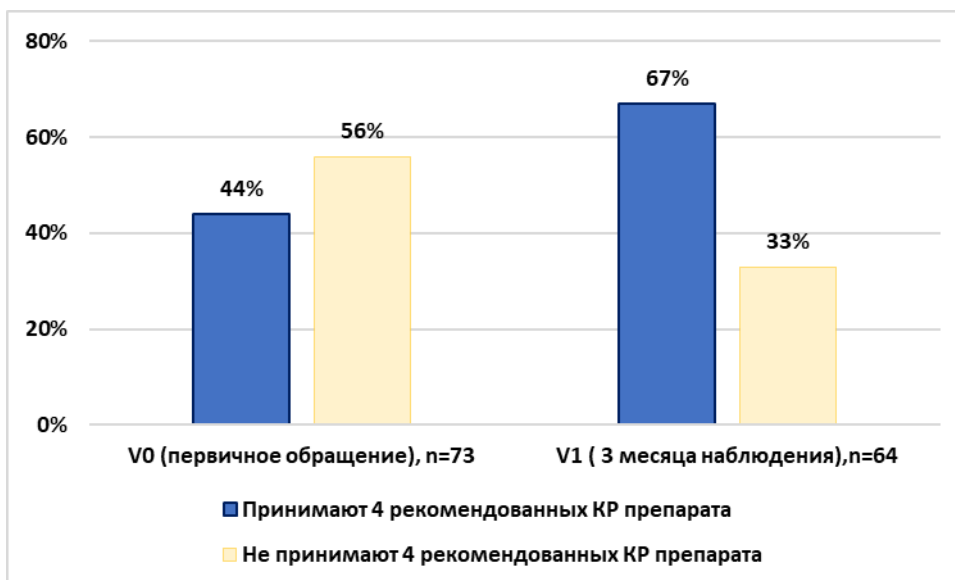


Рисунок 2— Прием пациентами с хронической ИБС 4 рекомендованных КР групп препаратов (статины, ББ, антитромботические препараты, ИАПФ/АРА)

3.4 Анализ достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и ХС ЛПНП при первичном обращении и через 3 мес наблюдения

Во время визита V1 (рисунок 3) значительно увеличилась частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) по сравнению с визитом V0 (p=0,004)

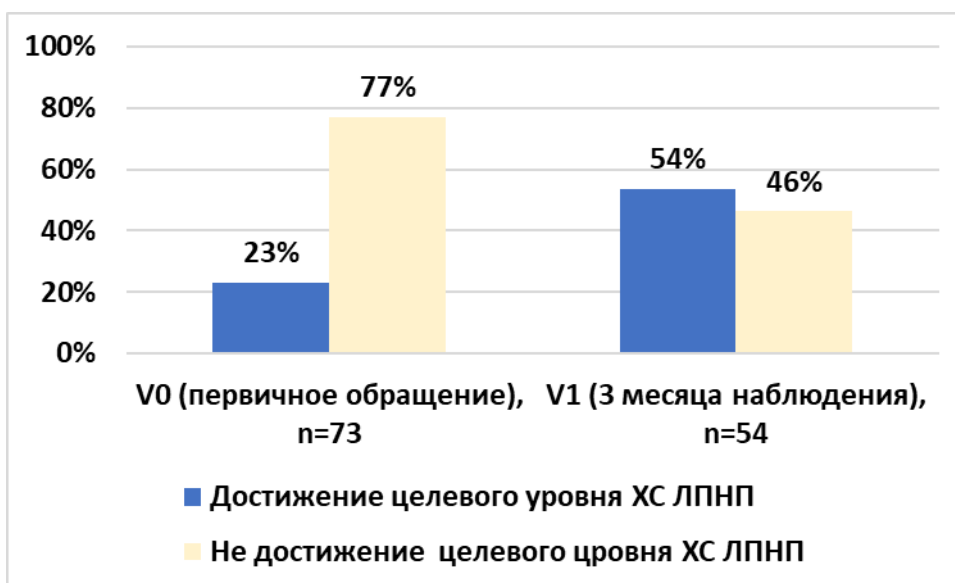


Рисунок 3 — Достижение целевого ХСЛПНП во время первичного обращения и через 3 месяца наблюдения

На визите V1 у больных с АГ выявлено значимое увеличение частоты достижения целевого уровня АД (p <0,001) после коррекции терапии (рисунок 4).

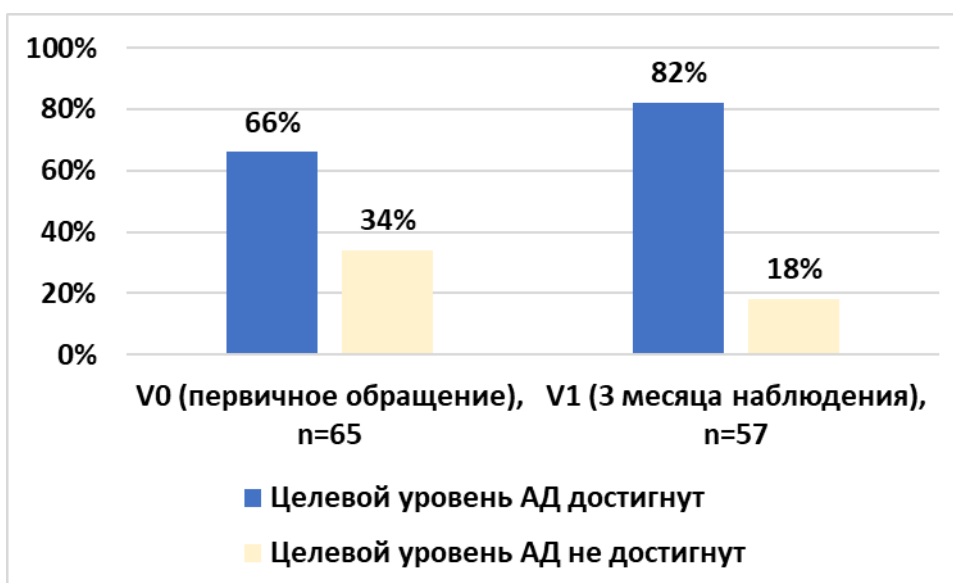


Рисунок 4 — Достижение целевого АД у пациентов с сопутствующей АГ до и после первичной коррекции терапии (V0, V1)

3.5 Сравнительный анализ и оценка качества терапии пациентов во время всех визитов в центр

Во время третьего визита исследования ALIGN (V2) через 12 месяцев после первичного обращения были обследованы 57 пациентов (47 мужчин и 10 женщин). Отозвали свое согласие на участие в исследовании после повторного обращения (визит 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).

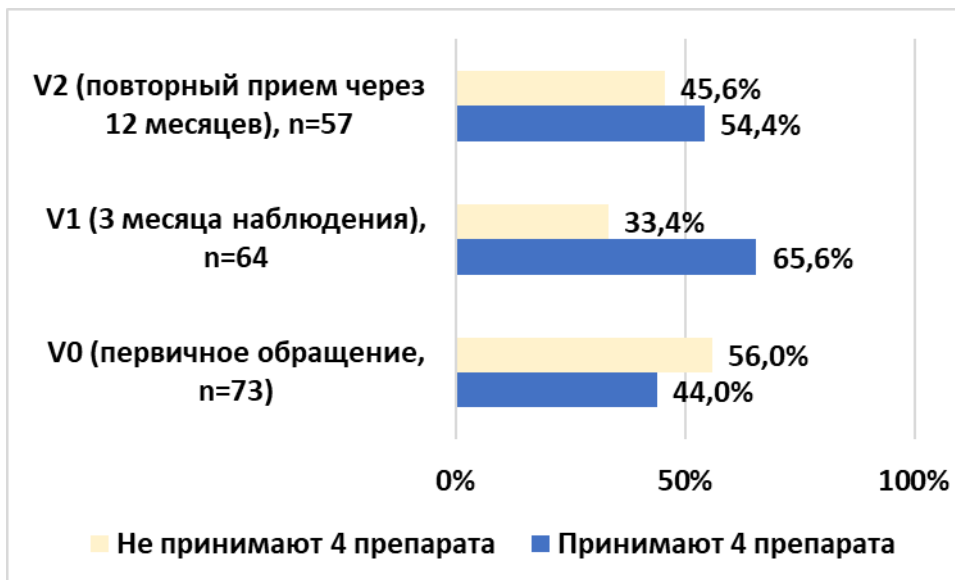


Рисунок 5 — Прием пациентами со стабильной ИБС препаратов 4 основных классов (статины, ББ, антитромботические препараты, иАПФ/АРА)

Во время визита V2 (через год наблюдения, через 9 месяцев после первичной оценки результатов коррекции) отмечается некоторое снижение частоты приема ИАПФ, ББ, статинов по сравнению с визитом коррекции терапии V1, статистически незначимое (Таблица 6)

Лекарственные препараты, принимаемые пациентами во время всех визитов, представлены в таблице 7.

Таблица 6 – Прием лекарственных препаратов пациентами с ИБС (визиты V0, V1, V2)

Препараты	V0 (Первичное обращение) N= 73	V1 (Повторный прием через 3 мес.) N=64	V2 (Повторный прием через 12 мес), N=57	P V1-V2
1 Антиагрегант	63 (86,3%)	63 (98,4%)	54 (94,7%)	0,1
Бета-блокатор	48 (65,7%)	52 (81%)	47 (82,4%)	0,75
Статины	54 (74,6%)	62 (97%)	55 (96,4%)	1,0
Эзетимиб	0	8	6	1,0
Фенофибрат	0	2	2	0,21
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	35 (47,9%)	36 (56%)	28 (49,0%)	1,0
Антагонисты рецепторов ангиотензина	15 (20,5%)	19 (29,6%)	16 (28,0%)	1,0
Нитраты	9 (12,3%)	9 (14%)	8 (14,0%)	1,0
Антагонисты кальция дигидропиридиновые	17 (23,3)	21 (33%)	16 (28,0%)	0,58
НОАК у пациентов с ФП (n=12)	10 (83,3%)	11 (91,6%)	12 (100%)	1,0

Примечание: * - проценты рассчитаны для пациентов с фибрилляцией предсердий.

Таблица 7 — Дозы лекарственных препаратов на всех визитах

Лекарственный препарат	Медиана дозы препарата, V0, N=73	Медиана дозы препарата V1, N=64	Медиана дозы препарата V2, N=67
Розувастатин	20 [10;20] N=14	20[10;40] N=19	20[10;40]N=16
Аторвастатин	20[20;40]N=39	40[20;40]N=43	40 [20;40] N=39
Лозартан	25 [25; 50] N=5	50 [25;50] N=7	25 [25;25] N=6
Валсартан	80 [80;80] N=10	80 [80;160] N=12	160[80;160] N=10
Эналаприл/Фозиноприл	10 [10;20] N=19	20 [20;40] N=19	20 [10;20] N=16
Периндоприл	5 [4; 5] N=12	1,25 [1,25;5] N=11	5 [4;5] N=9
Рамиприл	7,5[3,125;10] N=4	7,5 [5; 12,5] N=6	10 [5;] N=3
Метопролол	50 [25;50] N=12	50 [25;50] N=10	50 [50;100] N=8
Бисопролол	5 [2,5; 5] N=30	5 [2,5;5,625] N=34	5[2,5;5,625] N=30
Карведилол	18,75 [12,5; 18,75] N=2	25[5,625;25] N=4	25 [25,37,5] N=5
Соталол	140 [120;140]N=2	140[120;140] N=2	160[120;160] N=3
Небивалол	3,75[2,5;3,75] N=2	3,75 [2,5;3,75] N=2	2,5 N=1
Амлодипин	5 [5;10] N=17	5 [5;10] N=21	5[5;10] N=16
Нитраты	20 [20;40] N=9	20 [20;40] N=9	20 [20;40] N=8
Триметазидин	80 N=5	80 N=5	80 N=4

3.6 Анализ достижения целевого уровня АД у пациентов с АГ и целевого уровня ХС ЛПНП во время всех визитов в центр

Отмеченное во время второго визита (V1) статистически значимое снижение АД сохранялось на визите V2 (Табл.8). Медиана систолического АД при первичном обращении составила 130[120-140]мм рт. ст., диастолического

—80 мм рт. ст. [70-85], при повторном визите в центр через 3 месяца после коррекции медиана систолического АД =128 мм рт. ст. [118-134], диастолического 80 мм рт. ст. [70-80], при повторном обращении через 12 месяцев медиана АД систолического составила 120 [115-134] , диастолического- 80 мм рт. ст. [70-80]. Такие же результаты получены и по достижению целевого уровня холестерина ЛПНП (рисунок 6,7).

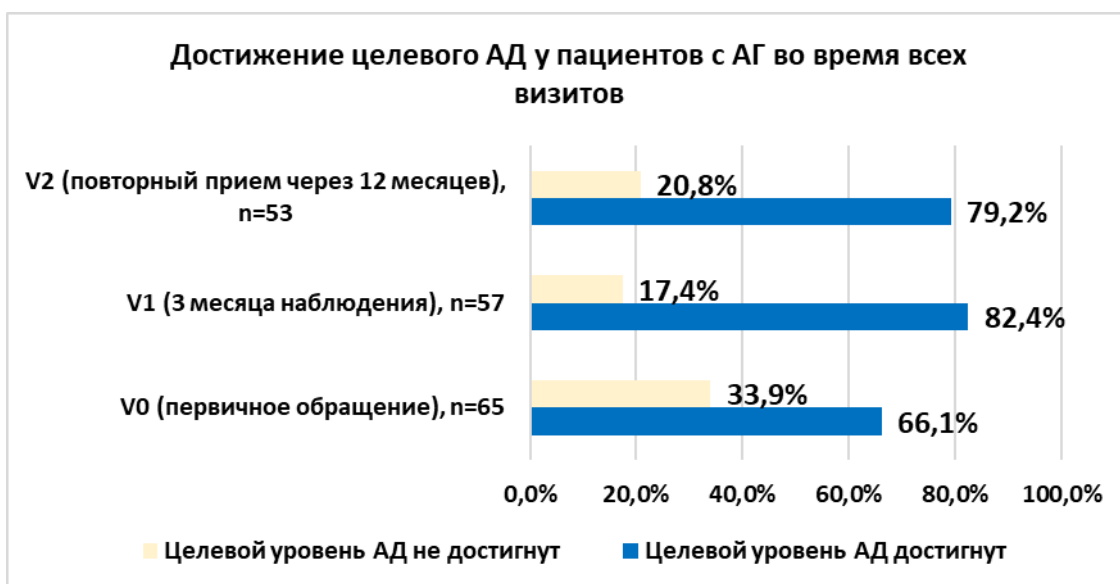


Рисунок 6 — Достижение целевого уровня АД на всех этапах исследования у пациентов с сопутствующей АГ

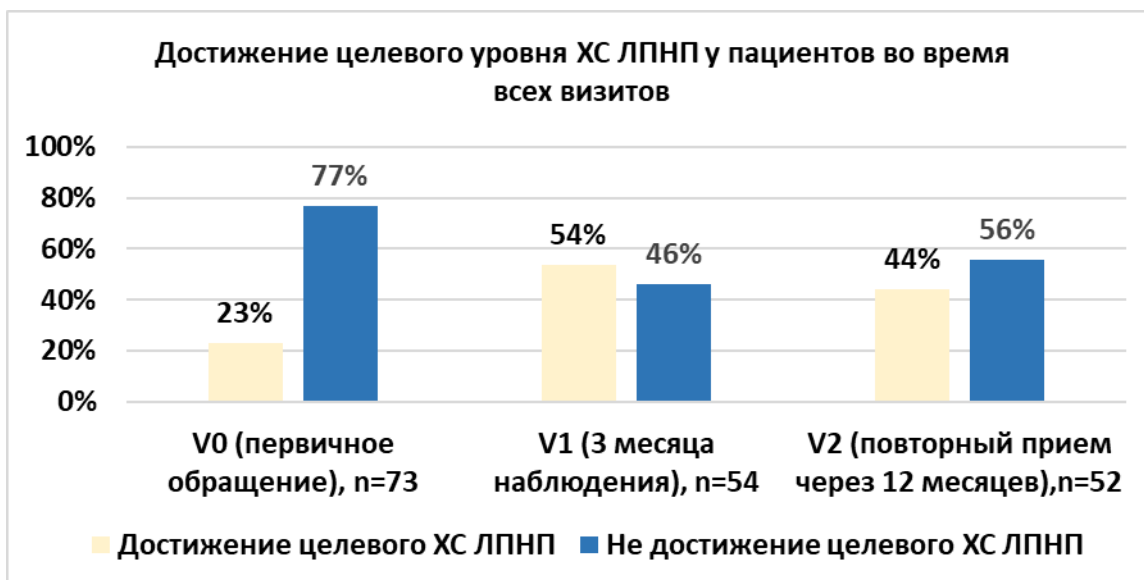


Рисунок 7 — Достижение целевого уровня ХС ЛПНП во время визитов V0, V1, V2

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

По результатам проведенной работы также оценивалось соблюдение пациентами и врачами принципов вторичной профилактики ИБС. При оценке учитывались следующие принципы: высокая приверженность врача и пациента к назначению и приему лекарственных препаратов (иАПФ, статины, антиагреганты, ББ), соблюдение пациентом здорового образа жизни и отказ от вредных привычек, отсутствие избыточной массы тела и достижение целевых показателей уровня АД у пациентов с сопутствующей АГ и уровня ХС ЛПНП у всей группы пациентов. Через 12 месяцев наблюдения соблюдение 5 принципов вторичной профилактики ИБС выявлено только у 7% пациентов (4 больных) и у 24,5% (14 пациентов) -при соблюдении 4 принципов

3.7 Сравнительная характеристика приверженности пациентов лечению при обращении в центр и через 1 год наблюдения

При оценке полученных результатов Шкалы приверженности НОДФ среди пациентов отмечается лишь тенденция к улучшению общей приверженности пациентов к лечению по сравнению с визитом первичного обращения ($p = 0,2$). (Рисунок 8)

Наиболее частыми причинами неприверженности к лечению были: нежелание пациента принимать большое количество препаратов длительно, опасение побочных эффектов, реже —забывчивость, отсутствие улучшения и высокая цена препарата.

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 8)

При оценке медианы уровня ХС ЛПНП у обследуемой группы пациентов отмечено достоверное снижение данного показателя в динамике через 3 месяца наблюдения ($p < 0,007$) (Таблица 9)

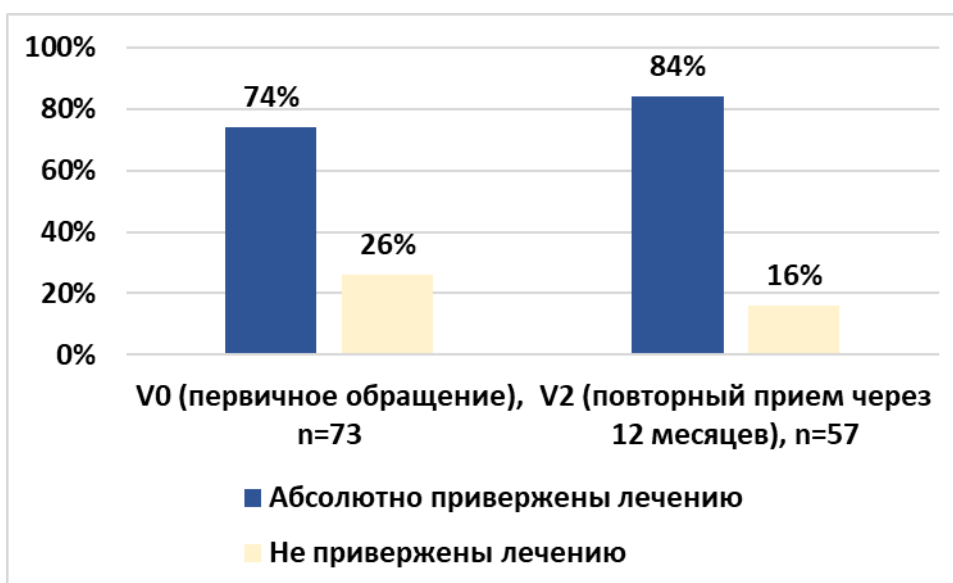


Рисунок 8 — Динамика общей приверженности лечению у пациентов при первичном обращении и через год наблюдения

Таблица 8 — Достижение целевого ХС ЛПНП в зависимости от приверженности к терапии

	Абсолютно приверженные лечению	Не приверженные лечению	Р
Достигли целевого ХС ЛПНП, n	22	1	0,03*
Не достигли целевого ХС ЛПНП, n	21	8	

Таблица 9 — Медиана значения ХС ЛПНП у пациентов во время всех визитов.

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

3.8 Качество жизни пациентов со стабильной ИБС при первичном обращении и через 1 год наблюдения

При оценке медианы показателей КЖ в исследовании ALIGN отмечается статистически значимое улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение выраженности и частоты приступов стенокардии напряжения в динамике через год наблюдения ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 — Показатели качества жизни во время первого визита (V0) и через год наблюдения (V2) у пациентов с клиникой СН

Категории	Первичное обращение (V0), N=44, %	Повторный прием через 12 мес (V2), N=36,%	P
Ограничение физической нагрузки (PL)	ME 67,7 (53,3-74,9)	ME 68,8 (54,4-82,2)	0,003
Частота приступов стенокардии (AS)	ME 75 (50-125)	ME 100 (75-125)	0,003
Стабильность стенокардии (AF)	ME 90 (80-100)	ME 100 (80-100)	0,045
Удовлетворенность лечением (TS)	ME 88,7 (82,5-95)	ME 90 (85-95)	0,5
Отношение к болезни (DP)	ME 66,6 (50-83,3)	ME 75 (60,3-91,6)	0,07

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

3.9 Результаты, полученные во время пандемии Covid – 19 при 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 дезагрегантам и статинам (Таб. 11).

Таблица 11 — Динамика приема препаратов у пациентов через год наблюдения и во время самоизоляции пандемии Covid -19

Группы препаратов	Приверженность во время визита V2 исследования ALIGN, n=39 (%)	Приверженность в период самоизоляции, n=39 (%)	p
Дезагреганты	37 (94,8%)	30 (77%)	0,04
Статины	39 (100%)	34 (87,2%)	0,05
Бета-адреноблокаторы	34 (87,2%)	32 (82%)	0,5
Ингибиторы АПФ	26 (66,7%)	26 (66,7%)	1,0
БРА	9 (23,0%)	9 (23,0%)	0
АК дигидропиридиновые	12 (30,8%)	12 (30,8%)	11,0
НОАК у пациентов с ФП (n=8)	8 (100%)	7 (87,5%)	11,0

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).

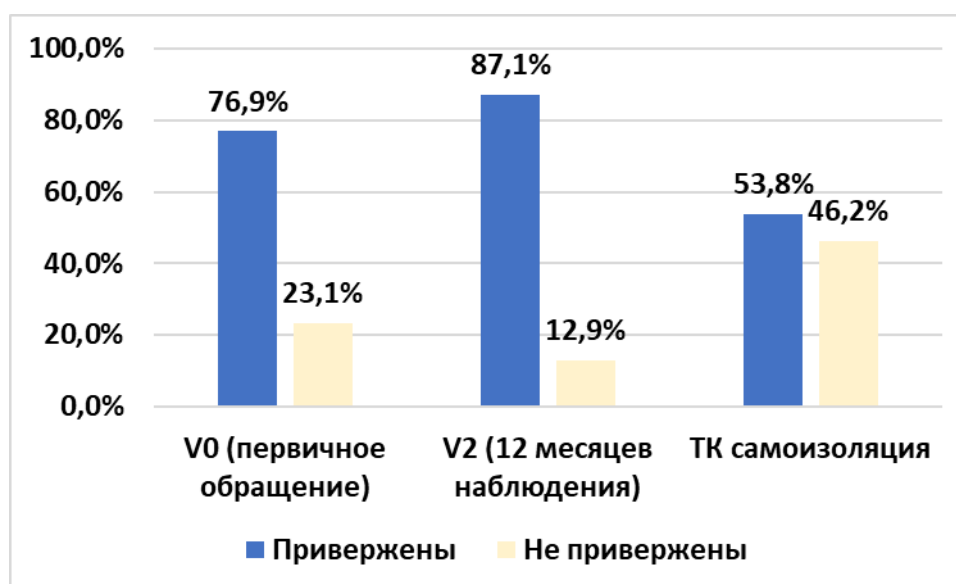


Рисунок 9 — Динамика приверженности к терапии до и во время периода самоизоляции при пандемии COVID-19, n=39.

3.10 Отдаленные исходы

Через 12 месяцев наблюдения отклик составил 80,8%, 14 пациентов отозвали согласие на участие в исследовании по разным причинам, однако достоверно известен их жизненный статус на момент окончания исследования. За время наблюдения 3-12 месяцев 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.

Зарегистрированные за 12 месяцев наблюдения исходы представлены в таблице 12.

Анализ связи показал отсутствие влияния факторов приверженности лечению, частоты приема 4 групп ЛП, тяжести течения ИБС на возникновение первичной комбинированной конечной точки (ПККТ).

Таблица 12 – Исходы пациентов в течение 12 месяцев наблюдения

Компоненты ПККТ	Количество пациентов (n)
Сердечно-сосудистая смерть	1
КАГ со стентированием	4
Декомпенсация ХСН	1
Пароксизм ФП	4
ОНМК	1
Ухудшение течение ИБС без ЧКВ	1

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Особенности проведенного исследования

ИБС, являясь самой частой причиной смерти населения развитых стран, социально значимая проблема. Многочисленные данные доказательной медицины определили алгоритм лечения ИБС, позволяющий существенно снизить вероятность смерти от этого заболевания и улучшить качество жизни больных. В реальной клинической практике эти алгоритмы соблюдаются далеко не всегда [116-122], в связи с чем проведение исследований, направленных на улучшение соблюдения современных КР, являются актуальными.

Работа проведена на базе регистра «Профиль», что дает право считать группу изучаемых пациентов репрезентативными.

В исследование включены пациенты из базы регистра ПРОФИЛЬ. В работе изучен «портрет» пациента со стабильной ИБС в рамках амбулаторного регистра и исходное качество получаемой пациентами со стабильной ИБС терапии в реальной клинической практике, а также приверженность пациентов к соблюдению врачебных рекомендаций, динамика качества жизни. Для получения информации использованы опросники, клинико-инструментальные и аналитические методы диагностики.

Особенностью исследования ALIGN была одновременная оценка приверженности врачей к соблюдению КР и приверженности больных к сделанным назначениям. Кроме того, во время первого визита (V0) была сделана попытка скорректировать ранее получаемое больными лечение в соответствии с действующими на момент исследования КР. Во время второго визита (V1) оценивался результат проведенной коррекции. Через 9 месяцев после первичной оценки результатов коррекции (V2, 12 месяцев наблюдения) оценивалась длительная приверженность больных к скорректированной терапии. Исследований подобного рода в доступной нам литературе не встречалось.

4.2 Качество исходной терапии

Перед практикующим врачом всегда стоит сложная задача подбора оптимальной терапии больному ИБС. В идеале такая терапия должна

соответствовать современным КР. Однако практикующий врач далеко не всегда хорошо знаком с этими документами [121,117, 123-125]. Кроме того, КР не предполагают индивидуального подхода к лечению конкретного больного, страдающего, как правило, несколькими заболеваниями и требующего назначения разных групп препаратов. Кроме того, КР достаточно часто меняются, что создает практикующему врачу дополнительные сложности при назначении лечения.

В 2019 г. представлены новые Европейские клинические рекомендации по лечению хронического коронарного синдрома [58], которые претерпели ряд принципиальных изменений по сравнению с предыдущей версией. Данное исследование проведено в рамках рекомендаций ESC 2013 (действующих на момент проведения исследования) [126]. Исследование ALIGN позволило не только зафиксировать терапию, реально получаемую больными, наблюдающимися в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения, но и оценить, насколько возможно улучшить ее в соответствии с КР.

В нашем исследовании, проводившемся в Москве, мы выявили достаточно высокую частоту приема статинов (74,6%) на амбулаторном этапе у пациентов со стабильной ИБС. Уровень назначения необходимой терапии пациентам с целью вторичной профилактики ИБС отражает более высокую частоту приема всех групп лекарственных препаратов в сравнении с усредненными данными исследования PURE [127], значительно превосходит результаты, полученные в исследовании ОСКАР [121], вполне согласуется с данными РЕКВАЗА [128]. Стоит отметить, что терапия, получаемая пациентами на амбулаторном этапе, демонстрирует относительно высокую частоту приема рекомендованных для лечения стабильной ИБС препаратов, однако достижение целевых значений показателей АД и ХС ЛПНП оставляет желать лучшего, по-видимому, из-за отсутствия индивидуализированного подхода к лечению пациента. В нашем исследовании только треть пациентов (29%) со стабильной ИБС до обращения в специализированное кардиологическое учреждение получали адекватную гиполипидемическую терапию, обеспечивающую достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП.

Согласно проведенной работе полное соблюдение КР как со стороны врача так и стороны пациента к визиту через 12 месяцев наблюдения выявлено только у 7% пациентов (4 больных) при учете 5 принципов профилактики и у 24,5% (14 пациентов) при учете 4 принципов через 12 месяцев наблюдения. При оценке учитывались следующие принципы: высокая приверженность врача и пациента к назначению и приему лекарственных препаратов (иАПФ, статины, антиагреганты, ББ), соблюдение пациентом здорового образа жизни и отказ от вредных привычек, отсутствие избыточной массы тела и достижение целевых показателей уровня ХС ЛПНП у всей группы пациентов и АД у пациентов с сопутствующей АГ. В то же время в исследовании из Северной Калифорнии, проведенном Solomon M.D., Leong T.K. также оценивались медикаментозная терапия (назначение β -блокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, липидных препаратов и антитромбоцитарных препаратов), контроль факторов риска (артериальное давление $<140/90$ мм рт. ст. и холестерина липопротеинов низкой плотности $\leq 1,8$ ммоль/л). Были обследованы 25778 пациентов через 30 и 90 дней после пересеченного ОИМ (2008-2014гг) общая приверженность к лечению и учете принципов профилактики ССЗ через 30 дней составила 35% при учете 6 принципов, 34% при соблюдении 5 принципов профилактики; через 90 дней 31 и 23% при соблюдении 6 или 7 принципах профилактики [129].

В работе Farkouh M. и соавт. проведен анализ исследований COURAGE, FREEDOM, BARI 2D, проанализированы данные 5 034 пациентов с СД и операцией реваскуляризации при ИБС. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП через 1 год наблюдения увеличилось с 55% до 77% в COURAGE, с 59% до 75% в исследовании BARI 2D и с 34% до 42% в исследовании FREEDOM. Аналогичное улучшение результатов по достижению целевых значений АД наблюдались и для систолического артериального давления. При оценке достижения всех 4 заранее определенных целей (уровень ХС ЛПНП, АД, глюкозы крови, прекращение курения) через год наблюдения достигли только 18% подгруппы диабета

COURAGE, 23% пациентов BARI 2D и 8% пациентов FREEDOM [63], что несколько выше, чем в нашем исследовании.

Ограничением к абсолютному соблюдению КР в данном исследовании можно считать высокую частоту самостоятельной коррекции терапии среди пациентов (отмена препарата или изменение дозы отмечено у 25% пациентов за время всего исследования на разных его этапах) и не достаточное соблюдение принципов КР врачом. Проведенных визитов в рамках исследования было недостаточно для назначения дополнительных ЛП или титрования доз принимаемых пациентами лекарств с целью достижения целевых значений ХС ЛПНП и АД.

4.3 Возможность улучшения качества терапии

Оценивая результаты первого этапа исследования, можно сказать, что приверженность врачей к назначению ЛП, согласно КР, остается недостаточной. При попытке улучшить качество терапии у пациентов со стабильной ИБС, добиться результатов, превосходящих ранее проведенные исследования, к сожалению, полностью не удалось. Возможно, это обусловлено недостаточным количеством визитов, ограничивающих исследование, не были исчерпаны все возможности по титрованию и достижению максимальных доз препаратов, назначению комбинированной терапии.

Настоящее исследование показало, что коррекция лекарственной терапии, выполненная во время визита (V0), привела к повышению ее соответствия КР. В первую очередь, это отразилось на частоте назначения ББ, гиполипидемических препаратов, иАПФ/АРА. Следует отметить, что не все больные выполняли рекомендации врачей, сделанные во время первого визита (V0), поэтому суммарный результат мог быть еще лучше. Среди больных ИБС во время второго визита значимо увеличилось число больных, принимающих все 4 необходимых в таких случаях препарата (антиагреганты, статины, ББ, ИАПФ/БРА); число больных с достижением целевого уровня ХС ЛПНП, хотя этот результат весьма далек от желаемого и свидетельствует о недостаточной интенсивности гиполипидемической терапии.

В исследовании Ergatoudes С, Thunström Е при обследовании 200 больных через 2 года после перенесенного ОИМ достижение целевого уровня ХС ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л) зарегистрировано только у 18,5% пациентов, достижение целевого систолического АД достигнуто у 45,5%, только 3,5% пациентов достигли все цели вторичной профилактики, включающие в себя оптимальное АД, уровень ХС, глюкозы крови, регулярную физическую активность, отказ от курения и фармакологическое лечение. Результаты исследования показали также недостаточную частоту использования необходимых КР ЛП. Существенно чаще в нашем исследовании отмечено достижение целевых уровней АД у пациентов с наличием АГ и уровня ХС ЛНП, что можно объяснить либо лучшей приверженностью к терапии в исследовании ALIGN, либо большими дозами использованных препаратов [130].

Полученные результаты в нашей работе согласуются с данными исследования Е. Andres и соавт., в котором на фоне коррекции врачами в течение 12 мес терапии получено значимое улучшение приема ББ и статинов при сравнении с контрольной группой [131].

Достижение пациентами целевых уровней АД во время визита V1 (через 3 мес наблюдения) исследования ALIGN превосходит результаты, полученные в исследовании О.А. Агеенковой (проводилось в кардиологическом отделении стационара, оценивались группы пациентов с АГ, ИБС, АГ+ИБС), где через 48 нед после коррекции терапии у пациентов с ИБС и АГ отмечено ухудшение приверженности терапии у 50% больных, снижение частоты достижения целевого АД по данным СМАД, увеличение числа эпизодов ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ [132].

По качеству проводимой терапии данные нашей работы согласуются с результатами исследования «Прогноз ИБС», где также наблюдалась высокая частота назначения ИАПФ (84,4%), статинов (85,5%), ББ (91%), ацетилсалициловой кислоты (96%) после коррекции терапии в стационаре, однако достижение целевого ХС ЛНП было существенно ниже, и составило всего 6,3% [16].

Результаты полученные на втором этапе исследования ALIGN согласуются с результатами исследований CLARIFY, EUROASPIRE и PRIMA по частоте приема пациентами с ИБС ББ, ИАПФ, статинов, антиагрегантов [133-135].

4.4 Приверженность к скорректированному лечению

Несмотря на возможности современной фармакотерапии с доказанной эффективностью по улучшению качества жизни и ее продлению на первый план выходит недостаточная информированность врача о изменяющихся принципах лечения и частый отказ пациентов соблюдать рекомендации врача. Для достижения поставленных целей необходимо повышать сотрудничество пациента с врачом. Своевременное повышение квалификации врача с учетом часто меняющихся КР по лечению ИБС необходимо для увеличения эффективности лечения, снижения рисков сердечно-сосудистых событий. Инертность врачей, отсутствие последовательности в лечении, а также низкая информированность врачей являются факторами, ухудшающими течение ИБС у пациентов.

За время наблюдения пациентов в течение 12 месяцев нам удалось достичь улучшения приема ББ и гиполипидемических препаратов и повысить приверженность больных к лечению на протяжении всего времени наблюдения. Данные результаты согласуются с работами Qiangian Shen и соавт. [136] и ASPIRE - 3-PREVENT [137]. В работе Qiangian Shen и соавт. (Китай, n=77) [136] показано, что влияние сестринского вмешательства в проведение профилактических мероприятий у пациентов с ИБС позволяет статистически значимо улучшить результаты в отношении здоровья и поведения (самоконтроль), физической активности (за исключением высокого потребления энергии), соблюдения режима приема лекарств, тревожности, по достижению оптимального систолического АД, ИМТ и уровня ХС ЛПНП. Результаты опроса 3926 пациентов в исследовании ASPIRE - 3-PREVENT показывают высокую частоту назначения антиагрегантов (94%) и статинов (85%), достижения целевого АД у 70% пациентов и ХС ЛПНП у 54% пациентов (целевой уровень ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л) [137]. Таких результатов в нашем исследовании удалось достичь только через 3 месяца наблюдения.

В исследовании EUROASPIRE IV [138] оценка полученных результатов была проведена на основании 16 426 медицинских записей и опроса 7998 пациентов. По результатам исследования 42,7% пациентов имели АД выше 140/90 мм рт.ст., а достижение ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль\л отмечено только 19,5% пациентов. При оценке качества проводимой терапии антитромбоцитарные препараты принимали 93,8%; бета-блокаторы — 82,6%; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина — 75,1%; статины — 85,7%, что превышает результаты нашего наблюдения во время первичного обращения.

В нашей работе через 3 месяца после первичной коррекции терапии отмечается также увеличение числа больных, принимающих все 4 основные группы лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз. Также среди пациентов с АГ имеет место значимое увеличение количества больных, достигших целевого АД и целевого уровня ХС ЛПНП среди всех пациентов, принявших участие в исследовании. Полученные результаты сохранились и к окончанию годового наблюдения.

Результаты, полученные в нашем исследовании согласуются с данными, описанными в ряде зарубежных и российских работ, демонстрирующих также высокую частоту приема рекомендованной КР терапии (преимущественно ББ, статинами, антитромботическими препаратами)[139-143], однако при этом отмечено недостаточное достижение целевых АД и ХС ЛПНП в половине из указанных исследований [137,141,143].

В работе P.Jankowski и соавт. по приему лекарственных препаратов, проведенному в Польше, доля пациентов с ИБС, принимавших статины и ББ составила около 90% через 6-18 месяцев после выписки из стационара, что согласуется с результатами нашего исследования в том числе и по достижению целевого уровня ХС ЛПНП (58%), однако достижение целевых значений АД (38%) оставляют желать лучшего [142].

При анализе данных исследования Н.Кпорф и соавт. за одно десятилетие (1997-1999 и 2008-2011гг) показано улучшение использования всех групп

препаратов среди пациентов с стабильной ИБС [141]. В работе были использованы данные национальных опросов здоровья по обследованию взрослых в Германии (n=411, n=440). За одно десятилетие увеличилась частота приема антитромбоцитарных препаратов (с 24,0% до 59,6%), статинов (с 18,5% до 56,2%), ББ (с 24,7% до 65,5%) и АРА (с 31,6% до 69,0%), снизилась частота использования блокаторов кальциевых каналов (с 33,3% до 20,5%) и нитратов (с 40,6% до 10,1%).

При анализе полученных данных в нашей работе достигнутый во время визита повторного приема через 3 месяца наблюдения (V1) эффект после коррекции терапии в целом сохраняется и на визите через 12 месяцев наблюдения (V2) (9 месяцев после повторной коррекции), что превосходит данные, полученные в исследованиях F.A. Abdu (время наблюдения 2 года) и соавт. и DYSIS II (время наблюдения 120 дней), где отмечено более значимое снижение частоты приема лекарственной терапии после выписки из стационара [144,145].

4.5 Одномоментные исследования качества терапии

Исследования, изучающие взаимосвязь заболевания, факторов, характеристик популяции в определенное время называют одномоментными (поперечными). Участники данного исследования подвергаются однократному обследованию с последующей возможностью оценки полученных данных, оценить исход, эффективность и распространенность заболевания. Частью одномоментного исследования для сравнения с крупными работами как российских, так и зарубежных авторов может быть оценка качества терапии и достигнутых результатов при первичном обращении. Полученные нами данные при первичной оценке уступают результатам некоторых крупных исследований, например EUROASPIRE III, где приняли участие 22 европейские страны [134]. В то же время результаты нашей работы в первичной оценке терапии согласуются с данными одномоментного исследования Ефанова А.Ю., где оценивалась приверженность пациентов к лечению, факторы риска по ИБС и выявлено, что почти треть пациентов с очень высоким риском ССО не принимает статины, ББ [95].

В многоцентровом исследовании G.H. Gislason с оценкой терапии у 55 тысяч пациентов при объединении результатов регистров у пациентов со стабильной ИБС после ОИМ в период с 1995г по 2002гг полученные результаты через 1,3,5 лет вполне согласуются с результатами исследования ALIGN по приему ББ, статинов, иАПФ [97].

Примером одномоментного исследования также может быть работа Simpson E и соавт., в которой результаты оценивались по количеству выписанных рецептов пациентам после перенесенного ОИМ за период 1996 по 1998гг (n=14057). При этом, несмотря на недостаточное назначение препаратов для лечения ИБС, полученные результаты предполагают высокую вероятность приверженности к лечению у пациентов [146].

R.J. Simpson и соавт. [147] в своем исследовании оценивали изменение схемы лечения у пациентов с очень высоким риском ССО и не достижением целевого ХС ЛПНП и выявили высокую частоту отмены гиполипидемической терапии в течение 12 мес, что говорит о необходимости повышения качества знаний врача современных КР, приверженности пациента и врача лечению.

Результаты, полученные в исследовании ALIGN при первичном обращении по приему гиполипидемических препаратов почти в 2 раза превосходят результаты, полученные в исследовании АРГО (2015г) по частоте приема статинов (зарегистрирован только у 43,1% пациентов) и почти в 3 раза по достижению целевого уровня ХС ЛПНП (7,38%).

В то же время результаты нашего исследования согласуются с результатами исследования Трипкош С.Г. (2013г.) по частоте достижения целевого ХС ЛПНП в группе обследуемых пациентов (26,3%), хотя прием статинов был отмечен только у половины пациентов, принявших участие в исследовании (55%).

4.6 Исследования с вмешательством и коррекцией терапии

Данный вид исследования предполагает намеренное вмешательство в исследование с целью оценки полученных новых результатов.

Аналогом нашего исследования при оценке достижения целевых значений ХС ЛПНП у пациентов со стабильной ИБС или 2 более факторами риска ССО

может выступать исследование Reality, где в клинической практике в Испании отобранным группам пациентов назначались и корректировались гиполипидемические препараты с оценкой результатов через 3,6 лет. При первичной оценке только 12,9% пациентов достигли целевого ХС ЛПНП, еще 13,4% достигли цели после изменения их гиполипидемической терапии, в результате чего 73,7% пациентов не достигли цели по крайней мере через 3 года наблюдения, после начала гиполипидемической терапии. В заключении выявлено, что пациенты с ИБС и с высоким исходным уровнем ХС ЛПНП имели наименьшую вероятность достижения целевых значений ХС ЛПНП [148].

Вариантом исследования с вмешательством с доказанной эффективностью использования программы, можно считать исследование SMART-CR/ SP (Китай, 2018г), где одна из групп пациентов со стабильной ИБС получала регулярную поддержку через платформу социальных сетей с использованием смартфона о кардиореабилитации и вторичной профилактике, другая группа – стандартное амбулаторное наблюдение. Можно провести параллель с нашим исследованием об улучшении качества терапии при возможности контакта с врачом [147].

В исследовании Приоритет (2018г.) при первичном обращении зарегистрирован прием статинов более чем у половины пациентов (62%) при первичном обращении, а также отмечается увеличение частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП с 5,1% до 41% через 3 месяца после первичной коррекции (n=298), полученные результаты немного уступают результатам нашей работы.

4.7 Качество терапии и качество жизни

Часто в клинических исследованиях для оценки эффективности проводимого лечения используют опросники для получения количественной информации о качестве жизни пациента со стороны его восприятия: эмоциональные критерии, физические и психологические [149]. Физические ограничения представлены снижением функциональных навыков и способности к самообслуживанию, что может быть улучшено за счет проводимого

терапевтического своевременного хирургического лечения и повышения приверженности пациентов к нему [150].

В нашем исследовании показатели удовлетворенности лечением были исходно высокие и не изменились в процессе исследования. Однако, улучшилась медиана показателей качества жизни, связанная со стенокардией (ее частотой и выраженностью приступов) и физическими ограничениями по сравнению с исходными значениями, что согласуется с данными исследования COURAGE [151]. Достоверной зависимости при статистическом анализе данных влияния приверженности к терапии на улучшение показателей КЖ в нашей работе не получено, однако можно предполагать, что именно значимое достижение показателей целевых значений ХС ЛПНП и АД, а также увеличение частоты приема ЛП и сохранение полученного результата в течение годичного наблюдения явились причиной улучшения толерантности к физическим нагрузкам и снижению частоты и выраженности приступов СН.

По результатам проведенных в мире исследований депрессия выделяется как фактор риска повышенной смертности [152,153]. Медиана показателя отношение к болезни в нашей работе исходно была оценена как хорошая, в динамике, в процессе наблюдения отмечалась тенденция к статистически значимому улучшению до показателя «отлично». В некоторых исследованиях улучшению способствует назначение специфической терапии [154,155], согласно данным других авторов, проблема может быть решена с помощью комплексного кардиологического подхода [156] или когнитивно-поведенческой терапии [123]. В нашем исследовании нельзя исключить, что на улучшение эмоционального состояния пациентов оказали влияние улучшение переносимости физических нагрузок на фоне коррекции терапии и уменьшение частоты и выраженности приступов стенокардии.

4.8 Пандемия COVID -19 и приверженность к лечению

Наше исследование хронологически совпало с пандемией Covid – 19. В связи с ситуацией в мире в условиях пандемии особую группу риска составляли больные с хроническими сердечно сосудистыми заболеваниями, среди которых

можно выделить пациентов со стабильной ИБС с высоким риском осложнений тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС. Обобщенных данных по ведению пациентов в условиях пандемии Covid-19 на момент проведения исследования не было, однако были определены ключевые положения относительно ведения данной группы больных, среди которых рекомендовано продолжение проводимого лечения, в том числе антитромботической и атеросклеротической терапии для стабилизации состояния больного и снижение риска ОКС. Пациенты во время самоизоляции оказались ограничены в возможности посещения врача и получении очной амбулаторной консультации, стали доступны дистанционные консультации с пациентами. В связи с чем была поставлена задача оценки влияния самоизоляции на приверженность к терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца закончивших исследование к моменту начала пандемии Covid-19.

Вынужденное социальное дистанцирование и карантинные ограничения способствовали снижению физической активности, психоэмоциональной напряженности, изменению характера питания и другим нарушениям, способным привести к ухудшению течения сердечно сосудистых и других хронических заболеваний. Обязательные визиты к врачу при этом стали рассматриваться как несущие опасность заражения у пациентов с хроническими заболеваниями, в связи с возможным увеличением риска тяжелой инфекции. По данным исследования De Rosa S., Spaccarotella C. усилия, направленные на ограничение социальных контактов и боязнь заражения, в Италии привели, в том числе, к сокращению госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда более чем на 50% включая инфаркт миокарда с подъёмом ST [157].

Несмотря на рост приверженности к лечению среди пациентов с легочной патологией (ХОБЛ и астма), системными ревматическими заболеваниями, онкологическими заболеваниями [158,159] нами отмечено снижение приема лекарственных препаратов у пациентов со стабильной ИБС с очень высоким риском ССО, увеличение числа больных, прекративших прием нескольких или всех назначенных ЛП. Снижение приверженности отмечалось к дезагрегантам и

статидам. Ведущими барьерами приверженности в период самоизоляции были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать большое количество ЛП, невозможность связаться с врачом.

4.9 Ограничение исследования

Работе присущи ограничения, характерные для исследований наблюдательного проспективного дизайна. Результаты носят преимущественно описательный характер и относятся к когорте пациентов с ИБС, наблюдаемых в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра.

В исследовании ALIGN участвовало относительно небольшое количество больных. Относительно высоким был процент выбывания больных из исследования (20%), что, вероятно, отражает общую тенденцию к плохой приверженности больных к посещению лечебных учреждений. Небольшое количество пациентов, особенно в подгруппах больных с сопутствующей патологией (АГ, хроническая сердечная недостаточность), тем не менее, позволило выявить ряд статистически значимых различий показателей, зарегистрированных исходно и через 3 мес. наблюдения.

Недостаточное количество визитов пациентов к врачу во время исследования не позволило использовать все возможности по коррекции терапии для достижения целевых значений АД и уровня ХС ЛПНП и для еще большего улучшения ее качества (достижения целевых доз у каждого пациента).

Небольшое количество больных, а также относительно короткий срок наблюдения не позволили выявить динамику приверженности, ее связь с конечными точками.

Однако, несмотря на плохую приверженность к посещению врача, результат, достигнутый через 3 месяца наблюдения, удалось сохранить и через год наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходная терапия у пациентов с стабильной ишемической болезнью сердца не полностью соответствовала клиническим рекомендациям, в первую очередь за счет низкого качества гиполипидемической терапии.

Коррекция терапии в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра повысила ее эффективность за счет увеличения частоты приема пациентами бета-блокаторов, гиполипидемических препаратов и ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов /антагонистов рецепторов ангиотензина.

Общая приверженность к терапии пациентов с стабильной ишемической болезнью сердца оценена как невысокая, однако отмечено небольшое увеличение приверженности к лечению и эффект от коррекции терапии сохранялся на протяжении 1 года наблюдения, чему вероятнее всего способствовал регулярный контакт пациента с лечащим врачом.

По результатам работы зарегистрировано, что у приверженных больных выше шанс достижения целевых значений уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Во время периода самоизоляции отмечалось ухудшение приверженности к приему лекарственных препаратов, наиболее выраженная отрицательная динамика отмечена в приеме дезагрегантов и статинов.

ВЫВОДЫ

1. Исходная терапия у больных со стабильной ишемической болезнью сердца не полностью соответствовала клиническим рекомендациям: только 44% пациентов принимали лекарственные препараты 4 групп с доказанным влиянием на прогноз; целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности были достигнуты 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 способствовали 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 был выше на 30% (Отношение шансов=1,32 95% доверительный интервал (1,04-1,68) $p=0,03$).

3. Через 3 месяца наблюдения отмечено 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 сохранился.

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 Сиэтлского 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 ИБС 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 по улучшению качества лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНА – American Heart Association

ALIGN – TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes

Covid-19 – COronaVIrus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года

ESC – European Society of Cardiology

MOS SF-36 – MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey)
(опросник качества жизни)

SAQ – Seattle Angina Questinnare (опросник качества жизни)

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина

ББ – бета – блокаторы

ДИ – доверительный интервал

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КАГ – коронарография

КЖ – качество жизни

КР – клинические рекомендации

ЛП – лекарственные препараты

НОАК – новые оральные антикоагулянты

НОДФ – национальное общество доказательной фармакотерапии

ОБ – отношение к болезни

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПККТ – первичная комбинированная конечная точка

РФ — Российская Федерация
СД — сахарный диабет
СН — стенокардия напряжения
СС — стабильность стенокардии
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ТГ — триглицериды
УЛ — удовлетворенность лечением
ФВ — фракция выброса
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России — «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
ФК — функциональный класс
ФН — физическая нагрузка
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — факторы риска
ХМ-ЭКГ — мониторинг ЭКГ по Холтеру
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХС — холестерин
ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧПС — частота приступов стенокардии
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ - эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российский статистический ежегодник, 2022: стат.сб./ Федер. служба гос. статистики (Росстат); [А.Е. Суринов и др.] – Офиц. изд. – М. : Р76 М., 2022 – 691 с
2. Толпыгина С.Н. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (часть 1)/ С.Н. Толпыгина, Ю.Н. Полянская, С.Ю. Марцевич //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.— 2013.—Т. 9, №2 —С. 138-42.
3. Lohr K. N. Clinical practice guidelines: directions for a new program/ Field MJ // National Academies Press. — 1990. —Vol. 90, №. 8.
4. Grilli R. Physicians' view of practice guidelines. A survey of Italian physicians/ R. Grilli, A. Penna, P. Zola [et al.] //Social science & medicine. — 1996. — Vol. 43, №. 8. — P. 1283-1287.
5. 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 [et al.]//Journal of the American College of Cardiology. — 2005. — Vol. 46. — №. 7. — С. 1242-1248.
6. Tricoci P. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines/ P. Tricoci, J.M. Allen, J.M. Kramer [et al.]//Jama. — 2009. — Vol. 301, №. 8. — P. 831-841.
7. Grol R. Has guideline development gone astray? Yes //Bmj. — 2010. — Т. 340.
8. Culleton B. Development and limitations of clinical practice guidelines //Clinical epidemiology. — 2008. — P. 251-261.
9. Field M. J. Clinical practice guidelines /M.J. Field, K.N. Lohr //Directions for a new program. — 1990. — P. 1990.
10. Kredo T. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play/ T. Kredo, S.Bernhardsson, S. Machingaidze [et al.] //International Journal for Quality in Health Care. — 2016. — Vol. 28, №. 1. — P. 122-128.

11. Fraker Jr T. D. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina / T. D. Fraker Jr, S.D. Fihn, R.J. Gibbons [et al.]//Circulation. – 2007. – Vol. 116, №. 23. – P. 2762-2772.
12. Fox K. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Alonso Garcia, D. Ardissino [et al.]//Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27, №. 11. – С. 1341-1381.
13. Амиров Н. Б., Амирова Р. Н., Визель А. А. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. – 2015.
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.07.2016 г. №520н «Об утверждении критериев оценки медицинской помощи». М.: 2016
15. Марцевич С. Ю. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. А. Комкова //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №. 5. – С. 667-674.
16. Бунятян Н. Д. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции»/ Н. Д. Бунятян, Н. В. Коробов, Д. Б. Утешев [и др.] //Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2010. – №. 2. – С. 49-53.
17. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) // Eur Heart J. – 2013. - Vol.1, № 34. – P. 2949-3003

18. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study)/ K.M. Fox // Lancet. – 2003. - Vol.9, № 362(9386). – P.782-728.
19. Yusuf S. Effects of an angiotensin - converting - enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients/ Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, S. Yusuf, P. Sleight [et al.]// N Engl J Med. – 2000. - Vol.12, № 342. – P. 145–153
20. Gersh B.J. The PEACE trial: ACE inhibitors and coronary artery disease/ B.J. Gersh // Rev Cardiovasc Med. – 2005. - Vol. 21, № 6(1). P. 54-59.
21. McGill JB. beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINI study/ J.B. McGill, G.L. Bakris, V.Fonseca [et al.]// Diabetes Obes Metab. – 2007. - Vol. 13, № 9(3). – P. 408-417
22. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : Мед. информ. агентство (МИА), 2005. - 1536 с.
23. Makary M.A. Medical error - the third leading cause of death in the US. / M.A. Makary, M. Daniel//BMJ -2016. – P.353.
24. Gallagher P. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)/ P. Gallagher, C. Ryan, S. Byrne [et al.] // Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. – 2008. - Vol. 17, № 46. – P. 72-83
25. Fastbom J. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years/ J.Fastbom, K. Johnell. // Drugs Aging. – 2015. - Vol. 1, № 32. – P. 189-199.
26. 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. 10, № 63. – P. 725-731.

27. Holt S. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list/ S. Holt, S.Schmiedl, P.A.Thurmann // *Dtsch Arztebl Int.* – 2010. - Vol. 18, № 107. – P. 543-551.
28. Samsa G.P. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity/ Samsa G.P., Hanlon J.T., Schmader K.E. [et al.] // *ClinEpidemiol.*- 1994. - Vol. 5, № 47(8). – P. 891-896
29. 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. - № 11(3). – P. 247-252
30. Марцевич С.Ю. Снижение риска сердечно -сосудистых осложнений с помощью лекарственных препаратов: данные доказательной медицины и рекомендации практическим врачам/ С.Ю. Марцевич // *Рацион. фармакотер. в кардиол.* – 2008. - № 4. – С. 76-79.
31. Wiest F. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting/ F. Wiest, C. Bryson, M. Burman [et al.]// *Am J Med.* – 2004. - Vol. 11, № 117. – P. 234-241.
32. John D. Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris/ D.John, M.D. Parker, O. John. [et al.]// *N Engl J Med.* – 1998. - Vol. 6, № 338. – P. 520-531.
33. Parker J.O. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate/ J.O. Parker, B. Farrel, K.A. Lahey [et al.] // *N Engl J Med.* – 1987. - Vol. 9, № 316. – P. 1440-1444.
34. Przemyslaw Kardas, MD. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris/ Przemyslaw Kardas, MD, study COMPASS // *Am J Cardiol.* – 2004. - Vol. 2, № 94. – P. 213-216
35. Беленков Ю.Н. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии

нитратами (IQOLAN)/ Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова, Л.Т. Ратова [и др.]// Кардиология. – 2003. - № 9. – С. 4-7

36. Shu de F. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis/ F. Shu de, B.R. Dong, X.F. Lin[et al.]// Eur J Prev Cardiol. – 2012. - № 19(3). – P. 330-341.

37. Радченко А.Д. Оценка влияния фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на поражение органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (результаты исследования EPHEC) /А.Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2016. – Vol. 7, № 2(46). – С. 77-92.

38. Чесникова А. И. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца/ А. И. Чесникова // Кардиология. – 2014. – Т. 54. – № 9. – С. 17-23

39. Jorgensen B. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: Results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES)/ Jorgensen B., Simonsen S., Endresen K. [et al.]//J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. - Vol. 14, № 35(3). – P. 592–599.

40. Марцевич С.Ю. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре./ С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П.Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2012.— Т.11, №1 - С.45-48

41. Rehnqvist N. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS)/ N. Rehnqvist, P. Hjerdahl, E. Billing [et al.] // Eur Heart J. – 1996. - Vol. 4, № 17. – P. 76-81.

42. Koenig W. Felodipine and amlodipine in stable angina pectoris: results of a randomized double-blind crossover trial. / W Koenig, M. Höher //J Cardiovasc Pharmacol. 1997 Apr; №29(4)-P520-4.

43. Nissen S. Влияние антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые события у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормальным артериальным давлением. Рандомизированное контролируемое исследование CAMELOT/ S. Nissen, E. Tuzcu, P. Libby // Артериальная гипертензия. - 2005. - № 2. - С. 2–7.
44. The SOLVD Investigations. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive cardiac failure// N Engl J Med. – 1991. - Vol. 9, № 325. - P. 293–300
45. Fox K M. The EUROpean trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study)/ K M Fox // Lancet. – 2003. - Vol. 17, № 362. – P. 782–788.
46. Карпов Ю. А. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА/ Ю. А. Карпов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Прогресс в кардиологии. - 2006. - Vol. 2, № 2. - С. 1–4.
47. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients/ Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; S Yusuf , P Sleight [et al.]// N Engl J Med. – 2000. - Vol. 8, № 342. – P. 145-53
48. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration// BMJ. – 1994. - Vol. 9, № 308. – P. 81–106.
49. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients// BMJ. – 2002. - Vol. 12, № 324. – P. 71–86.
50. Juul-Moller S. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish

Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group/ S. Juul-Moller, N. Edvardsson, B. Jahnmatz [et al.] // Lancet. – 1992. - Vol. 11, № 340. – P. 1421–1425.

51. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)// Lancet. – 1994. - Vol. 8, № 344(8934). – P. 1383-1389.

52. Sever P.S. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure/ P.S. Sever, N.R. Poulter, B.Dahlof [et al.] // Eur Heart J. – 2008. - Vol. 19, № 29(4). – P. 499-508.

53. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial// Lancet. – 2002. - Vol. 12, № 360(9326). – P. 7-22

54. Tellier P. L'ezetimibe: de la pharmacologie aux essais thérapeutiques [Ezetimibe: from pharmacology to clinical trials]/ P. Tellier // Ann Endocrinol (Paris). – 2003. - Vol 3, № 64(6). – P. 442-447.

55. Khan S. U. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis / S.U. Khan, S.H. Yedlapati, A.N. Lone [et al.]//bmj. – 2022. – Vol. 377

56. Khan S.U. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes / S.U. Khan, S. Talluri, H. Riaz [et al.]//European journal of preventive cardiology. – 2018. – Vol. 25. – №. 8. – P. 844-853.

57. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)// Eur Heart J. – 2016. - Vol 9, № 37. – P. 2999-3058

58. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, V. Revenco [et al.]//European heart journal. – 2020. – Vol. 41. – №. 5. – P. 407-477.

59. Шальнова С.А. Пути увеличения приверженности терапии статинами/ С.А. Шальнова, В.Н. Белов, М.Н. Валиахметов [и др.]// Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2018. -№ 17(2). – С. 81-87.
60. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 7(6) Приложение 2. – С. 1-32
61. Fourth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice// Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2008. - Vol 19, № 4(4). – P. 90-107.
62. De Backer G. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice/ G. De Backer, E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen [et al.]// Eur Heart J. – 2003. - Vol 16, № 24. – P. 1601-1610.
63. Farkouh M. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials/ M. Farkouh, W. Boden, V. Bittner [et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2013. - Vol 10, № 61(15). – P. 1607-1615.
64. Chowdhury R. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences/ R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon [et al.]// Eur Heart J. – 2013. - Vol 5, № 34. – P. 2940-8.
65. Ho P.M. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes/ P.M. Ho, C.L. Bryson, J.S. Rumsfeld // Circulation. – 2009. - Vol 7, № 119. – P. 3028-3035.
66. Van Dulmen S. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews/ S.Van Dulmen, E. Sluijs, L van Dijk [et al.] // BMC Health Service Research. – 2007. - Vol 8, № 7. – P. 55
67. Pruijm M. Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension/ M. Pruijm, M.P Schneider, M. Burnier // ESH scientific letter. – 2010. - Vol 18, № 11 (7). – P. 67-74.

68. Batty G. M. Using prescribing indicators to measure the quality of prescribing to elderly medical in-patients/ G. M. Batty, R. L. Grant, R. Aggarwal et al. // Age Ageing. - 2003. - Vol. 32, N 3.- P. 292–298.
69. Osborne C. A. Development of prescribing indicators for elderly medical inpatients / C. A. Osborne, G. M. Batty, V. Maskrey [et. al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1997. - Vol. 43, N 1. - P. 91–97
70. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II/ EUROASPIRE II Study Group// Eur Heart J. – 2001. - Vol 1, № 22. – P. 554-72
71. Eastaugh J.L. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients/ Joanne L Eastaugh, Melanie J Calvert, Nick Freemantle// Fam Pract. – 2005. - Vol 7, № 22(1). – P. 43-50
72. Kumbhani D.J. Get With the Guidelines Steering Committee and Investigators. Temporal trends for secondary prevention measures among patients hospitalized with coronary artery disease/ D.J. Kumbhani, G.C. Fonarow, C.P. Cannon [et al.]// Am J Med. – 2015. - Vol 4, № 128(4). – P. 426.
73. Pepió Vilaubí J.M. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study/ J.M. Pepió Vilaubí, D. Orozco-Beltrán, A.Q. Gonçalves [et al.]// Int J Environ Res Public Health. – 2018. - Vol 4, № 15(6). – P.1233.
74. Hoorn C.J.G.M. Review on Factors Influencing Physician Guideline Adherence in Cardiology/ C.J.G.M Hoorn, H.J.G.M. Crijs, A.T.M. Dierick-van Daele [et al.] // Cardiol Rev. – 2019. - Vol 14, № 27(2). – P. 80-86.
75. Redfors B. Trends in Gender Differences in Cardiac Care and Outcome After Acute Myocardial Infarction in Western Sweden: A Report From the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART)/ B. Redfors, O.

Angerås, T. Råmunddal [et al.]// J Am Heart Assoc. – 2015. - Vol 2, № 4(7). – P. 195.

76. Зырянов С. К. Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца / С. К. Зырянов, С. Б. Фитилев, А. В. Возжаев, [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 1. – С. 29-35.

77. Переверзева К. Г. Приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА)/ К. Г. Переверзева, С.В. Селезнев, А.Н. Воробьев [и др.]//Наука молодых. – 2017. – Т. 5. – №. 1. – С. 14-21.

78. G. M. Batty. Using prescribing indicators to measure the quality of prescribing to elderly medical in-patients/ G. M. Batty, R. L. Grant, R. Aggarwal et al. // Age Ageing. - 2003. - Vol. 32, N 3.- P. 292–298.

79. C. A. Osborne. Development of prescribing indicators for elderly medical inpatients / C. A. Osborne, G. M. Batty, V. Maskrey [et. al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1997. - Vol. 43, N 1. - P. 91–97

80. Cramer J.A. Compliance declines between clinic visits/ J.A. Cramer // Arch Intern Med. – 1990 – Vol.150, №7. – P. 1509-10

81. Van Onzenoort H.A. Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension/ H.A. Onzenoort //Am J Hypertens. — 2010. — Vol.23, №2 — P.149-54

82. Farmer K.C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice/ K.C. Farmer // Clin Ther. – 1999. – Vol.21, №6.– P. 1074-90

83. Nguyen T.M. What are validated self-report adherence scales really measuring? asystematic review / T.M. Nguyen, A. La Caze, N. Cottrell [et al.]] // Br J Clin Pharmacol. —2014. — Vol. 77, №3 — P. 427-45.

84. Sutherland J.J. Assessment of Patient Medication Adherence, Medical Record Accuracy, and Medication Blood Concentrations for Prescription and Over-the-Counter Medications / J.J. Sutherland, R.D. Morrison, C.D. McNaughton [et al.]// JAMA Netw Open. — 2018 — Vol. 1, №7 — P. 196-206.
85. Morisky D.E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). — 2008. — Vol. 10, №5 — P.348-54.
86. Durand H. Medication adherence for resistant hypertension: Assessing theoretical predictors of adherence using direct and indirect adherence measures/ H. Durand // Br J Health Psychol. – 2018. – Vol.23, №4. – P. 949-966.
87. Viswanathan M. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States. A Systematic Review/ M. Viswanathan // Annals of Internal Medicine Review. —2012. — Vol. 157, №11 — P. 785-795.
88. 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. Кутищенко [и др.]// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. - № 15(6). – С. 864-72.
89. Шальнова С.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога/ С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А.Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - №1. - С. 73-80
90. Pogosova N.V. Drug Therapy and Adherence in Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Russian Part of the EUROASPIRE V International Multicenter Study/ N.V. Pogosova, S.A. Boytsov, A.K. Ausheva [et al.]// Kardiologiya. – 2021. - Vol.23, № 61(8). – P. 4-13.
91. Посненкова О. М. Публичный отчет о качестве медицинской помощи больным со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в 2013 году: данные регистра ишемической

болезни сердца и хронической сердечной недостаточности по г. Саратову/ О. М. Посненкова, А. Р. Киселев [и др.]//Кардио-ИТ. – 2014. – Т. 1. – № 4. – С. 402/

92. Melloni C. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome/ C. Melloni, K.P. Alexander, F.S. Ou [et al.]// Am J Cardiol. – 2009. - Vol.16, № 104. – P. 175-181

93. Фитилев С.Б. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца/ С.Б. Фитилев, А.В. Возжаев, Д.А Ключев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. - № 20(8). – С. 3069

94. Соколова Н.Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций/ Н.Ю. Соколова// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. - № 12(1). – С. 25-30

95. Ефанов А. Ю. Эффективность коррекции основных модифицируемых факторов риска ИБС, приверженность к терапии больных, перенесших обострение ИБС/ А. Ю. Ефанов, Д. Ф. Низамова, Е. Ф. Дороднева [и др.]// Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – Т. 11. – № 3(63). – С. 15-17.

96. Оганов Р.Г. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия/ Р.Г. Оганов, В.К. Лепяхин, С.Б. Фитилев [и др.]// Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2006. - № 5(1). – С. 49-54

97. Gislason G.H. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction/ G.H. Gislason, J.N. Rasmussen, S.Z. Abildstrøm [et al.] //Eur Heart J. – 2006. – Т. 27. – С. 1153-1158.

98. Granger B. B. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised,

controlled clinical trial /B.B. Granger, K. Swedberg, I. Ekman et al. //The Lancet. – 2005. – Vol. 366. – №. 9502.

99. Погосова Г. В. Операция аортокоронарного шунтирования: влияние на различные аспекты качества жизни больных/ Г.В. Погосова//Кардиология. – 1998. - № 1. – С. 81–88.

100. Ware J.E. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide/ J.E. Ware, K.K Snow, M. Kosinski [et al.] // Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute. - 1993. – P. 11.

101. The EuroQol group. EuroQol - a new facility for the measurement of health related quality of life// Health Policy. – 1990. – № 16. – P.199-208.

102. Spertus J.A. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease/ J.A. Spertus, J.A. Winder, T.A. Dewhurst [et al.] // American Journal of Cardiology. – 1994. - Vol.26, № 74(12). – P. 1240-1244.

103. Spertus J.A. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease/ J.A. Spertus, P.Jones, M. McDonell [et al.] // Circulation. – 2002. - Vol.33, №106(1). – P. 43-49.

104. Vakirlis E. Treatment adherence in psoriatic patients during COVID-19 pandemic: Real-world data from a tertiary hospital in Greece/ E. Vakirlis, K. Bakirtzi, I. Papadimitriou [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2020. - Vol.28, № 34(11). – P. 89-93.

105. Погосова Г. В. Операция аортокоронарного шунтирования: влияние на различные аспекты качества жизни больных/ Г.В. Погосова//Кардиология. – 1998. - № 1. – С. 81–88.

106. Хадзегова А.Б. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода/ А.Б. Хадзегова, В.П. Померанцев, Ю.А. Васюк [и др.]//Кардиология. – 1997. - № 1. – С. 37–40.

107. Brorsson B. Quality of life of chronic stable angina patients 4 years after coronary angioplasty or coronary artery bypass surgery/ B. Brorsson, S. J. Bernstein, R.H. Brook [et al.] //J Intern Med. – 2001. - Vol.16, № 249. – P. 47–57.

108. Кашкина Н. В. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36/ Н.В. Кашкина // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 5. – С. 10.
109. Маль Г.С. Изучение показателей качества жизни у больных ИБС с использованием опросника SF-36/ Г.С. Маль, М.В. Дудка, О.Ю. Бушуева [и др.] // Качественная Клиническая Практика. – 2016. - № (2). – С. 52-56.
110. Дорофеева Н. П. Качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н. П. Дорофеева, Д. Н. Иванченко, О. Г. Машталова [и др.] // Клиническая практика. – 2017. – № 1(29). – С. 25-29.
111. Аронов Д. М. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями/Д.М. Аронов, В.П. Зайцев//Кардиология. – 2002. - № 5. - С. 92–95
112. Vakirlis E. Treatment adherence in psoriatic patients during COVID-19 pandemic: Real-world data from a tertiary hospital in Greece/ E. Vakirlis, K. Bakirtzi, I. Papadimitriou [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2020. - Vol.28, № 34(11). – P. 89-93.
113. Fragoulis G.E. Treatment adherence of patients with systemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic/ G.E. Fragoulis, G. Evangelatos, A. Arida [et al.] //Ann Rheum Dis. – 2020- Vol.28, № 6. – P. 60-67.
114. Diaz J.H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19/ J.H. Diaz. // J Travel Med. – 2020. - Vol.98, №27(3). – P. 12-18.
115. Xiong T.Y. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications/ T.Y. Xiong, S. Redwood, B. Prendergast [et al.]// Eur Heart J. – 2020. - Vol.74, № 41(19). – P. 1798-1800
116. Шальнова С.А. Уроки исследования ОСКАР - «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 гг.»/ / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2007. - № 6(1). – С. 47-53.

117. Оганов Р.Г. РЕЛИФ - Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечнососудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III/ Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов [и др.] // Кардиология. – 2008. - 48(4). – С. 46-53.

118. Погосова Г.В. Приверженность лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов/ Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, Г.Ю Мелик-Оганджян [и др.] // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2009. - № 8(4). – С. 98-102

119. Эрлих А.Д. Регистр Острых коронарных синдромов Рекорд. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара/ А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2009. - № 49(7-8). – С. 4-12.

120. Шальнова С.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога/ С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Карпов // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2006. - № 5(2). – С. 73-80.

121. Шальнова С.А. "Уроки исследования ОСКАР – эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006"/ С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Сердечно-сосудистая терапия и профилактика. – 2007. - № 6(1). – С. 47-53.

122. Yusuf S. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey/ S. Yusuf, S. Islam, C.K. Chow [et al.] // Lancet. – 2011. - Vol.78, № 378(9798). – P.1231-1243.

123. Оганов Р.Г. РЕЛИФ – 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. Колтунов [и др.] // Кардиология. – 2007. - № 47(5). – С. 58-66.

124. Оганов Р.Г. РЕЛИФ – Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в

России: результаты российского многоцентрового исследования Часть II/ Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова, И. Колтунов [и др.] // Кардиология. – 2007. - № 47(11). – Р. 30-39.

125. Оганов Р.Г. Оценка выполнения рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда/Р.Г. Оганов, С.Б. Фитилев, В.К. Лепяхин [и др.] //Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2009. № 8(4). – Р. 71-75.

126. Members Task Force Members. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology/ Members Task Force Members; Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. [et al.] // Eur Heart J. – 2013. - Vol.16, № 34(38). – Р. 2949-3003

127. Yusuf S. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey/ S. Yusuf, S. Islam, C.K. Chow [et al.] // Lancet. – 2011. - Vol.78, № 378(9798). – Р.1231-1243.

128. Бойцов С.А. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты/ С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. - Vol.3, № 9(1). – С.4-14

129. Solomon M. D. Cumulative adherence to secondary prevention guidelines and mortality after acute myocardial infarction/MD Solomon, T.K. Leong, E. Levin [et al.] //Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9. – №. 6. – Р. e014415.

130. Ergatoudes C. Long-term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPAT) - guidelines adherence and outcome/ C. Ergatoudes, E. Thunström, A. Rosengren [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. -2016. - Vol.31, 16(1). – Р. 226

131. Andres E. Qualitätsindikatoren zur Koronaren Herzkrankheit im Praxistest Measuring, assessing, acting: A practice test of quality indicators for coronary heart disease [Measuring, assessing, acting: A practice test of quality indicators for coronary heart disease]/ E. Andres, J. Bleek, J. Stock [et al.] // Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. – 2018. - Vol.67, № 137. – P. 9-19.
132. Агеенкова О.А. Анализ приверженности к терапии на амбулаторном этапе у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца/ О.А. Агеенкова// Смоленский Медицинский Альманах. – 2019. - № (3). – С.11-19
133. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY/ С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, Ф.Г. Стэг [и др.] // Кардиология. – 2013. - № 53(8). – С. 28-33.
134. Kotseva K. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries/ K. Kotseva, D. Wood [et al.] // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2009. - Vol.18, № 16(2). – P.121-137.
135. Secondary prevention of coronary heart disease: The effect of a nursing intervention using Cox's interaction model of client health behaviour / S Shen Q, He P, Wen M. [et al.] // J Adv Nurs. – 2021. - Vol.26, № 77(10). – P. 4104-4119.
136. Shen Q. Secondary prevention of coronary heart disease: The effect of a nursing intervention using Cox's interaction model of client health behaviour/ S Shen Q, He P, Wen M. [et al.]// J Adv Nurs. – 2021. - № 77(10). – P. 4104-4119
137. Jennings CS.ASPIRE-3-PREVENT: a cross-sectional survey of preventive care after a coronary event across the UK/ / C.S. Jennings, K. Kotseva, P. Bassett [et al.] / Open Heart. – 2020. - Vol.60, № 7(1). – P. 67-74.
138. Kotseva K. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood De Bacquer D [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2016. - Vol.5, № 23(6). – P. 636-648.

139. Номоконова Е. А. Результаты работы программы управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердце/ Е. А. Номоконова, В. А. Елыкомов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9. – № 3. – С. 30-35.
140. Kotseva K. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry/ K.Kotseva, De Backer G, De Bacquer D [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2019. - Vol.29, № 26(8). – P. 824-835.
141. Knopf H. Medikamentöse Sekundärprävention bei Frauen und Männern mit koronarer Herzkrankheit in Deutschland zwischen 1997–1999 und 2008–2011 – Trendanalyse mit Daten zweier bundesweiter Gesundheitssurveys [Secondary prevention of coronary heart disease in women and men in Germany from 1997-1999 and from 2008-2011-Trend analysis with two national health population surveys]/ H. Knopf, M.A. Busch, Du Y. [et al.]// Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2019. - Vol.27, № 62(7). – P. 861-869.
142. Jankowski P. Secondary prevention of coronary artery disease in Poland. Results from the POLASPIRE survey/ P. Jankowski, D.A. Kosior, P. Sowa [et al.] // Cardiol J. – 2020. - Vol.2, № 27(5). – P. 533-540.
143. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине/ А.А. Новик, Т.И. Ионова// ОЛМАПРЕСС Звездный мир. 2002. - 300 с.
144. Abdu F. A. Effect of secondary prevention medication on the prognosis in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease/ F.A. Abdu, L. Liu, A.Q. Mohammed [et al.] //Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2020. – Vol. 76. – №. 6. – P. 678-683.
145. Ferrieres J. Use of guideline-recommended management in established coronary heart disease in the observational DYSIS II study/ J. Ferrières, D. Lautsch, B.M. Ambegaonkar [et al.] //International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 270. – P. 21-27.

146. Simpson E. Drug prescriptions after acute myocardial infarction: dosage, compliance, and persistence/ E. Simpson, C. Beck, H. Richard [et al.]// Am Heart J. – 2003. - Vol.7, № 145(3). – P. 438-444.
147. Simpson RJ Jr. Treatment pattern changes in high-risk patients newly initiated on statin monotherapy in a managed care setting/ RJ Simpson Jr, K. Tunceli DR. Rameyet [et al.] / J Clin Lipidol. – 2013. - Vol.12, № 7(5). – P. 399-407.
148. García Ruiz F.J. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study/ F.J García Ruiz, A Marín Ibáñez, F Pérez-Jiménez [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2004. - № 22. – P. 1-22
149. Moise N. Rationale, design, and baseline data for a multicenter randomized clinical trial comparing depression screening strategies after acute coronary syndrome: The comparison of depression identification after acute Coronary Syndromes-Quality of Life and Cost Outcomes (CODIACS-QOL) trial / N. Moise, K.W. Davidson [et al.] // Contemp Clin Trials. – 2019. - Vol.25, № 84. – P. 105-114.
150. Torrance W. Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials 2th ed./ W.Torrance //Ed.B. Spilker.– Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996.– P. 1105–1111
151. Pizzi C. Meta-Analysis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Patients With Depression and Coronary Heart Disease/ C Pizzi, AWS Rutjes, GM Costa [et al.] // The American journal of cardiology. – 2011. - Vol.11, № 107(7). – P. 972-979.
152. Whang W. Design and baseline data from the vanguard of the Comparison of Depression Interventions after Acute Coronary Syndrome (CODIACS) randomized controlled trial/ W. Whang, MM Burg, RM Carney [et al.] //Contemp Clin Trials. – 2012. - № 33(5). – P.1003-1010.
153. Zhang Z. Predicting the Benefits of Percutaneous Coronary Intervention on 1-Year Angina and Quality of Life in Stable Ischemic Heart Disease: Risk Models From the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing

Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)/ Z. Zhang, P. Jones, WS. Weintraub [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2018. - Vol.12, № 11(5). – P. 89-94.

154. Krivoy A. Adherence to antidepressant therapy and mortality rates in ischaemic heart disease: cohort study/ A. Krivoy, RD. Balicer, B. Feldman [et al.]// *The British Journal of Psychiatry*. – 2015. - Vol.2, № 206. – P. 297-301.

155. Grace SL. Cardiac rehabilitation I: review of psychosocial factors/ SL. Grace, SE Abbey // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2002. - Vol.30, № 24(3). – P. 121-126.

156. Gulliksson M. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM)/ M. Gulliksson, G. Burell, B. Vessby [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2011. - Vol.49, № 171(2). – P. 134-140.

157. De Rosa S. et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era /De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41. – №. 22. – P. 2083-2088.

158. Kaye L. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic/ L. Kaye, B. Theye, I. Smeenk [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2020. - Vol.6, № 8(7). – P.2384-2385.

159. Schulze-Koops H. Response to: 'Treatment adherence of patients with sytemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic' by Fragoulis et all/ H. Schulze-Koops, K. Krueger // *Ann Rheum Dis*. 2021. – Vol.17, № 80(4). – P. 90-99.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Шкала оценки приверженности НОДФ.

Уважаемый пациент! Вам предлагается заполнить два опросника по оценке приверженности больных к назначенному лечению. 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.

Пациент №

Ф.И.О. _____

1. Рекомендовал ли Вам лечащий врач прием лекарственных препаратов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС: стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда и др.)

1. Да (перейти к следующему вопросу)

2. Нет (перейдите к вопросу 5)

3. Не знаю (перейдите к вопросу 5)

2. Принимаете ли Вы этот назначенные врачом препараты?

1. Да (если да, то перейдите к вопросу 3)

2. Нет (если нет, то перейдите к вопросу 4)

3. Принимаете ли Вы назначенные лекарственные препараты согласно рекомендациям Вашего лечащего врача:

1. Да, принимаю строго согласно рекомендациям врача (перейти к вопросу 5)

2. Иногда забываю принять препарат

3. Принимаю лекарство нерегулярно, самостоятельно прекращаю прием лекарства или меняю дозу, время приема препарата

4. Прекратил прием препарата

4. Если Вы не стали принимать или прекратили прием хотя бы одного (нескольких или всех) назначенного препарата, какова главная причина этого (выберите, пожалуйста, только один ответ)

1. У меня возникли побочные эффекты препарата (пожалуйста, укажите название препарата, и то, какая нежелательная реакция у Вас развилась при его приеме _____)

2. Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств

3. Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения

4. Принимаю очень много разных лекарственных препаратов

5. Высокая цена препарата

6. Сомневаюсь в правильности назначенного мне лечения

7. Не хочу принимать лекарства постоянно длительно

8. Другая (укажите) _____

5. Собираетесь ли Вы принимать лекарственные препараты, рекомендованные Вам врачом на данном визите?

1. Да

2. Скорее начну прием препарата, чем нет

3. Скорее откажусь от приема препарата, чем начну его применять

4. Нет

Благодарим Вас за заполнение анкет!

Приложение 2. Сизтловский опросник качества жизни SAQ

Seattle Angina Questionnaire

Опросник Seattle Angina Questionnaire (SAQ) состоит из 19 вопросов относительно состояния испытуемого, которые разделяются на 5 шкал, оценивающих наиболее важные аспекты ИБС:

- шкала ограничений физических нагрузок PL (Physical limitation),
- шкала стабильности приступов AS (Angina stability),
- шкала частоты приступов AF (Angina frequency),
- шкала удовлетворенность лечением TS (Treatment satisfaction),
- шкала отношения к болезни DP (Disease perception).

Шкале ограничений физических нагрузок соответствуют первые 9 вопросов опросника. Шкале стабильности приступов соответствует один 10 вопрос опросника. Шкале частоты приступов соответствуют 11 и 12 вопрос опросника. Шкале удовлетворенности лечением соответствуют 13-16 вопросы опросника. Наконец, шкале отношения к болезни соответствуют 17-19 вопросы опросника. Опросник заполняется самостоятельно пациентом, который отмечает соответствующие его состоянию ответы напротив каждого вопроса в таблице.

Ниже представлен список видов деятельности, которые люди обычно совершают в течение дня. И хотя для некоторых пациентов, страдающих сразу несколькими заболеваниями, будет трудно определить, чем именно ограничивается их деятельность, мы просим Вас просмотреть весь список и отметить ту степень ограничения, которая связана с болью в грудной клетке, стеснением в грудной клетке и стенокардией (сердечной болью) за последние 4 недели:

Вид деятельности	Насколько сильно Вы ограничены в совершении действий, указанных в левой колонке?					
	Чрезвычайно	Достаточно сильно	Не очень сильно	Слегка	Совсем нет	Не совершаю такой деятельности, или ограничения по другим причинам
1. Одевание и раздевание						
2. Ходьба в помещении на одном этаже						
3. Принятие душа						
4. Подъем на возвышенность или вверх по лестнице без остановки						
5. Уборка по дому, хождение за покупками						
6. Быстрая						
ходьба на расстояние больше квартала						
7. Бег трусцой						

8.Поднятие или передвижение тяжестей (детей, мебели)						
9.Занятие подвижными видами спорта (напр. плавание, теннис)						

10. По сравнению с тем, что было 4 недели назад, как часто Вы испытываете боль в грудной клетке, стеснение в грудной клетке или сердечную боль:

Значительно чаще	Чаще, но не на много	Почти так же	Чуть реже	Значительно реже	За последние 4 недели боль в груди отсутствовала
3					

11. За прошедшие 4 недели, как часто, в среднем, Вы испытывали боль в грудной клетке, стеснение в грудной клетке или сердечную боль:

4 раза в день и чаще	1-3 раза в день	≥ 3 раз в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Реже чем 1 раз в неделю	Ни разу за последние 4 недели

12. За прошедшие 4 недели, как часто, в среднем, Вы принимали нитроглицерин изза боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли:

4 раза в день и чаще	1-3 раза в день	≥ 3 раз в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Реже чем 1 раз в неделю	Ни разу за последние 4 недели

13. Насколько обременительна для Вас необходимость принимать лекарства по поводу боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли:

Очень обременительно	Достаточно обременительно	Не очень обременительно	Слегка обременительно	Совсем не обременительно	Лекарства не принимаю

14. Удовлетворены ли Вы теми усилиями, которые делаются, чтобы избавить Вас от боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен

15. Удовлетворены ли Вы теми объяснениями, которые дает Вам ваш врач, относительно болей в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли, от которых Вы страдаете:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен

16. В общем и целом, удовлетворены ли Вы тем лечением, которое назначено Вам по поводу боли в грудной клетке, стеснения грудной клетки или сердечной боли:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен

17. В какой степени за последние 4 недели боли в грудной клетке, стеснение в грудной клетке или сердечные боли мешали Вам получать от жизни удовольствие:

Очень сильно	Достаточно сильно	Не очень сильно	Слегка	Совсем не мешали

18. Если случится так, что до конца дней Вы будете испытывать боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечную боль, как и сегодня, то были бы Вы этим удовлетворены:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен

19. Как часто Вы задумываетесь или беспокоитесь о том, что у Вас может случиться сердечный приступ или же Вы внезапно умрете:

Только об этом и думаю	Эти мысли часто беспокоят меня	Иногда я думаю об этом	Я редко задумываюсь об этом	Это меня не тревожит

Расчеты по Сизтловскому опроснику

Качество жизни по каждой из пяти рассматриваемых шкал измеряется в %, причем 0% соответствует самое плохое качество жизни, а 100% - самое хорошее. Каждый из вопросов, соответствующих какой-либо из пяти шкал, вносит в эту шкалу равный вклад.

Из приведенных 4 пунктов вытекают следующие формулы вычисления всех шкал качества жизни пациента в случае, если опросник полностью и правильно заполнен пациентом, то есть на все вопросы опросника получен точный ответ:

$$PL=100%*(Q_1+Q_2+Q_3+Q_4+Q_5+Q_6+Q_7+Q_8+Q_9-9)/45$$

$$AS=100\%*(Q_{10}-1)/4$$

$$AF=100\%*(Q_{11}+Q_{12}-2)/10$$

$$TS=25\%*(Q_{13}-1)/5+75\%*(Q_{14}+Q_{15}+Q_{16}-3)/12$$

$$DP=100\%*(Q_{17}+Q_{18}+Q_{19}-3)/12$$

(здесь Q_n – код ответ пациента на вопрос с номером n. Эти коды ответов приведены ниже).

Коды ответов пациентов

Вид деятельности	Насколько сильно Вы ограничены в совершении действий, указанных в левой колонке?					
	Чрезвычайно	Достаточно сильно	Не очень сильно	Слегка	Совсем нет	Не совершаю такой деятельности или ограничения по другим причинам
1. Одевание и раздевание	1	2	3	4	5	6
2. Ходьба в помещении на одном этаже	1	2	3	4	5	6
3. Принятие душа	1	2	3	4	5	6
4. Подъем на возвышенность или вверх по лестнице без остановки	1	2	3	4	5	6
5. Уборка по дому, хождение за покупками	1	2	3	4	5	6

6. Быстрая ходьба на расстояние больше квартала	1	2	3	4	5	6
7. Бег трусцой	1	2	3	4	5	6
8. Поднятие или передвижение тяжестей (детей, мебели)	1	2	3	4	5	6
9. Занятие подвижными видами спорта	1	2	3	4	5	6

10. По сравнению с тем, что было 4 недели назад, как часто Вы испытываете боль в грудной клетке, стеснение в грудной клетке или сердечную боль:

Значительно чаще	Чаще, но не на много	Почти так же	Чуть реже	Значительно реже	За последние 4 недели боль в груди отсутствовала
1	2	3	4	5	6

11. За прошедшие 4 недели, как часто, в среднем, Вы испытывали боль в грудной клетке, стеснение в грудной клетке или сердечную боль:

4 раза в день и чаще	1-3 раза в день	≥ 3 раз в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Реже чем 1 раз в неделю	Ни разу за последние 4 недели
1	2	3	4	5	6

12. За прошедшие 4 недели, как часто, в среднем, Вы принимали нитроглицерин из-за боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли:

4 раза в день и чаще	1-3 раза в день	≥3 раз в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Реже чем 1 раз в неделю	Ни разу за последние 4 недели
1	2	3	4	5	6

13. Насколько обременительна для Вас необходимость принимать лекарства по поводу боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли:

Очень обременительно	Достаточно обременительно	Не очень обременительно	Слегка обременительно	Совсем не обременительно	Лекарства не принимаю
1	2	3	4	5	6

14. Удовлетворены ли Вы теми усилиями, которые делаются, чтобы избавить Вас от боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен
1	2	3	4	5

15. Удовлетворены ли Вы теми объяснениями, которые дает Вам ваш врач относительно болей в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли, от которых Вы страдаете:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен
1	2	3	4	5

16. В общем и целом, удовлетворены ли Вы тем лечением, которое назначено Вам по поводу боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечной боли:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен
1	2	3	4	5

17. В какой степени за последние 4 недели боли в грудной клетке, стеснение в грудной клетке или сердечные боли мешали Вам получать от жизни удовольствие:

Очень сильно	Достаточно сильно	Не очень сильно	Слегка	Совсем не мешали
1	2	3	4	5

18. Если случится так, что до конца дней Вы будете испытывать боли в грудной клетке, стеснения в грудной клетке или сердечную боль, как и сегодня, то были бы Вы этим удовлетворены:

Нет	По большей части нет	Удовлетворен, но только до некоторой степени	По большей части удовлетворен	Полностью удовлетворен
1	2	3	4	5

19. Как часто Вы задумываетесь или беспокоитесь о том, что у Вас может случиться сердечный приступ или же Вы внезапно умрете:

Только об этом и думаю	Эти мысли часто беспокоят меня	Иногда я думаю об этом	Я редко задумываюсь об этом	Это меня не тревожит
1	2	3	4	5