

На правах рукописи

Лукина Юлия Владимировна

**Качество и приверженность фармакотерапии:
комплексный подход к рациональному лечению
пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
отдела амбулаторных лечебно-диагностических
технологий НИИ клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России,
г. Москва

Фофанова Татьяна Вениаминовна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой терапии Медицинского института
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный
университет» Минобрнауки России, г. Пенза

Олейников Валентин Эливич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой поликлинической терапии,
профилактической медицины и общей врачебной
практики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, г. Рязань

Филиппов Евгений Владимирович

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

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

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

Автореферат разослан « _____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония	ПККТ – первичная комбинированная конечная точка
АГП – антигипертензивные препараты	ПЭ – побочные эффекты
АГТ – антигипертензивная терапия	РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
АД – артериальное давление	РКП – реальная клиническая практика
АТТ – антитромботическая терапия	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ВР – врачебные рекомендации	ССП – сахароснижающие препараты
ГЛП – гиполипидемические препараты	ССР – сердечно-сосудистый риск
ГЛТ – гиполипидемическая терапия	ССТ – сахароснижающая терапия
ДИ – доверительный интервал	ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФП – фибрилляция предсердий
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФР – факторы риска
ИРААСТ – ингибирующая ренин-ангиотензин-альдостероновую систему терапия	ФТ – фармакотерапия
ИСАСТ – ингибирующая симпато-адреналовую систему терапия	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИРК – индивидуальная регистрационная карта	ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ИРФТ – индекс рациональной фармакотерапии	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КЖ – качество жизни	ШП – Шкала приверженности эф. – эффективная
ККФТ – коэффициент качества фармакотерапии	М – среднее значение
КР – клинические рекомендации	Ме – медиана
ЛП – лекарственные препараты	σ – среднеквадратичное отклонение
МНО – международное нормализованное отношение	MMAS-4 – 4-items Morisky Medical Adherene Scale
назн. – назначенная	MMAS-8 – 8-items Morisky Medical Adherene Scale
необх. – необходимая	НbA1C – гликированный гемоглобин
НИ – наблюдательное исследование	SAQ – Seattle Angina Questionnaire
НОАК – новые оральные антикоагулянты	
НЯ – нежелательные явления	
ОАК – оральные антикоагулянты	
ОИМ – острый инфаркт миокарда	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	
ОР – отношение рисков	
ОШ – отношение шансов	

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Ведущей причиной смерти в России остаются ССЗ и их осложнения: ИБС, мозговой инсульт, ХСН и т.д. (Российский статистический ежегодник, 2019). Поэтому одной из главных задач, которая стоит перед современной медицинской наукой и клинической практикой, является разработка мер по наиболее эффективному влиянию на прогноз и качество жизни больных ССЗ.

ФТ на сегодняшний день является наиболее распространенным медицинским вмешательством (The Institute of Medicine, National Academy of Sciences, 2014), однако, несмотря на наличие в арсенале современной медицины большого количества ЛП с доказанной (как правило, в РКИ) эффективностью и безопасностью, в РКП нередко не удается достичь величины продемонстрированного в РКИ эффекта. Кроме того, в условиях РКП нередко выявляются новые НЯ лекарственной терапии при более длительном, чем в РКИ, применении ЛП, вышедших на рынок. Следовательно, вопросы рационального лекарственного лечения в РКП приобретают особую, крайне высокую, значимость.

Единого универсального набора параметров, характеризующих качество ФТ, так же как и общепринятого определения данного понятия, в настоящее время нет (Herper CD, 2004; Bergman Å. et al, 2007; Milos V. et al., 2013). Европейской ассоциацией фармацевтической помощи была предложена классификация проблем, связанных с ФТ. В данный перечень, наряду с назначением, дозированием ЛП, относящихся к приверженности врачей КР и официальным инструкциям к ЛП; НЯ лекарственного лечения, была включена приверженность пациентов к ФТ (Mil JWF. et al, 2020).

Т.о., определяются основные аспекты проблемы рациональной ФТ: максимальные эффективность и безопасность терапии, которые могут быть достигнуты при условии, что 1) ЛП правильно назначаются; 2) пациенты привержены к назначенной ФТ.

Комплексного рассмотрения обозначенных вопросов как в отечественной, так и в зарубежной литературе не представлено. Большинство из выполненных к настоящему моменту исследований посвящены отдельному рассмотрению и анализу вопросов качества лечения и приверженности к терапии, в то время как данные аспекты являются неотъемлемыми частями одного целого.

Исследование обозначенной проблемы в отношении терапии хронических ССЗ в условиях РКП, а также разработка и поиск новых методов решения данных вопросов, представляются актуальными и значимыми.

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

Задачи исследования:

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

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

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

Разработан и валидирован опросник ШП - полуколичественная балльная шкала для определения различных видов и степени приверженности/неприверженности, барьеров приверженности. Выявлены значимые барьеры приверженности на разных этапах лечения.

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

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

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

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

С использованием разработанных методов и критериев изобретены и запатентованы способ прогнозирования развития повторного мозгового инсульта у больных, перенесших ОНМК, а также способ определения дополнительного риска тромбоэмболических осложнений у больных ФП старческого возраста на основании результатов применения ШП и интегрированных показателей ККФТ и ИРФТ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты работы демонстрируют важность комплексного подхода с объединенным определением параметров качества ФТ, во многом зависящего от приверженности врачей к выполнению КР, и приверженности пациентов ФТ – показателей, объединенных в ИРФТ, оценка которого должна быть одним из пунктов контроля проводимого лечения у пациентов с ССЗ в условиях РКП. Регулярная оценка и коррекция параметров, включенных в ИРФТ, – показателей качества и приверженности ФТ, позволят снизить риск неблагоприятных исходов у таких больных.

Предложенные классификации качества ФТ и различных видов приверженности/неприверженности пациентов с ССЗ, а также опросник ШП позволяют практическим врачам проверить рекомендованное лечение; определить вид нарушения, степень, основные барьеры приверженности на разных этапах проведения

ФТ, что способствует своевременной коррекции выявленных нарушений в рамках персонифицированного подхода к лечению пациентов с ССЗ.

Выявленные ведущие барьеры приверженности на всех этапах лечения пациентов с ССЗ – развитие и опасение НЯ фармакотерапии, обосновывают целесообразность подробного информирования больных об основных целях, возможных НЯ лечения и необходимости постоянного контроля безопасности ФТ с целью профилактики намеренной неприверженности больных (отказа или прекращения лечения).

Методология и методы исследования. Объектом исследования являются пациенты с различными ССЗ и их ФР, включенные в базы данных регистров и НИ. При использовании методологического инструментария, в том числе, разработанного в рамках диссертационной работы, выполнялось определение приверженности пациентов к ФТ, а врачей – к выполнению КР и официальных инструкций к ЛП, оценка качества назначаемого лечения. В работе широко использован метод анкетирования при помощи международных, а также специально разработанных опросников для пациентов и врачей. Аналитическое исследование наиболее значимых параметров изучаемых аспектов (выделенных на основании экспертной оценки), их взаимосвязи и взаимовлияния, послужило основой для разработки интегрированных показателей ККФТ и ИРФТ. В основу разработки классификаций качества и приверженности ФТ положена многоаспектная дескрипторная классифицирующая система с использованием систематизации данных, в том числе, полученных в диссертационной работе. При анализе данных использованы современные методы статистической обработки, реализованные с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 20.0.

Положения, выносимые на защиту:

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

3. На разных этапах терапии пациентов с хроническими ССЗ приверженность к лечению и значимость различных факторов, связанных с приверженностью, могут претерпевать динамические изменения, в связи с чем рекомендованы регулярная оценка приверженности и выявление барьеров приверженности для своевременной их коррекции и предупреждения нарушений ВР.
4. Наиболее значимыми проблемами приверженности врачей основным положениям КР являются неназначение ЛП с доказанной эффективностью и недостижение ряда целевых показателей при лечении пациентов с хроническими ССЗ.
5. У 60% больных, перенесших ОНМК, рекомендованное лекарственное лечение соответствует установленным критериям качества меньше, чем на 50%, а каждый третий пациент вовсе не получает доказано эффективную терапию (ККФТ=0%).
6. Низкие значения ИРФТ (<50%) отмечены у 70% больных, перенесших ОНМК, и у 80% пациентов со стабильной стенокардией напряжения, и ассоциированы с 2-3-кратным повышением риска развития ССО.

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

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, использованием валидированных опросников (шкал) для оценки приверженности, КЖ пациентов; современной методологией статистического анализа.

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 24 ноября 2020 года.

Основные результаты диссертации доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург 2017, Москва 2018, Екатеринбург 2019, Казань 2020 онлайн), Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва 2016, 2017, 2018, 2019), Конференции по профилактической кардиологии (Москва 2018), Европейском гипертензиологическом конгрессе (Милан 2013), Европейском конгрессе

кардиологов (Мюнхен 2018), 11-ой и 12-ой Азиатско-Тихоокеанской конференции по фармакоэпидемиологии (Сиань 2018, Киото 2019), Конгрессах Европейской ассоциации по профилактической кардиологии (Любляна 2018, Лиссабон 2019, Малага 2020 онлайн).

Публикации. По теме диссертации опубликована 41 печатная работа, в том числе: 34 статьи в рецензируемых журналах из Перечня ВАК Минобрнауки России, из них 31 – в журналах, входящих в международные системы индексации Scopus, WoS; 4 тезиса, 2 патента на изобретение, 1 база данных.

Личное участие автора. Автор принимала непосредственное участие в каждом этапе работы – планировании темы, разработке дизайна, проведении всех НИ, регистров, вошедших в диссертационное исследование; участвовала в создании протоколов, ИРК, форм информированных согласий, сборе и вводе сведений в базы данных НИ и регистров, в разработке опросников по приверженности пациентов и врачей, анкетировании больных и опросе врачей, в обучении, консультировании исследовательских команд, проверке точности и полноты внесенных в базы данных сведений, статистической обработке, анализе и интерпретации результатов, подготовке публикаций и докладов по результатам исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 308 страницах, включает введение; четыре главы (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение); заключение; выводы; практические рекомендации; список литературы из 286 источников: 76 отечественных и 210 иностранных; список сокращений и условных обозначений; 9 приложений; иллюстрирована 25 таблицами, 41 рисунком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Всего в исследование включено 3422 пациента с ССЗ: 1810 мужчин и 1612 женщин в возрасте от 18 до 94 лет, в опросе для врачей терапевтических специальностей приняли участие 281 респондент.

Характеристика материала. Исследование включало 3 этапа: 1) на первом этапе были выполнены собственные методические разработки; 2) на втором этапе в рамках НИ и регистров проводилась оценка различных аспектов приверженности и качества ФТ; 3) третий этап работы включал создание классификаций приверженности,

параметров качества ФТ; разработку интегрированных индексов и их апробацию у пациентов с ССЗ и их ФР (рисунок 1).

Первый этап. Методические разработки I этапа исследования включали:

- Создание и валидацию оригинального опросника – ШП;
- Разработку опросника для оценки информированности пациентов о своем заболевании, показателях здоровья, отношении к ФТ (оригинальный опросник-30);
- Создание анкеты для сбора сведений о НЯ фармакотерапии, особенностях ознакомления пациентов с инструкцией к ЛП;
- Разработку опросника для врачей на знание ими КР, умение применять эти знания на практике.

Основные задачи, решаемые в рамках регистров и НИ, представлены в таблице 1.

Второй этап. Были изучены различные аспекты приверженности и качества ФТ (в том числе, с помощью собственных методических разработок) у пациентов с ССЗ, сердечно-сосудистыми осложнениями и/или факторами риска ССЗ в ряде проспективных НИ (АНТЕЙ, ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2, НИКЕЯ, ПРИОРИТЕТ) и в рамках регистров ПРОФИЛЬ, ЛИС-1, ЛИС-2 (таблица 2).

Несмотря на различия НИ по дизайну, характеристикам включенных пациентов, оцениваемой терапии и т.д., большинство из этих исследований отличал проспективный характер наблюдения, отклик к окончанию наблюдения > 80%, тщательный сбор информации в соответствии со специально разработанной документацией: ИРК пациентов, опросники и др. Это позволяет характеризовать данную работу, как соответствующую современным критериям качества и надежности полученных в ней результатов.

Третий этап. На основании полученных результатов были созданы классификации приверженности/неприверженности пациентов и врачей, а также классификация параметров качества ФТ; разработаны интегрированные показатели: ККФТ и ИРФТ. Выполнена апробация ККФТ и ИРФТ, анализ неблагоприятных исходов при длительном наблюдении пациентов с ССЗ, связь исходов со значениями ККФТ, ИРФТ.

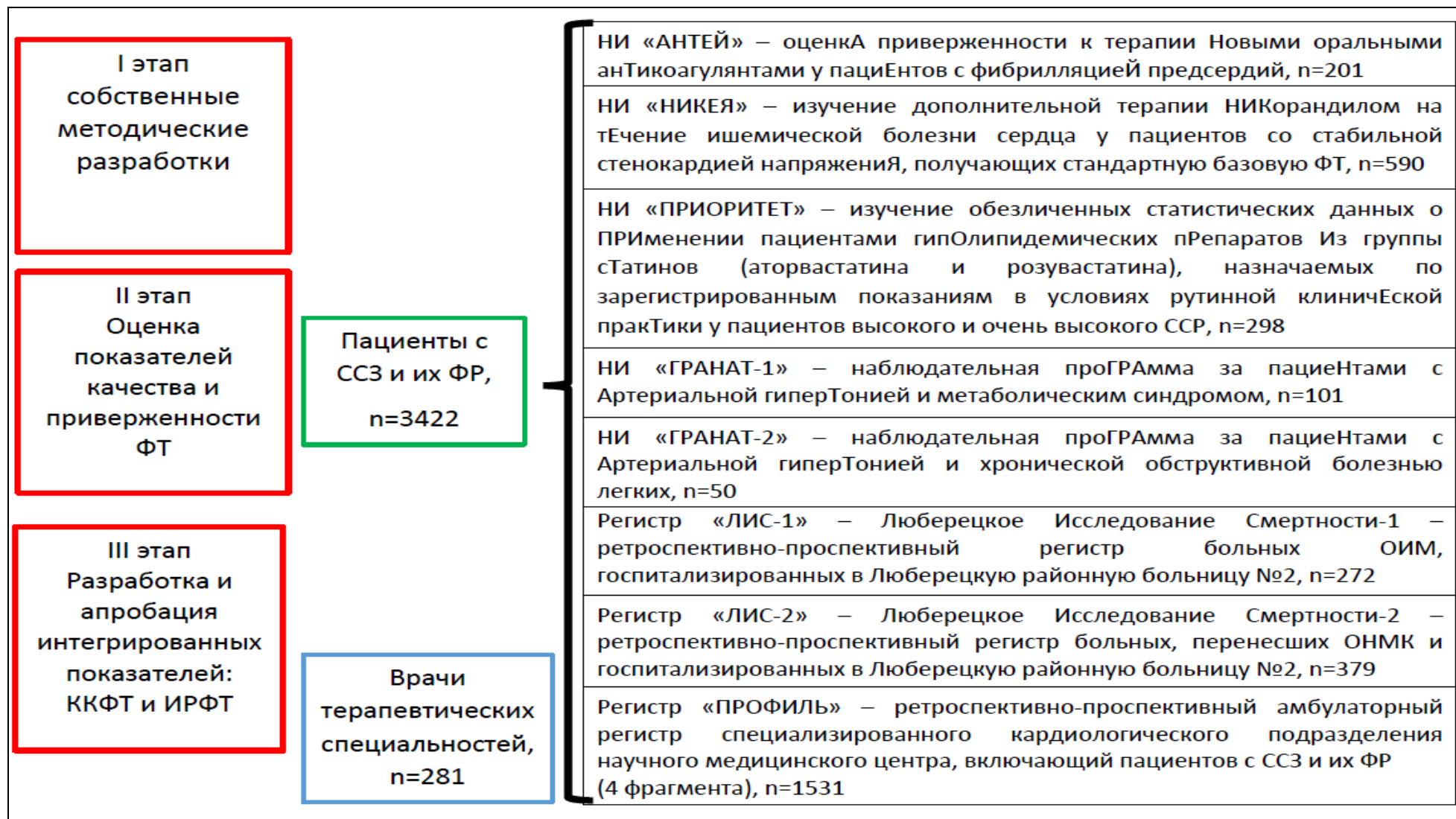


Рисунок 1 – Общая схема исследования.

Таблица 1 – Задачи диссертационной работы, решаемые в рамках включенных в исследование регистров и НИ

НИ/регистр/ опрос врачей	Приверженность больных		КЖ больных	Эффективность терапии			Безопасность терапии		Приверженность врачей	
	Апробация оригинальных опросников	Применение оригинальных, в том числе, валидированных опросников	SAQ	Назначение ЛП, согласно КР	Достижение целевых значений показателей (суррогатные конечные точки)	Влияние на прогноз (ПККТ)	По ИРК	По данным анкетирования	По данным ИРК	По данным опросов
АНТЕЙ		+		+		+	+	+	+	
ГРАНАТ-1		+		+	+		+		+	
ГРАНАТ-2		+		+	+		+		+	
НИКЕЯ		+	+	+	+	+	+	+	+	
ПРИОРИТЕТ	+			+	+		+	+	+	
ЛИС-1	+			+				+	+	
ЛИС-2		+		+		+			+	
ПРОФИЛЬ		+		+			+	+	+	
Опрос врачей				+						+

Таблица 2 – Характеристика включенных в исследование регистров и НИ

НИ/регистр/ опрос врачей	Дизайн, периодичность визитов	Пациенты, мужчины (%), средний возраст больных; врачи-респонденты	Суррогатные конечные точки / ПККТ
1	2	3	4
АНТЕЙ	Ретроспективно- проспективное, наблюдательное, 6, 12 мес.	201 пациент с неклапанной ФП, 118 (58,7%) мужчин, 71,1±8,7 лет	Приверженность к лечению НОАК, НЯ терапии
ГРАНАТ-1	Проспективное, наблюдательное, многоцентровое 1, 3, 5 мес.	101 пациент с АГ и метаболическим синдромом, 42 (41,6%) мужчины, 56,1±8,8 лет	Достижение целевого уровня АД; НЯ терапии, приверженность к лечению
ГРАНАТ-2	Проспективное, наблюдательное, 1, 3, 5 мес.	50 пациентов с АГ и ХОБЛ, 41 (78,8%) мужчина, 65,1±9,2 лет	Достижение целевого уровня АД; НЯ терапии, приверженность к лечению
НИКЕЯ	Проспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование 1, 3, 9, 15, 21 мес.	590 пациентов с хронической ИБС, стабильной стенокардией напряжения; 329 (55,8%) мужчин, 65,1±9,6 лет	Количество приступов, ФК стенокардии, КЖ, приверженность к никорандилу/ ПККТ: смерть от всех причин, новые случаи нефатальных ОИМ, ОНМК, экстренная госпитализация по причине декомпенсации ХСН, ФП, ИБС
ПРИОРИТЕТ	Проспективное, наблюдательное, многоцентровое исследование 1, 3 мес.	298 пациентов с высокими и очень высоким ССР, 155 (52,0%) мужчин, 62,5±9,2 лет	Достижение целевого уровня ХС ЛНП; НЯ терапии, приверженность пациентов к лечению, приверженность врачей КР, знание врачами целевых уровней ХС ЛНП
ЛИС-1	Кросс- секционное исследование качества ФТ и приверженности к лечению до госпитализации	272 пациента, перенесшие ОИМ, 157 (57,7%) мужчин, 63,6±12,6 лет	Приверженность пациентов к ФТ, приверженность врачей КР, качество ФТ

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
ЛИС-2	Перспективное, наблюдательное, одноцентровое	379 пациентов, перенесших ОНМК, 138 (36,4%) мужчины, Ме возраста 73 (65; 78)	Приверженность пациентов к ФТ, приверженность врачей КР, качество ФТ/ПККТ: смерть, повторные нефатальные ОНМК, ОИМ, экстренная госпитализация по поводу ССЗ
ПРОФИЛЬ	Фрагменты - 4 кросс-секционных исследования приверженности и НЯ терапии	1) 274 больных с высоким/очень высоким ССР 2) 479 больных хронической ИБС, 175 (74%) мужчин, 63,6±12,5 лет 3) 1531 пациент с ССЗ и их ФР, 830 (54,2%) мужчин, Ме возраста 63 (54; 71) года 4) 162 человека с ССЗ и их ФР, 82 (50,6%) мужчины, 67,2 ± 11,1 лет	Приверженность пациентов к ФТ – в фрагментах 1,2,4; НЯ фармакотерапии – в фрагментах 3 и 4
Опрос врачей	Кросс-секционное исследование знания и приверженности врачей КР	Респонденты: 281 врач терапевтических специальностей (интерактивный опрос)	Знание и приверженность врачей КР, положениям официальных инструкций к ЛП, умение оценить ССР, целевые уровни показателей, выбрать ЛП, репортировать НЯ, решить клиническую задачу

Методы исследования. Применялись метод прямого врачебного опроса, опросники по оценке приверженности пациентов к ФТ, врачей к КР, в том числе, разработанные на I этапе диссертационного исследования, SAQ.

Методы оценки приверженности пациентов к лечению:

- прямой врачебный опрос;
- ШП – оригинальный метод полуколичественной оценки приверженности;
- оригинальный опросник-30 – опросник оценки информированности пациентов об их заболевании, способах его самоконтроля, терапии.
- MMAS-4 и MMAS-8 – международные валидированные опросники для оценки приверженности к ФТ.

Метод оценки приверженности врачей к КР, официальным инструкциям к ЛП – специальный опросник (письменный или интерактивный вариант), включающий вопросы на умение врача определять ФР, ССР, выбрать необходимый ЛП, согласно КР, оценивать эффективность, безопасность ФТ, репортировать НЯ лечения.

Методы оценки качества ФТ:

- анализ врачебных назначений на основании баз данных регистров, ИРК;
- оценка умения врача правильно определять целевые показатели, эффективность ФТ по достижению целевых показателей АД, ХС ЛНП, НbA1C; определение клинической инертности при недостижении целевых уровней показателей и отсутствии противопоказаний к усилению терапии;
- анализ НЯ фармакотерапии (по данным ИРК и анкетирования больных), оценка взаимосвязи безопасности ФТ и приверженности пациентов к ней.

Методы разработки классификаций и интегрированных показателей

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

При разработке интегрированных показателей ККФТ и ИРФТ выполнялись отбор факторов качества и приверженности ФТ, экспертная оценка значимости этих факторов, на основании которой отобранным параметрам присваивались балльные значения. На основании логического и математического подходов выведены формулы расчета ККФТ и ИРФТ.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета программ SPSS Statistics 23.0. Использовались методы описательной статистики: $M \pm \sigma$; M_e (25%; 75%); проценты (%); критерии аналитической статистики: тест Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера; построение моделей логистической регрессии с определением ОШ, 95%ДИ. Анализ выживаемости включал метод Каплана-Майера, лог-ранк тест, регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с определением ОР, 95%ДИ развития ПККТ. Для валидации ШП применялись критерий надежности альфа Кронбаха, коэффициент согласованности каппа Коэна, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ. Для оценки согласованности мнений экспертов использовался коэффициент конкордантности. Статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I этап – собственные методические разработки

Опросники и шкалы

ШП - полуколичественный опросник для оценки приверженности, включающий вопросы закрытого типа: один вопрос для оценки потенциальной приверженности и два вопроса для определения фактической приверженности и ее барьеров. Ключ к ШП позволяет проводить дихотомическую (привержен/не привержен), а также 3-степенную (объединение в группу «неприверженных» пациентов с частичной и полной неприверженностью) и 4-степенную градацию с выделением полной и частичной приверженности/неприверженности. Модифицированная версия опросника позволяет определять как общую приверженность, так и приверженность к конкретным ЛП.

Первоначальная версия опросника была апробирована в НИ ПРИОРИТЕТ у 298 пациентов высокого и очень высокого ССР, которым было рекомендовано лечение статинами. Референсными методами для внешней валидации ШП явились врачебный опрос и MMAS-8. Коэффициент согласованности каппа Коэна результатов ШП с данными врачебного опроса составил 0,76 (высокая согласованность); с результатами MMAS-8=0,28 (низкая согласованность). Согласно ранговому коэффициенту корреляции Спирмена=0,78 была подтверждена высокая согласованность вопросов и внутренняя валидность опросника. Показатель ретестовой надежности альфа Кронбаха составил 0,38 (недостаточная).

Учитывая выявленные в НИ ПРИОРИТЕТ недостатки ШП, опросник был модифицирован (для исключения психологической тенденции человека отвечать на вопрос «да», в вопросах были использованы утверждения, отражающие неприверженное поведение) и валидирован в НИ АНТЕЙ у 201 пациента с ФП и показаниями к приему ОАК. Была подтверждена внешняя валидность ШП (высокая согласованность результатов MMAS-8 и ШП: каппа Коэна=0,94); внутренняя валидность (коэффициент корреляции Спирмена =0,80); ретестовая надежность (альфа Кронбаха=0,76 – достаточная). Согласно результатам ROC-анализа, чувствительность теста=89%, специфичность=62% (отрезная точка 0,7).

Также на I этапе исследования были разработаны:

- оригинальный опросник-30, включающий вопросы закрытого и открытого типа по оценке информированности пациентов об их заболевании, способах его самоконтроля,

терапии, оценивающий потенциальную и фактическую приверженность к ВР, выявляющий основные барьеры приверженности;

- опросник по оценке информированности больных о НЯ фармакотерапии, особенностях ознакомления пациентов с инструкцией к ЛП, сбору сведений о зарегистрированных НЯ терапии;

- опросник для врачей, в состав которого входят: 1) вопросы, позволяющие определить умение врача выявлять ФР, диагностировать ССР, выбрать необходимый ЛП, согласно КР, оценивать эффективность и безопасность ФТ, репортировать НЯ лекарственной терапии; 2) клиническая задача.

II этап – оценка различных показателей приверженности и качества ФТ в НИ и регистрах

Выполненные на первом этапе методические разработки (ШП, опросники для пациентов и врачей) были использованы на втором этапе работы при исследовании аспектов приверженности и качества ФТ.

Фазы и барьеры приверженности

В рамках проспективных НИ было показано, что приверженность к ФТ не является статичной, а подвержена динамическим, иногда выраженным, изменениям. Динамика приверженности пациентов к приему различных ЛП представлена в таблице 3.

При длительном периоде наблюдения в отсутствии регулярных визитов к лечащему врачу происходит наиболее выраженное снижение приверженности к лечению (результаты НИ НИКЕЯ).

Таблица 3 – Динамика приверженности пациентов к лечению по результатам НИ

НИ (нозология, ЛП, количество пациентов (n) во время В0), метод оценки приверженности	Первый визит (после В0), n, % приверженных / неприверженных	Второй визит (после В0), n, % приверженных / неприверженных	Заключительный визит, n, % приверженных / неприверженных
1	2	3	4
ГРАНАТ-1 (АГ и МС, комбинированный АГП, n=101)	1 мес., n=101	3 мес., n=101	5 мес., n=101
Врачебный опрос (АГП)	94,0%/6,0%	90,1%/9,9%	91,1%/8,9%
ММАС-4 (общая приверженность)	21,8%/78,2%	–	69,0%/31,0%

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
ГРАНАТ-2 (АГ и ХОБЛ, комбинированный АГП, n=52)	1 мес., n=52	3 мес., n=51	5 мес., n=50
Врачебный опрос (АГП)	92,5%/7,5%	88,2%/11,8%	90,0%/10,0%
ММАС-4 (общая приверженность)	44,2%/55,8%	–	86,5%/13,5%
ПРИОРИТЕТ (пациенты высокого и очень высокого ССР, статины, n=298)	В0, n=298	–	3 мес., n=295
ШП (статины)	62,5%/37,5%	–	88,4%/11,6%
ММАС-4 (общая приверженность)	36,3%/63,4%	–	64,4%/35,6%
НИКЕЯ (ИБС, стабильная стенокардия, никорандил, n=590)	1 мес., n=552	3 мес., n=552	21 мес., n=479
Врачебный опрос (никорандил)	69,4%/30,6%	59,2%/40,8%	50,2%/49,8%
ММАС-4 (общая приверженность)	63,8%/36,2%	–	–
АНТЕЙ (ФП, НОАК, n=201)	6 мес., n=200	–	12 мес., n= 197
ШП (ОАК)	80,0%/20,0%	–	80,2%/19,8%
ММАС-8 (общая приверженность)	79,7%/20,3%	–	77,7%/22,3%

Примечание: В0 – визит включения

Было продемонстрировано, что значимость факторов, ассоциированных с приверженностью к лечению, может претерпевать динамические изменения на разных этапах наблюдения. Динамика значимости факторов приверженности к НОАК у пациентов с ФП в НИ АНТЕЙ представлена в таблице 4. Среди факторов, сохраняющих свою значимость в течение 1 года наблюдения, фигурируют показатели безопасности ФТ (побочные эффекты ЛП) и наличие предшествующего опыта приема НОАК.

Таблица 4 – Динамика значимости факторов, ассоциированных с приверженностью пациентов с ФП к ОАК/НОАК (этапы полугодового и годового наблюдения в НИ АНТЕЙ, n=201)

Факторы приверженности	6 мес. наблюдения		1 год наблюдения	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
Статус никогда не курившего	2,7 (1,4-5,6)	0,007	2,5 (1,2-5,3)	0,02
Прием НОАК к В0	10,9 (4,8-24,6)	<0,0001	5,6 (1,8-17,9)	0,006
Отсутствие любых НЯ фармакотерапии в анамнезе	4,7 (1,3-17,3)	0,02	8,5 (3,4-21,7)	<0,0001
Кровотечения при приеме НОАК	0,2 (0,1-0,8)	0,02	0,3 (0,1-0,8)	0,02
Симптомное течение ФП	2,4 (1,2-5,0)	0,02	1,7 (0,8-3,7)	0,27
Коморбидность	0,18 (0,04-0,77)	0,01	2,1 (0,7-6,3)	0,24
Статус неработающего (пенсионера)	1,2 (0,4-3,8)	0,79	3,8 (1,7-8,4)	0,002
Отсутствие оперативного лечения ФП (аблации устьев легочных вен) в анамнезе	1,0 (0,2-5,0)	1,00	10,5 (2,4-44,2)	0,001
Назначение варфарина во время визита через 6 мес.	Н.П.	Н.П.	0,3 (0,1-0,7)	0,02

Примечания: Н.П. – не применимо, В0 – визит включения

Полученные данные обосновывают необходимость регулярной оценки приверженности и ее барьеров, что позволит своевременно откорректировать тактику ведения больного в каждом конкретном случае.

Первичная и вторичная неприверженность

Для отражения динамики приверженности на разных этапах лечения (начало терапии, кратковременный курс приема ЛП, долговременная ФТ) используется понятие «фазы приверженности». В случае хронических неинфекционных заболеваний и хронических ССЗ, в частности, наибольшее значение приобретают этапы инициации терапии и продолжительного приема ЛП.

Наиболее уязвимой в отношении приверженности является фаза начала приема нового ЛП. Отказ больного начать прием рекомендованного ЛП, согласно ШП, расценивается как первичная или полная неприверженность, в отличие от нарушений приверженности на других этапах ФТ, после начала приема ЛП, – вторичной неприверженности. Процент первичной неприверженности к рекомендованному ЛП

варьировал от 7,5% (НИ ГРАНАТ-2) до 25,4% (НИ НИКЕЯ). Вторичная неприверженность по данным опросов пациентов регистров была зарегистрирована в 20,6% и в 29,8% случаев у больных ИБС (регистр ЛИС-1 и фрагмент 2 регистра ПРОФИЛЬ, соответственно), у 45,4% пациентов, перенесших ОНМК (регистр ЛИС-2).

В таблице 5 приведены факторы, ассоциированные с первичной неприверженностью к приему НОАК у пациентов с ФП (результаты НИ АНТЕЙ).

Таблица 5 – Факторы, ассоциированные с первичной неприверженностью к НОАК пациентов с ФП (НИ АНТЕЙ, n=201)

Фактор	ОШ (95%ДИ)	p
Наличие АГ	0,18 (0,04-0,77)	0,038
Идиопатическая ФП	7,00 (1,17-41,85)	0,007
Прием дезагрегантов	7,80 (2,13-28,69)	0,0006
Злоупотребление алкоголем	9,68 (1,44-28,69)	0,046

При построении модели логистической регрессии было выявлено, что значимыми факторами, ассоциированными с 4-5-кратным повышением шансов первичной неприверженности к НОАК, являются полная занятость на работе ОШ=5,2, 95%ДИ: 1,5-18,1 (p=0,009); статус «бывшего курильщика» ОШ=5,1, 95%ДИ: 1,5-17,0 (p=0,008); наличие любых НЯ фармакотерапии в анамнезе ОШ=4,0, 95%ДИ: 1,01-16,0 (p=0,048).

Причины первичной неприверженности к НОАК (ОАК), указанные пациентами, были связаны с факторами ФТ (рисунок 2).

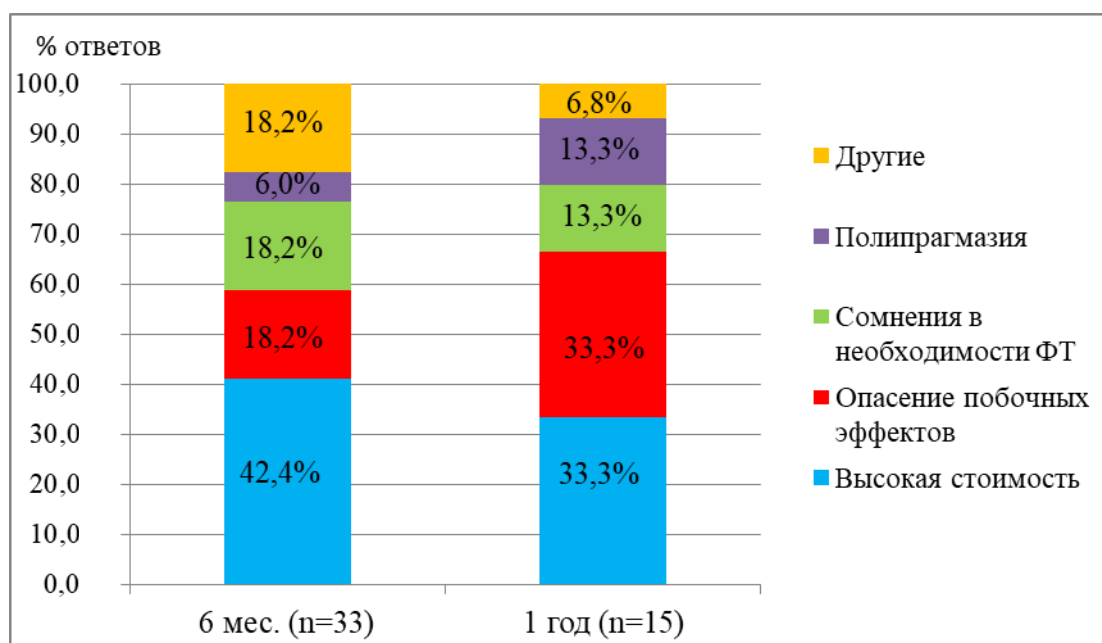


Рисунок 2 – Причины первичной неприверженности (визиты 6 мес. и 1 год наблюдения НИ АНТЕЙ)

Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее значимым барьером приверженности при назначении нового препарата является его стоимость, но при более длительном наблюдении все большую значимость приобретает фактор опасения ПЭ.

Ведущие причины первичной и вторичной неприверженности приведены в таблице 6. В отношении вторичной неприверженности к статинам, в отличие от ЛП других классов, чаще играло роль не развитие ПЭ этих ЛП, а только опасение их возникновения (НИ ПРИОРИТЕТ; регистр ПРОФИЛЬ, фрагмент 1). Эта же причина вторичной неприверженности была основной по данным регистров, однако в этих исследованиях оценивалась общая приверженность, а не приверженность к конкретному ЛП.

Вероятно, участие в НИ, с оценкой приверженности к конкретному ЛП, обеспечивает более полную информированность больных об особенностях проводимой им ФТ и лучшую приверженность к ней.

Т.о., ведущие причины неприверженности, как первичной, так и вторичной, связаны с аспектом качества ФТ, а наиболее значимыми барьерами приверженности являются показатели безопасности лекарственного лечения.

Взаимосвязь аспектов качества ФТ и приверженности к ней

При изучении динамики показателей приверженности на разных этапах лечения была выявлена тесная связь с параметрами качества ФТ (эффективность, безопасность).

По данным анкетирования по ШП и опроснику по НЯ пациентов с ССЗ амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» (фрагмент 4, n=162), была обнаружена взаимосвязь показателей безопасности ФТ и приверженности к ней: отсутствие НЯ терапии 5-кратно повышало шанс приверженности больного к лечению: ОШ=5,2, 95%ДИ: 1,2-22,9 (p=0,028). У неприверженных и склонных к самолечению больных вероятность возникновения НЯ увеличивается в 6,8 раза: ОШ=6,8, 95%ДИ: 1,5-7,1 (p=0,003). Более половины больных назвали главной причиной своей неприверженности к лечению НЯ фармакотерапии.

Таблица 6 – Причины первичной и вторичной неприверженности (в порядке убывания популярности ответов) по результатам письменного и устного опросов пациентов с ССЗ

НИ (исследуемый ЛП)	Причины первичной неприверженности (отказ начать прием ЛП) (% от всех ответов)	Причины вторичной неприверженности (прекращение приема ЛП) (% от всех ответов о причинах неприверженности)
АНТЕЙ (НОАК/ОАК)	Высокая стоимость ЛП (39,6%), опасение ПЭ (22,9%), сомнения в необходимости ЛП (14,6%)	ПЭ антикоагулянтов (кровотечения) (48%), отмена другим врачом (28%), высокая стоимость (12%)
ГРАНАТ-1 (рамиприл/амлодипин)	Высокая стоимость (57,1%), сомнения в необходимости данного ЛП (42,9%)	Высокая стоимость (50,0%), ПЭ (отеки ног) (25,0%), сомнения в необходимости ЛП (16,7%)
ГРАНАТ-2 (рамиприл/амлодипин)	Высокая стоимость (25,0%), сомнения в необходимости данного ЛП (25%)	Высокая стоимость (44,4%), сомнения в необходимости ЛП (33,3%), НЯ терапии (22,2%)
НИКЕЯ (никорандил)	Полипрагмазия (41,8%), отсутствие ЛП в аптеках (35,1%), опасение ПЭ (18,0%), высокая стоимость ЛП (5,3%)	ПЭ (28,9%), полипрагмазия (28,9%), отсутствие эффекта (17,8%), отсутствие в аптеках (10,0%), высокая стоимость (8,9%), отмена другим врачом (5,6%)
ПРИОРИТЕТ (аторвастатин/розувастатин)	Отсутствие ЛП в аптеках (58,3%), полипрагмазия (16,7%)	Опасение ПЭ статинов (34,6%), сомнения в необходимости ЛП (23,1%), полипрагмазия (11,5%), отмена другим врачом (11,5%), высокая стоимость (7,7%), ПЭ (3,8%)
ЛИС-1 (фармакотерапия ИБС)	Не оценивали	Опасение ПЭ (32,2%), полипрагмазия (27,1%), нежелание принимать ЛП длительно (15,3%), высокая стоимость ЛП (13,6%), отсутствие эффекта (6,8%)
ЛИС-2 (ФТ после перенесенного ОНМК)	Не оценивали	Опасение ПЭ (29,2%), нежелание принимать ЛП длительно (29,2%), полипрагмазия (16,9%), высокая стоимость ЛП (9%), отсутствие эффекта (9%)
ПРОФИЛЬ, фрагмент 1 (статины у больных ССЗ и/или их ФР)	Не оценивали	Опасение ПЭ статинов (51,8%), сомнения в необходимости статинов (17,9%), высокая стоимость (14,3%)
ПРОФИЛЬ, фрагмент 4 (ФТ пациентов с ССЗ и их ФР)	Не оценивали	ПЭ (40,4%), полипрагмазия, отсутствие эффекта (19,2%), нежелание принимать ЛП длительно (17,3%), полипрагмазия (6,8%), высокая стоимость ЛП (3,8%), сомнения в необходимости ЛП (3,8%)

При анализе данных по безопасности ФТ у пациентов с ССЗ (регистр ПРОФИЛЬ, фрагмент 3, n=1531), было показано, что вероятность возникновения НЯ фармакотерапии у больных регистра была ассоциирована с наличием ИБС: ОШ=1,4, 95%ДИ: 1,1-1,9 (p=0,016); ХСН: ОШ=2,1, 95%ДИ: 1,6-2,8 (p<0,0001); и приемом 6 и более ЛП: ОШ=1,7, 95%ДИ: 1,1-2,5 (p=0,018).

Опасение или возникновение НЯ лечения были ведущими причинами неприверженности по данным опросов пациентов НИ и регистров.

По результатам НИ АНТЕЙ на все фазы приверженности к НОАК/ОАК оказывали влияние следующие факторы: отсутствие любых НЯ фармакотерапии: ОШ=8,5, 95%ДИ: 3,4-21,7 (p<0,0001); наличие кровотечений: ОШ=0,3, 95%ДИ: 0,1-0,8 (p=0,02); статус никогда не курившего: ОШ=2,5, 95%ДИ: 1,2-5,3 (p=0,02).

Помимо параметров безопасности ФТ, на приверженность к лечению оказывали влияние показатели эффективности терапии: быстрота достижения эффекта, его выраженность, удобство приема ЛП и др. (НИ ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2).

Приверженность врачей КР и качество ФТ

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

Опросы 281 врача терапевтических специальностей выявили недостаточный уровень знаний КР по лечению больных хроническими ССЗ. Менее половины врачей (43,6%) считают необходимым назначить статин больному очень высокого риска, хотя половина (49%) участников опроса правильно определили препараты, влияющие на прогноз при ИБС. На вопросы о выборе оптимального препарата в смоделированных клинических ситуациях верно отвечали в среднем 30% врачей. Только 39% опрошенных врачей считали возможным достижение целевых показателей ХС ЛНП. О правилах репортирования НЯ осведомлен только каждый пятый врач (19,8%). Каждый пятый врач (22%) не знал противопоказаний к назначению ЛП.

В НИ НИКЕЯ при оценке тактики врачей в отношении титрации дозы никорандила было продемонстрировано, что превентивными факторами клинической инертности врачей являются тяжелая стенокардия напряжения и отсутствие операции ангиопластики у пациента в анамнезе: ОШ=0,38, 95%ДИ: 0,23-0,63 (p=0,0002); и ОШ=0,32, 95%ДИ: 0,14-0,73 (p=0,007), соответственно. Препараты, улучшающие прогноз у пациентов с ИБС (статины, бета-адреноблокаторы, иАПФ, дезагреганты), были

назначены в среднем в 90% случаев наличия показаний и отсутствия абсолютных противопоказаний, все 4 препарата указанных групп были рекомендованы 72,7% пациентов.

Анализ врачебных назначений по ФТ (ИРК регистра ЛИС-2) 379 пациентам, перенесшим ОНМК (Me наблюдения=2,8 лет), выявил крайне низкие показатели назначения статинов (препараты были рекомендованы только каждому пятому пациенту), ОАК (были назначены каждому третьему больному), а также редкое достижение целевых значений контролируемых показателей эффективности ФТ (таблица 7).

Таблица 7 – Наличие показаний и назначение различных видов терапии пациентам, перенесшим ОНМК (по данным регистра ЛИС-2, n=379)

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

Примечания: * - эффективность оценивалась у 17 пациентов, принимавших варфарин

По исходным данным НИ ПРИОРИТЕТ (лечение статинами в условиях РКП), каждый третий пациент высокого или очень высокого ССР (37,5%) не получал этих ЛП, а целевой уровень ХС ЛНП был достигнут лишь у 4,7% таких больных. Врачами, прошедшими курс обучения по основным положениям КР по первичной и вторичной профилактике ССЗ, статины были назначены всем пациентам НИ (к визиту включения статины были назначены только 65% больных), удалось достичь целевой уровень ХС ЛНП в 42,5% случаев (у 82,3% больных высокого ССР и у 43,6% пациентов очень высокого ССР). Приверженность пациентов к статинам повысилась до 88,4%.

Т.о., были выявлены существенные недостатки качества ФТ, обусловленные неполной приверженностью врачей к выполнению КР.

III этап – разработка классификаций и интегрированных показателей качества и приверженности ФТ

Классификации

Полученные в работе данные позволили выделить основные позиции при составлении классификаций приверженности и параметров качества ФТ. Для этого применялась многоаспектная дескрипторная классифицирующая система.

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

Анализ основных врачебных нарушений положений КР и официальных инструкций к ЛП, выявленных по данным проведенных исследований, лег в основу классификации неприверженности, связанной с врачами (рисунок 4).

В классификацию параметров качества ФТ (рисунок 5) были включены основные позиции, отражающие два ведущих аспекта лекарственного лечения: эффективность и безопасность.

Разработка интегрированных показателей

При создании интегрированных показателей был использован метод экспертной оценки с начислением балльных значений отобранным параметрам, затем при применении алгебраического подхода были разработаны формулы расчета ККФТ и ИРФТ.

Разработка ККФТ

Для расчета ККФТ были отобраны следующие показатели: 1) назначение ЛП, обладающих доказанным влиянием на прогноз и повышение КЖ (с классом доказательности по КР I или IIa); 2) параметры эффективности применения ЛП по достижению целевых уровней клинико-лабораторных показателей при наличии таковых (АД, ХС ЛНП, НьА1С, МНО); 3) показатели безопасности ФТ (наличие у пациента абсолютных противопоказаний к лечению ЛП).

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

- по каждому из видов терапии: АГТнеобх., ГЛТ необх., ССТнеобх., АТТнеобх., ИРААСТнеобх., ИСАСТнеобх., присваивают 1 балл в случае наличия показаний к ней, и 0 баллов - при отсутствии показаний к назначению такого лечения;
- К0 – коэффициент безопасности ФТ – при наличии абсолютных противопоказаний или серьезных НЯ лекарственной терапии =0, во всех остальных случаях =1;

Приверженность/неприверженность пациентов ВР			
Приверженность/ неприверженность по этапам лечения	Приверженность/ неприверженность по осознанности предпринимаемых пациентом действий	Приверженность/ неприверженность по полноте или степени выполнения ВР	Отдельные виды приверженности/ неприверженности
<p>1) Приверженность/неприверженность к началу приема нового (новоназначенного) ЛП (отказ от начала приема ЛП – первичная неприверженность)</p> <p>2) Кратковременная приверженность к новоназначенному ЛП (досрочное прекращение приема ЛП – вторичная неприверженность)</p> <p>3) Долговременная приверженность (устойчивость)/неприверженность к приему ЛП в течение рекомендованного врачом срока (прекращение начатого приема ЛП – вторичная неприверженность)</p>	<p>1) Непреднамеренная неприверженность (по причине забывчивости, неспособности, независящим от пациента причинам – в силу обстоятельств и др.)</p> <p>2) Преднамеренная неприверженность (преднамеренное изменение, временное прекращение или полный отказ от терапии)</p>	<p>1) Полная приверженность – строгое выполнение всех ВР на протяжении всего рекомендованного периода (или постоянно)</p> <p>2) Частичная приверженность – частичное нарушение ВР по режиму приема препаратов (дозы, кратности, времени приема, пропуски приема ЛП)</p> <p>3) Частичная неприверженность – прекращение лечения по различным причинам</p> <p>4) Полная неприверженность – отказ соблюдать ВР</p> <p style="text-align: center;">или</p> <p>1) Высокая, отличная приверженность – соблюдение всех ВР;</p> <p>2) Средняя, удовлетворительная – различные нарушения ВР по режиму приема ЛП;</p> <p>3) Низкая, неудовлетворительная – прекращение или полный отказ от лечения</p>	<p>1) Потенциальная приверженность – потенциальные намерения соблюдать ВР</p> <p>2) Фактическая приверженность – реальное соблюдение ВР</p> <p>3) «Здоровая» приверженность – приверженность пациентов, привыкших вести ЗОЖ и соблюдать все ВР</p> <p>4) Рациональная неприверженность – неприверженность к лечению при возникновении НЯ фармакотерапии</p> <p>5) Приверженность «белого халата» – повышение степени соблюдения ВР перед визитом к врачу или при нахождении в стационаре (госпитализация)</p> <p>6) Лекарственная приверженность – приверженность к приему лекарственных препаратов</p> <p style="margin-left: 20px;">а) общая приверженность к ФТ;</p> <p style="margin-left: 20px;">б) приверженность к конкретным ЛП</p> <p>7) Нелекарственная приверженность – приверженность к немедикаментозным методам лечения</p> <p>8) Приверженность к посещению врачей</p> <p style="margin-left: 20px;">а) Полная - регулярное посещение врача не реже 1 раза в год;</p> <p style="margin-left: 20px;">б) Неполная – нерегулярное, редкое (реже 1 раза в год) посещение врача</p> <p style="margin-left: 20px;">в) Неприверженность – непосещение врача</p>

Рисунок 3 – Классификация приверженности/неприверженности пациентов ВР

Приверженность/неприверженность врачей КР и положениям официальных инструкций

Приверженность КР

- 1) Назначение препаратов с доказанной эффективностью, соответственно нозологии и ФР, имеющимся у пациента (класс доказательности I-II)
- 2) Достижение целевых уровней показателей, согласно положениям КР, примененным для конкретной клинической ситуации у конкретного пациента
- 3) Ограничение полипрагмазии (применение фиксированных комбинаций ЛП, отказ от ЛП с недоказанной эффективностью и безопасностью)
- 4) Использование рациональных комбинаций ЛП

Неприверженность КР

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

Приверженность положениям официальных инструкций к ЛП

- 1) Назначение ЛП по показаниям, указанным в официальной инструкции, при отсутствии у пациента факторов и заболеваний, обозначенных, как противопоказания к лечению ЛП
- 2) При назначении лечения - соблюдение правильных дозировки, кратности приема ЛП с учетом индивидуальных показателей пациента (почечная, печеночная функции и др.), рекомендаций по применению ЛП в зависимости от приема пищи и других условий, сочетание выписываемого ЛП с другими лекарственными средствами назначенными пациенту (межлекарственные взаимодействия), пищевыми продуктами

Неприверженность официальным инструкциям к ЛП

- 1) Off-label назначения (назначения по показаниям, отсутствующим в официальной инструкции; назначения при наличии противопоказаний (особенно абсолютных), указанных в официальной инструкции)
- 2) Назначение нерациональных комбинаций ЛП

Рисунок 4 – Классификация приверженности/неприверженности врачей КР и положениям официальных инструкций к ЛП

Классификация параметров качества фармакотерапии (ФТ)

Параметры эффективности фармакотерапии

1. По факту назначения/неназначения ЛП

а. Назначение необходимых ЛП, особенно жизнесохраняющих (life-saving drugs), в соответствии с имеющимися у пациента показаниями согласно современным КР

2. По правильности дозировки, кратности приема и другим условиям лечения ЛП

а. Отсутствие передозировки или неоправданно низких доз ЛП

б. Соблюдение других условий приема (хронофармакотерапия, сочетание ЛП с продуктами питания, напитками и др.)

3. По выбору конкретного ЛП

а. Выбор класса, соли, лекарственной формы, оригинального или воспроизведенного ЛП

4. По достижению целевых значений показателей (при наличии таковых): уровня АД, HbA1C, ХС ЛНП, МНО

5. По использованию рациональных комбинаций ЛП (фиксированные комбинации, полипилл)

Параметры безопасности фармакотерапии

1. По факту назначения/неназначения ЛП

а. Отсутствие назначения ЛП, к которым у конкретного пациента имеются противопоказания, сведения об индивидуальной непереносимости, нежелательных лекарственных реакциях в анамнезе

2. По правильности дозировки, кратности приема и другим условиям лечения ЛП

а. Избегание передозировки ЛП

б. Отсутствие нерациональных комбинаций ЛП, нежелательных межлекарственных взаимодействий

с. Избегание полипрагмазии, особенно назначения «лишних» ЛП с недоказанной эффективностью

д. Соблюдение других условий приема (отсутствие опасных, нежелательных сочетаний ЛП с продуктами питания, напитками, алкоголем и др., нерекомендованный прием натошак и др.)

Рисунок 5 – Классификация параметров качества ФТ

- по каждому из видов терапии: АГТназн., ГЛТназн., ССТназн., АТТназн., ИРААСТназн., ИСАСТназн., присваивают 1 балл в случае назначения терапии при наличии показаний к ней и 0 баллов при отсутствии назначения соответствующей терапии при наличии показаний к ней, при назначении терапии в отсутствие показаний или при наличии абсолютных противопоказаний;
- АГТэф., ГЛТэф., ССТэф., АТТэф. – критерии эффективности АГТ, ГЛТ, ССТ и АТТ по достижению установленных целевых показателей для АД, ХС ЛНП, НьА1С и МНО (АТТэф. - только для терапии варфарином: МНО в пределах 2,0-3,0). При достижении целевых показателей критерии эффективности=1, при недостижении=0,5.

Для вычисления ККФТ для пациентов с ССЗ была предложена формула:

$$\text{ККФТ} = \frac{\text{ФТ назначенная}}{\text{ФТ необходимая}} \times 100\%$$

где «ФТ необходимая» = АГТнеобх. х К0 + ГЛТнеобх. х К0 + АТТнеобх. х К0 + ССТнеобх. х К0 + ИРААСТнеобх. х К0 + ИСАСТнеобх. х К0

«ФТ назначенная» = АГТназн. х АГТэф. + ГЛТназн. х ГЛТэф. + ССТназн. х ССТэф. + АТТназн. х АТТэф. + ИРААСТназн. + ИСАСТназн.

При наличии нозологий, требующих назначения ЛП с доказанной эффективностью, по аналогии вводятся дополнительные переменные (включая необходимые ЛП, назначенные ЛП, оценку их эффективности, К0)

Разработка ИРФТ

Помимо параметров качества ФТ, на основании которых был разработан ККФТ, для экспертной оценки параметров, включенных в ИРФТ, был добавлен фактор приверженности к лечению.

После анализа значимости (согласно экспертной оценке, коэффициент согласованности=0,9: высокая степень согласованности мнений) параметров, отобранных для включения в формулу расчета ИРФТ, им были присвоены следующие балльные значения: параметрам эффективности, безопасности и назначения ЛП - аналогичные используемым при вычислении ККФТ, коэффициент приверженности (КП)=1 в случае приверженности пациента к лечению, КП=0,5 – при частичной приверженности и КП=0 – если пациент был не привержен ФТ.

ИРФТ вычисляется по формуле:

$$\text{ИРФТ} = \frac{\text{ФТ реализованная}}{\text{ФТ необходимая}} \times 100\%$$

где «ФТ необходимая» = АГТнеобх. х К0 + ГЛТнеобх. х К0 + АТТнеобх. х К0 + ССТнеобх. х К0 + ИРААСТнеобх. х К0 + ИСАСТнеобх. х К0 – расчет аналогичен формуле ККФТ.

«ФТ реализованная» = АГТназн. х КП_{АГТ} х АГТэф. + ГЛТназн. х КП_{ГЛТ} х ГЛТэф. + ССТназн. х КП_{ССТ} х ССТэф. + АТТназн. х КП_{АТТ} + ИРААСТназн. х КП_{ИРААСТ} + ИСАСТназн. х КП_{ИСАСТ} - сумма баллов за проведенные фармакотерапевтические мероприятия (назначенные ЛП), их эффективность и приверженность к ним пациента, где: баллы по назначению различных видов терапии (АГТназн., ГЛТназн., ССТназн., АТТназн., ИРААСТназн., ИСАСТназн) и по их эффективности (АГТэф., ГЛТэф., ССТэф., АТТэф.) начисляются по аналогии с расчетом ККФТ;

КП_{АГТ}, КП_{ССТ}, КП_{ГЛТ}, КП_{АТТ}, КП_{ИРААСТ}, КП_{ИСАСТ} – коэффициенты приверженности к конкретному виду терапии, где КП=1 при приверженности, КП=0,5 при частичной приверженности, КП=0 при неприверженности, соответственно. При дихотомической градации приверженности (привержен/не привержен) КП=0 или КП=1, соответственно.

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

За отрезную точку для ККФТ и ИРФТ была взята Ме данных интегрированных показателей.

Апробация интегрированных показателей: ККФТ и ИРФТ

Апробация ККФТ

Значения ККФТ были определены у 379 пациентов, перенесших ОНМК (регистр ЛИС-2), во время обследования, выполненного через 2,8 (2,1; 3,5) лет наблюдения после референсного события. У 64,1% больных значения ККФТ составили менее половины (<50%) от максимального, у каждого третьего пациента, 116 (30,4%) человек, ККФТ=0%.

ПККТ (Ме периода наблюдения=6,9 года) включала смерть от всех причин, повторный ОНМК, ОИМ, экстренную госпитализацию по поводу ССЗ. При построении кривой Каплана-Мейера для подгрупп с ККФТ ≥50% и <50% была

выявлена тенденция к снижению ОР ($p=0,072$) развития ПККТ у пациентов с ФТ более высокого качества, не достигшая, однако, статистической значимости (рисунок 6).

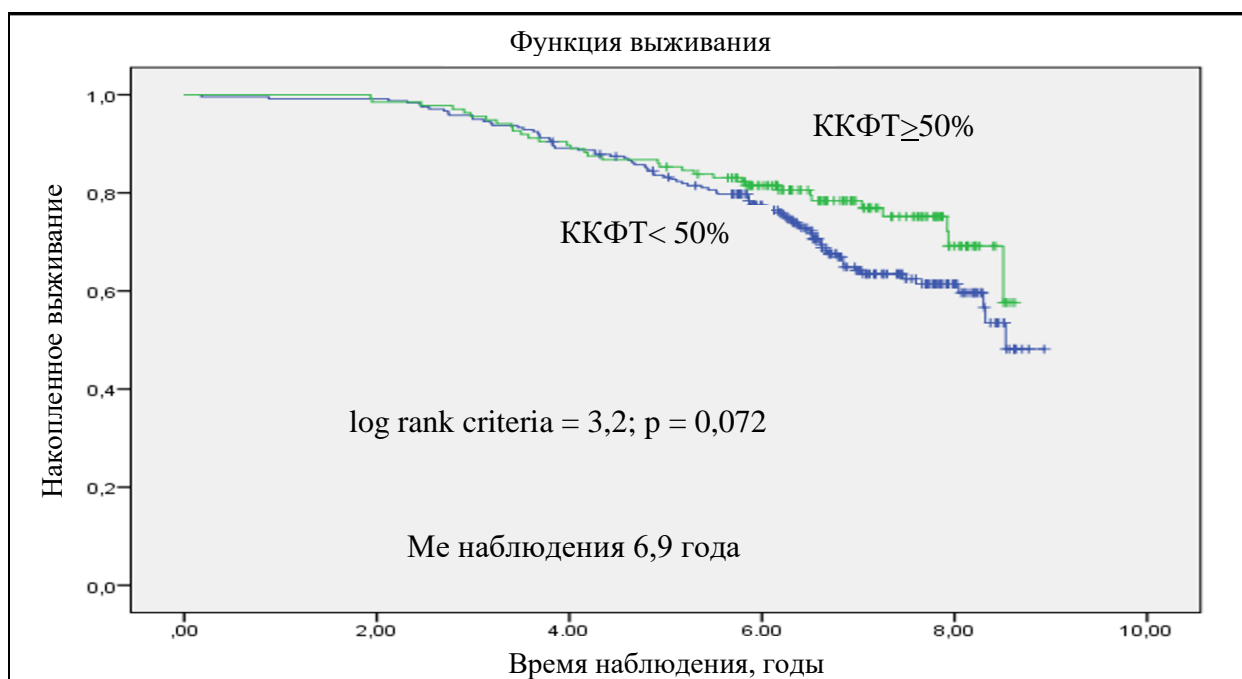


Рисунок 6 – Кривые Каплана-Майера для групп пациентов, перенесших ОНМК, при значениях $KKFT < 50\%$ и $\geq 50\%$

В когорте пациентов с ИБС, стенокардией напряжения (НИ НИКЕЯ) ККФТ был рассчитан у 587 больных: качество ФТ, назначаемой пациентам с ИБС, превосходило таковое у больных, перенесших ОНМК: ККФТ=0% был получен только у 8 (1,4%) человек. Тем не менее, каждый шестой пациент (16,4%) получал ФТ неудовлетворительного качества ($KKFT < 50\%$).

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

Для групп пациентов с $KKFT < 50\%$ и $\geq 50\%$ были построены кривые Каплана-Майера: количество неблагоприятных исходов было меньше в группе с $KKFT \geq 50\%$, однако различия между группами, согласно значению лог-ранк критерия, не достигли статистической значимости ($p=0,06$) (рисунок 7).

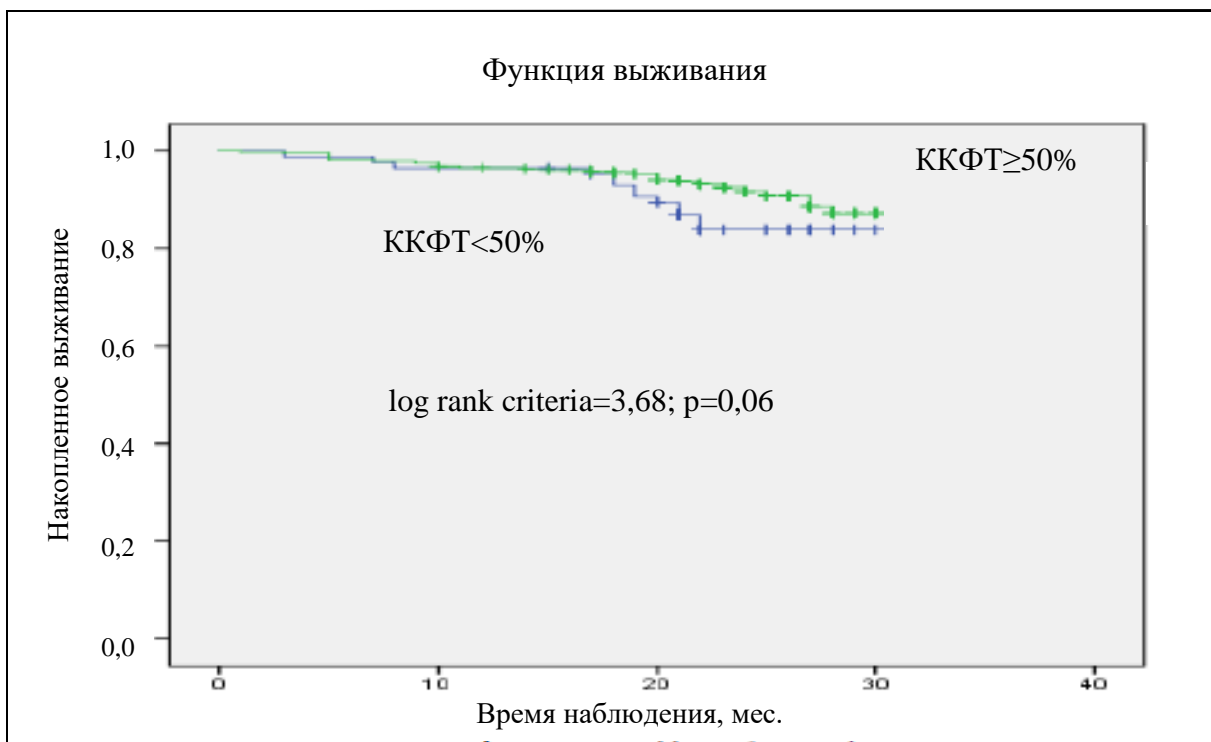


Рисунок 7 – Кривые выживаемости Каплана-Майера в группах больных со стенокардией напряжения при значениях ККФТ < 50% и ≥ 50%

Это подчеркивает важность качества ФТ в достижении наиболее значимой цели лечения – улучшении прогноза заболевания и жизни, однако статистическая значимость, соответствующая вероятности ошибки 2 рода > 5%, обосновывает предположение о недостаточности применения только этого критерия, т.к. неудовлетворительная приверженность пациента к назначенному лечению может нивелировать достижение ожидаемого положительного результата ФТ.

Апробация ИРФТ

По предложенной формуле у 266 (70,2%) человек, перенесших ОНМК (регистр ЛИС-2, n=379), значения ИРФТ составили < 50%. Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, с поправкой на пол, возраст, выявил, что риск развития компонентов ПККТ у больных с ИРФТ < 50% в 1,67 больше (p=0,043), чем при ИРФТ ≥ 50% (рисунок 8).

Т.о., была подтверждена значимая ассоциация показателей ИРФТ с риском неблагоприятных исходов у больных, перенесших ОНМК.

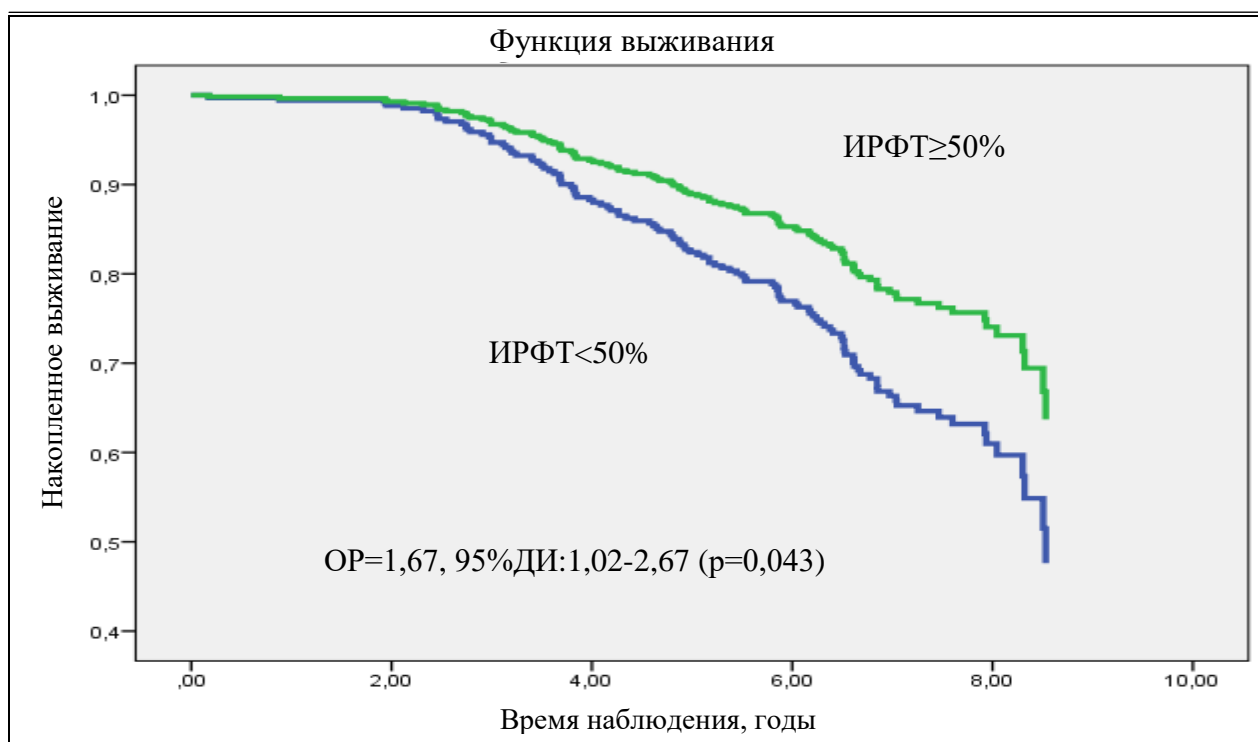


Рисунок 8 – Риск неблагоприятных событий по регрессионной модели Кокса у больных, перенесших ОНМК (n=379), при ИРФТ $< 50\%$ и $\geq 50\%$ (регистр ЛИС-2)

Расчет ИРФТ по предложенной формуле был выполнен и в когорте пациентов с ИБС, стенокардией напряжения (НИ НИКЕЯ). Все необходимые для вычисления ИРФТ данные были собраны у 484 пациентов, средний срок наблюдения пациентов составил $19,2 \pm 6$ мес. По результатам вычисления было выявлено, что у большинства пациентов – 399 (82,4%) чел. – ИРФТ составил $< 50\%$. Только у каждого пятого больного стабильной стенокардией – 85 (17,6%) человек – ИРФТ был $\geq 50\%$.

Анализ выживаемости с применением регрессионной модели Кокса (независимый предиктор – значения ИРФТ $< 50\%$ и $\geq 50\%$, выполнена поправка на пол, возраст) подтвердил ассоциацию низкого значения ИРФТ с 3-кратным увеличением риска неблагоприятных исходов для пациентов со стенокардией напряжения: ОР=3,0, 95%ДИ: 1,14-7,92 (p=0,026) (рисунок 9).

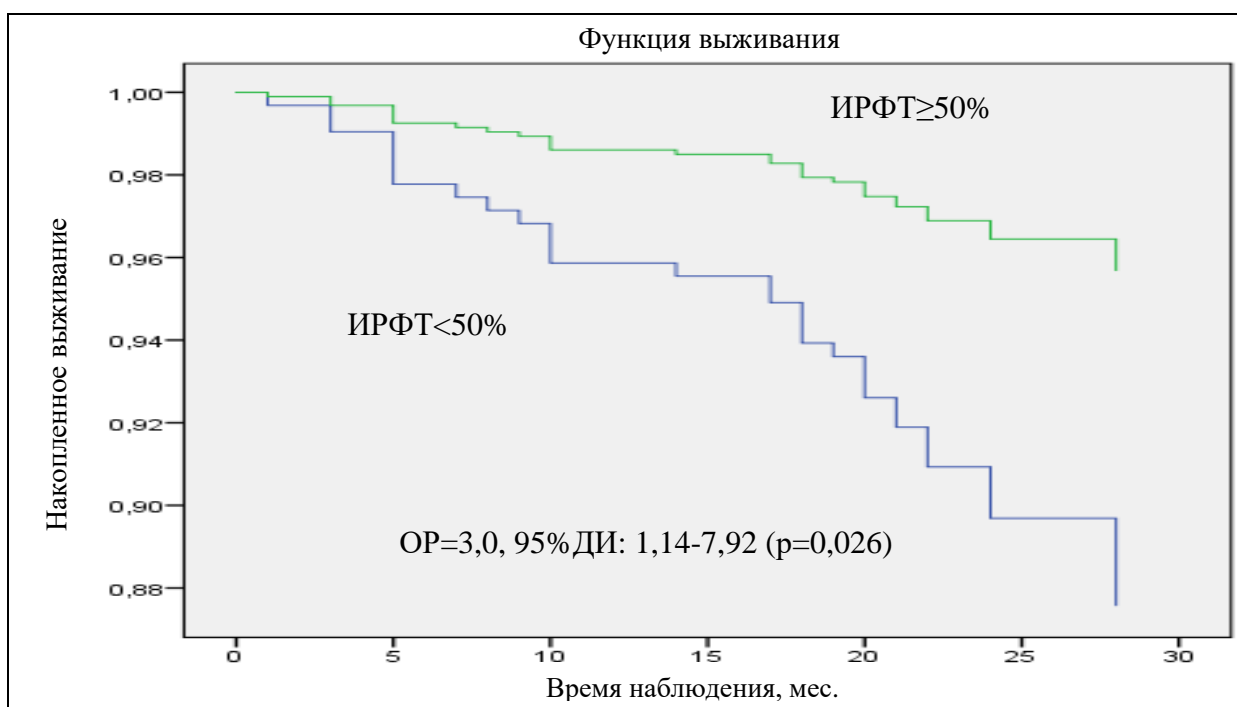


Рисунок 9 – Риск неблагоприятных событий по регрессионной модели Кокса у пациентов со стабильной стенокардией при ИРФТ <50% и ≥50% (НИ НИКЕЯ)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Т.о., результаты выполненной работы показали, что параметры качества ФТ и приверженности к ней тесно взаимосвязаны между собой, являются основополагающими для осуществления персонализированного рационального лечения пациентов с хроническими ССЗ и должны учитываться комплексно. Разработанный показатель ИРФТ подтвердил важность предложенного комплексного подхода для оценки достижения основных целей рационального лечения и был верифицирован значимой ассоциацией значений индекса и исходов заболеваний.

Полученные данные продемонстрировали, что показатели изучаемых аспектов значимо влияют друг на друга: высокая приверженность к качественной ФТ способствует достижению ее максимальной эффективности, повышению КЖ, улучшению прогноза, снижает вероятность НЯ лечения. В свою очередь эффективная и безопасная ФТ, назначенная с учетом показаний и противопоказаний в каждом конкретном случае в значительной степени способствует повышению приверженности пациентов к лечению. В данной взаимосвязи особо значима роль лечащего врача и, в свою очередь, его приверженность к соблюдению современных КР и официальных инструкций к ЛП.

Результаты работы выявили целый ряд общих подходов при решении проблем качества ФТ и приверженности к ней пациентов с хроническими ССЗ. Выполненные методические разработки и полученные в работе данные позволили определить и спрогнозировать наиболее эффективные методы контроля и повышения как параметров качества ФТ, так и показателей приверженности к ней, а также наметить перспективы дальнейшего изучения проблемы рационального лечения пациентов с хроническими ССЗ в условиях РКП.

В целом, полученные в работе сведения позволяют определить наиболее перспективные пути повышения эффективности, безопасности, качества сердечно-сосудистой ФТ, приверженности к ней больных, что поможет достичь главных целей проводимого лечения: улучшения прогноза заболевания и жизни, повышения КЖ пациентов с ССЗ.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный и валидированный у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и у больных фибрилляцией предсердий оригинальный опросник - полуколичественная Шкала приверженности (модифицированная версия) - обладает высокими показателями внешней и внутренней валидности: коэффициент согласованности каппа Коэна 0,94; коэффициент надежности альфа Кронбаха 0,76; ранговый коэффициент корреляции Спирмена 0,80. Опросник позволяет определять различные виды приверженности: потенциальную и фактическую, общую и приверженность к конкретному препарату, намеренность и степень нарушения приверженности (полноту соблюдения врачебных рекомендаций), а также выявлять основные барьеры приверженности.
2. Показатели приверженности пациентов к фармакотерапии зависят от регулярности наблюдения у врача. Приверженность повышается при регулярном наблюдении, что отмечено при использовании статинов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (повышение с 62,5% до 88,4% в исследовании ПРИОРИТЕТ), при проведении антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом (с 21,8% до 69,0% в исследовании ГРАНАТ-1); у пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (с 44,2% до 86,5% в исследовании ГРАНАТ-2). При отсутствии регулярного наблюдения выявлено снижение приверженности у пациентов со стенокардией напряжения (с 69,4% до 50,2% в исследовании НИКЕЯ).

3. Значимость факторов, ассоциированных с приверженностью к лечению, может меняться со временем. По данным исследования АНТЕЙ фактор симптомного течения фибрилляции предсердий (ОШ=2,4, $p=0,02$) и фактор коморбидности (ОШ=0,18, $p=0,01$) утрачивали свою значимую связь с приверженностью через 1 год наблюдения; статус неработающего пенсионера (ОШ=3,8, $p=0,002$) и отсутствие оперативного лечения фибрилляции предсердий (ОШ=10,5, $p=0,001$), наоборот, приобретали ее; а факторы статуса некурящего (ОШ=2,5, $p=0,02$), отсутствия нежелательных явлений фармакотерапии (ОШ=8,5, $p<0,0001$) и наличия кровотечений при приеме оральных антикоагулянтов (ОШ=0,3, $p=0,02$) сохраняли значимую ассоциацию с приверженностью к антикоагулянтной терапии на протяжении всего периода годичного наблюдения.

4. Первичная неприверженность (отказ больного начать принимать рекомендованный лекарственный препарат) – один из наиболее неблагоприятных видов неприверженности, выявленный в 7,5–25,4% случаев у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ведущими факторами первичной неприверженности (по данным 5 проанализированных наблюдательных исследований) являются опасение побочных эффектов лекарственных препаратов (18,0–22,9%), сомнения в необходимости лечения (14,6–42,9%), высокая стоимость препаратов (25,0–57,1%).

5. Вторичная общая неприверженность (прекращение начатого лекарственного лечения) при длительном наблюдении пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет: у пациентов с ишемической болезнью сердца 29,8% (по данным регистра ЛИС-1) и 20,6% (по данным 2 фрагмента регистра ПРОФИЛЬ); у больных, перенесших ОНМК, 45,4% (регистр ЛИС-2). При этом вторичная неприверженность к конкретным лекарственным препаратам также варьирует и составляет: 11,6% – к статинам у пациентов высокого и очень высокого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ); 49,8% – к никорандилу у больных стенокардией напряжения (по данным исследования НИКЕЯ).

6. Значимость различных барьеров приверженности отличается для разных лекарственных препаратов; ведущими причинами вторичной общей неприверженности к сердечно-сосудистой терапии по данным опросов пациентов являются побочные эффекты лекарственных препаратов (22,2–40,4%), опасение побочных эффектов при продолжительном лечении (29,2–32,2%); высокая стоимость (12-50%) и нежелание длительно принимать препараты (15,3–17,3%). Ведущими

причинами вторичной неприверженности к статинам у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (по данным исследования ПРИОРИТЕТ и фрагмента 1 регистра ПРОФИЛЬ) были опасение побочных эффектов этих препаратов (34,6–51,8%) и сомнение в необходимости такой терапии (17,9–23,1%).

7. В повседневной врачебной практике выявлена недостаточная приверженность врачей к соблюдению положений клинических рекомендаций в назначении препаратов с доказанной эффективностью и достижении ряда целевых значений показателей. Препараты, улучшающие прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты), были назначены в среднем в 90% случаев наличия показаний и отсутствия абсолютных противопоказаний (исследование НИКЕЯ), все 4 препарата указанных групп были рекомендованы 72,7% пациентов. По данным регистра ЛИС-2, пациентам, после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, антигипертензивная терапия была назначена в 78,1% случаев, когда такая терапия была необходима, эффективна у 53,4% больных; статины – 19,0% и у 8,0%, соответственно, оральные антикоагулянты – у 30,8%, варфарин был эффективен у 61,3% больных; сахароснижающая терапия – 63,0% и у 69,6%, соответственно. По результатам исследования ПРИОРИТЕТ в условиях реальной клинической практики каждый третий пациент высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (37,5%) не получал лечения статинами; целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут лишь у 4,7% таких больных. При регулярном наблюдении врачами, прошедшими краткий обучающий курс по положениям клинических рекомендаций, терапии статинами были привержены 88,4% пациентов высокого и очень высокого риска, целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был достигнут в 42,5% случаев, однако у каждого третьего пациента не проводилась титрация дозы статинов при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

8. Обучение врачей, включающее ознакомление с основными положениями клинических рекомендаций по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска (исследование ПРИОРИТЕТ), способствовало повышению назначения статинов таким пациентам с 65,0% до 100%, приверженности к лечению с 62,5% до 88,4%, достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности с 4,7% до 42,5%.

9. Показатели приверженности и качества фармакотерапии тесно взаимосвязаны: у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ, фрагмент 4) отсутствие нежелательных явлений фармакотерапии было ассоциировано с пятикратным повышением шанса приверженности ($ОШ=5,2$, $p=0,028$); а намеренная неприверженность пациентов, склонных самостоятельно менять дозировку препарата или отменять его, была связана с семикратным увеличением частоты нежелательных явлений при лекарственном лечении ($ОШ=6,8$, $p=0,003$).

10. Разработанные классификации: параметров качества ФТ, приверженности/неприверженности пациентов к врачебным рекомендациям, приверженности/неприверженности врачей к соблюдению положений клинических рекомендаций позволяют более точно категоризировать виды нарушений данных аспектов в каждом конкретном случае и спланировать наиболее эффективный путь коррекции.

11. Согласно разработанному расчетному коэффициенту качества фармакотерапии, более чем у половины (64,1%) больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и у каждого шестого (16,4%) пациента со стенокардией напряжения рекомендованное лекарственное лечение соответствует установленным критериям качества менее, чем на 50%, а каждый третий пациент после острого нарушения мозгового кровообращения вообще не получает доказано эффективную терапию (коэффициент качества фармакотерапии=0%).

12. Значения индекса рациональной фармакотерапии, интегрирующего показатели качества лекарственного лечения и приверженности к нему, менее 50% ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений: у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (регистр ЛИС-2), при значениях индекса менее 50% риск развития осложнений составил ($ОР=1,67$, $p=0,043$), а у больных стенокардией напряжения (исследование НИКЕЯ) значения индекса рациональной фармакотерапии ниже 50% были ассоциированы с трехкратным повышением риска неблагоприятных исходов: ($ОР=3,0$, $p=0,026$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В рамках персонализированного консультирования при каждом визите пациента к врачу рекомендуется использование опросника «Шкала приверженности» для оценки приверженности, видов ее нарушения, определения барьеров приверженности в связи с их возможной динамикой на разных этапах фармакотерапии больных хроническими

сердечно-сосудистыми заболеваниями для повышения приверженности за счет коррекции ее модифицируемых факторов.

2. В связи с тем, что развитие нежелательных явлений фармакотерапии и опасение их являются ведущими барьерами приверженности на всех этапах лечения, для предупреждения намеренной неприверженности больных (отказа или прекращения лечения) рекомендуется подробное разъяснение пациенту сведений о возможных нежелательных эффектах назначенных препаратов и постоянный контроль показателей безопасности лечения.

3. При лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано регулярное наблюдение (с кратностью не реже указанной в графике диспансерного ведения), так как оно связано с повышением общей приверженности больных лечению.

4. Рекомендуется использование индекса рациональной фармакотерапии для комплексной оценки приверженности и качества лекарственного лечения у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями для своевременных коррекции терапии (назначение необходимых препаратов, титрация доз для достижения целевых уровней показателей здоровья) и проведения мероприятий, направленных на повышение приверженности лечению с целью снижения риска неблагоприятных исходов заболеваний.

5. В программы непрерывного медицинского образования для врачей терапевтических специальностей рекомендуется включение изучения вопросов приверженности (диагностики, выявления основных барьеров, разработки тактики повышения приверженности в каждом конкретном случае), что может способствовать улучшению приверженности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международные базы цитирования (Scopus, WoS):

1. Хелия, Т.Г. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы / Т.Г. Хелия, С.Ю. Марцевич, Г.Б. Селиванова, Ю.В. Лукина, Л.Ю. Дроздова, В.П. Воронина // Кардиоваскулярная

терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – №5. – С. 61-66.

2. Лукина, Ю.В. Исследование приверженности к лечению у пациентов амбулаторно-поликлинического звена (по данным регистра ПРОФИЛЬ) / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, А.В. Загребельный, С.Г. Трипкош, Ф.А. Айду, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – №5. – С. 56-61.

3. Лукина, Ю.В. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС) / Ю.В. Лукина, М.Л. Гинзбург, В.П. Смирнов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.В. Фокина, Е.Ю. Даниэльс // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – №5. – С. 472-81.

4. Гинзбург, М.Л. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (регистр «ЛИС-1») / М.Л. Гинзбург, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, **Ю.В. Лукина**, А.Д. Деев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – №3. – С. 288-292.

5. Журавская, Н.Ю. Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2) / Н.Ю. Журавская, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, М.Л. Гинзбург // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14. – №2. – С. 46-51.

6. Gaisenok, O.V. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry / O.V. Gaisenok, S.Y. Martsevich, S.G. Tripkosh, **Y.V. Lukina** // Rev Port Cardiol. – 2015. – Vol. 34. – №2. – P. 111-116.

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

8. Лукина, Ю.В. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) / Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова, А.В. Загребельный, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – №3. – С. 306-313.

9. Марцевич, С.Ю. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким

сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутищенко, А.В. Акимова, В.П. Воронина, О.В. Лерман, О.В. Гайсенко, Т.А. Гомова, А.В. Ежов, А.Д. Куимов, Р.А. Либис, Г.В. Матюшин, Т.Н. Митрошина, Г.И. Нечаева, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, А.И. Чесникова, Н.В. Добрынина, С.С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №9. – С. 75-82.

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

11. Марцевич, С.Ю. Изучение приверженности к терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-1») / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутищенко, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова, О.В. Лерман, А.А. Гарганеева, Т.А. Гомова, С.И. Дроздецкий, А.И. Чесникова, от имени рабочей группы исследования ГРАНАТ-1 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – №1. – С. 67-73.

12. Лукина, Ю.В. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ) / Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №3. – С. 14-19.

13. Марцевич, С.Ю. Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертонией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2») / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутищенко, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова, О.В. Лерман, А.А. Гарганеева, Т.А. Гомова, С.И. Дроздецкий, А.И. Чесникова, от имени рабочей группы исследования ГРАНАТ-2 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №2. – С. 229-237.

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

15. Марцевич, С.Ю. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутишенко, А.В. Акимова, В.П. Воронина, О.В. Лерман, О.В. Гайсенко, Т.А. Гомова, А.В. Ежов, А.Д. Куимов, Р.А. Либис, Г.В. Матюшин, Т.Н. Митрошина, Г.И. Нечаева, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, А.И. Чесникова, Н.В. Добрынина, С.С. Якушин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №6. – С. 776-786.
16. Марцевич, С.Ю. Регистр острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2: новые данные по отдаленному наблюдению / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный, **Ю.В. Лукина**, М.Л. Гинзбург, А.В. Фокина, Е.В. Даниэльс, А.Д. Деев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №2. – С. 260-265.
17. Марцевич, С.Ю. Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ) / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутишенко, А.В. Акимова, В.П. Воронина, О.В. Лерман, О.В. Гайсенко, Т.А. Гомова, А.В. Ежов, А.Д. Куимов, Р.А. Либис, Г.В. Матюшин, Т.Н. Митрошина, Г.И. Нечаева, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, А.И. Чесникова, Н.В. Добрынина, С.С. Якушин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №3. – С. 408-417.
18. Марцевич, С.Ю. Основные подходы к оценке качества медикаментозной терапии в кардиологии / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, **Ю.В. Лукина**, Н.А. Комкова, Н.А. Дмитриева, О.М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №4. – С. 558-566.
19. **Лукина, Ю.В.** Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности к терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ") / Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, Н.П. Кутишенко, Н.В. Киселева, С.Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – №5. – С. 72-77.
20. Марцевич, С.Ю. Особенности и основные проблемы лечения статинами пациентов высокого и очень высокого сердечнососудистого риска в условиях реальной клинической практики (по данным наблюдательного исследования "ПРИОРИТЕТ") / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутишенко, Н.А. Дмитриева, Т.А. Гомова, С.И. Дроздецкий, Е.А. Кудряшов, О.В. Лерман, Н.Ф. Пучиньян, В.В.

Скибицкий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – №6. – С. 52-61.

21. Марцевич, С.Ю. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ) / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутищенко, Н.А. Дмитриева, С.В. Благодатских, О.В. Лерман, Т.А. Гомова, С.И. Дроздецкий, В.В. Скибицкий, Е.А. Кудряшов, Е.А. Пучиньян // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №6. – С. 891-900.

22. Марцевич, С.Ю. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ) / С.Ю. Марцевич, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутищенко, А.В. Акимова, В.П. Воронина, О.В. Лерман, О.В. Гайсенок, Т.А. Гомова, А.В. Ежов, А.Д. Куимов, Р.А. Либис, Г.В. Матюшин, Т.Н. Митрошина, Г.И. Нечаева, И.И. Резник, В.В. Скибицкий, А.И. Чесникова, Н.В. Добрынина, С.С. Якушин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – №3. – С. 335-342.

23. **Лукина, Ю.В.** Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – №5. – С. 641-648.

24. 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, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, О.В. Лерман, Н.А. Комкова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – №6. – С. 864-872.

25. **Лукина, Ю.В.** Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – №3. – С. 232-239.

26. **Лукина, Ю.В.** Приверженность к лекарственной терапии у больных

хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций. Методические рекомендации / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич, Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – №3. – С. 42-60

27. Лукина, Ю.В. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, О.В. Лерман, Н.А. Комкова, А.В. Загребельный, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – №5. – С. 211-219.

28. Лукина, Ю.В. Разработка и валидация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – №4. – С. 576-583.

29. Martsevich, S.Y. Comparison of the outcomes of the prolonged antianginal therapy use in stable coronary artery disease patients according to the data of randomized and observational studies / S.Y. Martsevich, **Y.V. Lukina**, N.P. Kutishenko, Y.V. Semenova // Contemporary Clinical Trials Communications. – 2021. – №21. – P. 100743.

30. Martsevich, S.Y. Primary Non-adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants: The Results of a Prospective Observational Study «ANTEY» / S.Y. Martsevich, **Y.V. Lukina**, N.P. Kutishenko // Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2021. – №15. – P. 56-61.

31. Лукина, Ю.В. Новый метод комплексной оценки качества и приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – №1. – С. 59-64.

Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих только в Перечень ВАК:

32. Марцевич, С.Ю. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных, хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже / С.Ю. Марцевич, Л.Ю. Дроздова, **Ю.В. Лукина**, Н.В. Синягина, Т.Г. Хелия // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6. – №2. – С. 145-149.

33. Лукина, Ю.В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. / Ю.В. Лукина, М.Л. Гинзбург, В.П. Смирнов, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич // Клиницист. – 2012. – №2. – С. 45-53.

34. Дмитриева, Н.А. Новые подходы к оценке безопасности фармакотерапии на основании информации регистра «ПРОФИЛЬ», предоставленной врачами и пациентами / Н.А. Дмитриева, **Ю.В. Лукина**, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич // Клиницист. – 2019. – Т. 13. – №3-4. – С. 29-35.

Патенты на изобретения:

35. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Драпкина О.М. Способ определения риска повторного мозгового инсульта у лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Патент на изобретение RU2669895 С1 Бюл. №29 от 16.08.2018.

36. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Драпкина О.М. Способ прогнозирования дополнительного риска тромбоэмболических осложнений у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий. Патент на изобретение RU2722986 С1 Бюл. №16 от 05.06.2020.

База данных:

37. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Загребельный А.В., Комкова Н.А., Благодатских С.В., Некошнова Е.С., Будаева И.В., Мазаев В.П., Рязанова С.В., Драпкина О.М. «ПРОФИЛЬ» – проспективный регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра. Свидетельство о государственной регистрации БД RUS 2019620027 от 10.01.2019 Бюл. №1.

Тезисы:

38. Lukina, Y.V. Treatment adherence and its associated factors in patients with stable coronary artery disease (according to the outpatient register). / Y.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, V.P. Voronina, A.V. Zagrebelniy, O.V. Lerman, S.N. Tolpygina, N.P. Kutishenko, SY Martsevich // European Congress on Preventive Cardiology, 19-21 April 2018, Ljubljana, Slovenia. – Eur J Prev Cardiol. – 2018. – 25(S2). – S. 26.

39. Lukina, Y.V. Adverse effects of pharmacotherapy and treatment adherence in patients of the Profile outpatient register. / Y.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, N.P. Kutishenko, S.Y. Martsevich // ISPE's. 11th Asian Conference for Pharmacoepidemiology, 27-29 October

2018, Xi'an, China. – Materials of the 11th Asian Conference for Pharmacoepidemiology. – 2018. – P. 62.

40. Lukina, Y.V. The relationship of drug treatment safety parameters and adherence to pharmacotherapy in patients with cardiovascular diseases (according to the data of the outpatient registry). / Y.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, N.P. Kutishenko, V.P. Voronina, O.V. Lerman, S.N. Tolpygina, A.V. Zagrebelniy, S.Y. Martsevich // European Congress on Preventive Cardiology, 11-13 April 2019, Lisbon, Portugal. – Eur J Prev Cardiol. EuroPrevent Congress Abstracts. – 2019. – S12. – P. 166.

41. Lukina, Y.V. The influence of a short-term physicians' training course on adherence long-term statin therapy. / Y.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, N.P. Kutishenko, S.Y. Martsevich // ISPE's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology and 25th Japanese Conference on Pharmacoepidemiology, 11-13 October 2019, Kyoto, Japan. – Program and abstract book. – P. 156.