

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

На правах рукописи

Клюев Дмитрий Алексеевич

**ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ КАК ВАЖНАЯ ДЕТЕРМИНАНТА  
ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

**Москва – 2021**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО «РУДН») на кафедре общей и клинической фармакологии Медицинского института.

**Научный руководитель:**

**Возжаев Александр Владимирович**, доктор фармацевтических наук, доцент, ФГАОУ ВО «РУДН», доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института.

**Официальные оппоненты:**

**Журавлева Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Главный внештатный специалист клинический фармаколог Департамента здравоохранения города Москвы.

**Котовская Юлия Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_ час. \_\_\_ мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.016 по фармацевтическим наукам на базе ФГАОУ ВО «РУДН» по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «РУДН» по адресу: 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6 и на сайте организации [dissovet.rudn.ru](http://dissovet.rudn.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_ г.

**Ученый секретарь**

**Диссертационного совета ПДС 0300.016,**

кандидат химических наук, доцент \_\_\_\_\_

Морозова Мария Андреевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В 2019 году во всем мире от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 18,6 миллионов человек [Roth G.A. et al, 2020]. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [Khan M.A. et al, 2020].

Известно, что рациональная фармакотерапия является ключевым фактором при лечении больных ИБС, однако несоблюдение пациентами предписанного режима приема лекарственных препаратов (ЛП) приводит к плохому контролю симптомов заболевания и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений [Naderi S.H. et al, 2012; Baroletti S. and Dell'Orfano H., 2010]. При этом распространенность явления недостаточной приверженности фармакотерапии ИБС составляет около 40-60% в независимости от метода ее оценки [Huber C.A. et al, 2019; Chowdhury R. et al, 2013; Naderi S.H. et al, 2012]. В нашей стране приверженность пациентов с ССЗ лечению также находится гораздо ниже желаемых уровней [Индукаева Е.В. и соавт., 2017; Лукьянов М.М. и соавт., 2017], однако, в отличие от западных стран, данной проблеме уделяется недостаточно внимания, особенно в отношении популяции амбулаторных больных стабильной ИБС [Bochkareva et al, 2019].

Проблема неприверженности фармакотерапии ИБС послужила основанием для проведения многочисленных исследований за рубежом (США, Китай, страны Европы), направленных на поиск оптимальных подходов к улучшению сложившейся ситуации. Большинство таких работ подтвердили возможность разработки и внедрения эффективных мер воздействия на приверженность пациентов с ИБС рекомендованной фармакотерапии с использованием различных технологий (образовательных, информационных, телемедицинских) [Zullig L.L. et al, 2017; Santo K et al, 2016]. В российской же практике предпринимались лишь единичные попытки применения подобных стратегий [Таркова А.Р. и соавт., 2017; Агеев Ф.Т. и соавт., 2012].

Таким образом, высокая распространенность недостаточной приверженности пациентов фармакотерапии ИБС, а также отсутствие в реальной амбулаторно-поликлинической практике эффективных, научно-обоснованных подходов к улучшению и контролю приверженности послужило основанием к выполнению настоящей работы.

**Степень разработанности темы.** Существенное влияние на решение проблемы оптимизации фармакотерапии с помощью формирования надлежащей приверженности назначенному режиму приема препаратов среди больных ССЗ оказали прежде всего зарубежные исследователи: Choudhry T.K., Cramer J.A., Ho P.M., Park L.G. и др. Их работы в значительной мере способствовали изучению эффективности различных стратегий по повышению приверженности лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией. При этом в трудах этих ученых было показано, что формирование оптимальной приверженности – это комплексный и динамичный процесс, подверженный влиянию различных факторов, спектр которых может отличаться в зависимости от особенностей системы здравоохранения, уровня оказания медицинской помощи и профиля фармакотерапии.

В нашей стране за последние годы проблеме недостаточной приверженности фармакотерапии начинает уделяться все больше внимания как в научно-исследовательской практике, так и в клинических руководствах по лечению ССЗ. Согласно рекомендациям Минздрава РФ 2020 года «Стабильная ишемическая болезнь сердца», повышение приверженности лечению является одним из важных компонентов комплексных программ вторичной профилактики и реабилитации наравне с изменением образа жизни и коррекцией сердечно-сосудистых факторов риска. Данная проблема нашла определенный отклик в отдельных работах авторитетных отечественных ученых, занимающихся вопросами оптимизации фармакотерапии ССЗ – Лукина Ю.В., Марцевич С.Б., Фофанова Т.В. Однако, на сегодняшний день это не позволило сформировать практические подходы к контролю надлежащей приверженности фармакотерапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС) в условиях первичного звена здравоохранения.

**Цель исследования** заключалась в анализе приверженности лечению пациентов с СИБС и возможности ее контроля для оптимизации фармакотерапии в условиях амбулаторно-поликлинической практики.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Оценить приверженности фармакотерапии среди амбулаторных больных СИБС с помощью шкалы Мориски (ММАС-8).
2. Определить потенциальные барьеры к формированию оптимальной приверженности фармакотерапии у амбулаторных пациентов с СИБС с помощью шкалы SEAMS.
3. Проанализировать взаимосвязь уровня приверженности фармакотерапии с основными характеристиками амбулаторных больных СИБС.
4. Оценить влияние предложенного комплексного вмешательства (программа фармацевтической опеки) на динамику приверженности амбулаторных больных СИБС назначенной фармакотерапии за 12-месячный период наблюдения.
5. Проанализировать влияние предложенного комплексного вмешательства (программа фармацевтической опеки) на динамику параметров, отражающих результативность фармакотерапии и нагрузку на здравоохранение, у амбулаторных пациентов с СИБС за 12-месячный период наблюдения.

**Научная новизна работы.** Впервые использована система комплексного анализа уровня приверженности пациентов фармакотерапии СИБС и определения различных причин (барьеров), способствующих ее снижению, с применением комбинации специализированных опросников (шкалы ММАС-8 и SEAMS). Впервые, используя подход линейного регрессионного многофакторного анализа, определены независимые предикторы оптимальной приверженности фармакотерапии у амбулаторных пациентов с СИБС. Впервые в условиях российской амбулаторно-поликлинической практики ведения больных СИБС выполнено открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование по оценке эффективности предложенного многокомпонентного вмешательства, направленного на формирование высокой приверженности фармакотерапии СИБС. Впервые показана результативность предложенной комплексной программы фармацевтической опеки в отношении повышения и удержания приверженности фармакотерапии среди больных СИБС на уровне первичного звена оказания медицинской помощи.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты диссертационного исследования свидетельствуют о наличии проблемы недостаточной приверженности фармакотерапии в рутинной амбулаторно-поликлинической практике ведения больных СИБС, а также демонстрируют тенденцию к снижению приверженности и ее значимую взаимосвязь с рядом факторов со стороны пациента.

В диссертационной работе показана целесообразность комбинированного применения специфических опросников в качестве инструментов оценки приверженности фармакотерапии с целью выявления как общего уровня соблюдения пациентами врачебных рекомендаций по фармакологическому лечению, так и основных причин нарушения режима приема ЛП больными СИБС в амбулаторно-поликлинической практике. В совокупности с определением независимых предикторов надлежащей приверженности фармакотерапии посредством многофакторного регрессионного анализа, это позволит более точно оценивать риски нарушения пациентами с СИБС рекомендаций врача по приему ЛП.

Результаты работы продемонстрировали, что внедрение предложенной комплексной программы фармацевтической опеки больных СИБС, основанной на стратегиях фармацевтического консультирования, обучения пациентов и информационных технологий, в рутинную амбулаторно-поликлиническую практику ведения таких пациентов может способствовать повышению эффективности фармакотерапии, назначаемой специалистами первичного звена.

**Методология и методы исследования.** Теоретической и методологической основой работы послужили иностранные и отечественные работы по исследованию приверженности фармакотерапии, а также методов ее улучшения среди пациентов с диагностированной ИБС. На

этапе планирования диссертационного исследования и обсуждения его основных результатов осуществлялся анализ данных литературы, для поиска которой использовались базы данных РИНЦ, PubMed и Scopus. В ходе выполнения работы ее ретроспективная часть заключалась в сборе и анализе фармакоэпидемиологических данных. Проспективно у пациентов оценивались лабораторно-инструментальные параметры и приверженность фармакотерапии. Процедура рандомизации и статистический анализ выполнялись с использованием лицензионного программного обеспечения, а выбор статистических критериев учитывал количество анализируемых групп, наличие связи между ними, тип переменных (непрерывные, порядковые, категориальные и т.д.), характер распределения и число измерений.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Приверженность больных СИБС фармакотерапии в условиях амбулаторно-поликлинической практики находится на недостаточном уровне и имеет тенденцию к естественному снижению.
2. Причины неприверженности фармакотерапии у амбулаторных пациентов с СИБС имеют как непреднамеренный, так и намеренный характер, что необходимо учитывать при разработке мероприятий (инструментов) по ее коррекции.
3. Наличие у пациента с СИБС опекуна или партнера и регулярное наблюдение у врача-кардиолога способствуют формированию высокой приверженности фармакотерапии.
4. Использование многокомпонентного вмешательства в формате комплексной фармацевтической опеки пациентов с СИБС на уровне первичного звена оказания медицинской помощи способствует как повышению приверженности фармакотерапии, так и ее поддержанию на оптимальном уровне, что сопровождается снижением риска экстренных госпитализаций по поводу основного заболевания.

**Степень достоверности результатов работы.** Диссертационная работа выполнена с учетом современных научно-методических требований, что делает приведенные в работе выводы обобщенными и обоснованными. Достоверность результатов обеспечена спланированным дизайном исследования, включавшим расчет размера выборки и процедуру рандомизации, а также использованием оборудования, прошедшего метрологический контроль, и валидизированных опросников (шкал) оценки приверженности фармакотерапии.

Данные, полученные по результатам проведенного исследования, обработаны в соответствии с актуальной методологией статистического анализа с помощью современного лицензионного программного обеспечения. Диссертация включает в себя ссылки на 153 отечественных и иностранных работ за период с 2010 до 2021 гг., выполненных по той же теме.

**Апробация результатов работы.** Апробация диссертации состоялась 22 июня 2021 года на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Основные результаты работы доложены на 4-х научных конференциях, включая устные доклады: Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021» (2021 г.), XII Международная научная конференция СНО Медицинского института РУДН «SCIENCE4HEALTH2021» (2021 г.), 27-ой Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (2020 г.), Российский национальный конгресс кардиологов (2020 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ в отечественных и зарубежных журналах, в том числе в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и/или «Web of Science» – 4, в рецензируемых журналах из перечня РУДН – 2, а также 3 тезиса доклада.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование, направленное на изучение приверженности лечению и разработку мер по ее контролю среди амбулаторных пациентов с целью совершенствования фармакотерапии СИБС, соответствует формуле научной специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Исследование приверженности (комплаентности) является одним из ключевых подходов к оптимизации фармакотерапии, что соответствует пункту 18 паспорта научной специальности. В ходе диссертационного исследования также регистрировались и

анализировались фармакоэпидемиологические данные больных СИБС, что соответствует пункту 16 паспорта специальности.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии в данной работе, которая проводилась в период с 2019 по 2021 гг.: постановке задач, составлении дизайна исследования, планировании программы вмешательства, обработке, обобщении результатов и подготовке публикаций в соавторстве с научным коллективом кафедры.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения и 6 глав, в которых представлены обзор литературы, материалы и методы, результаты, их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 153 источника (8 отечественных и 145 зарубежных). Диссертация проиллюстрирована 36 таблицами и 16 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Научная работа проводилась на базе амбулаторно-поликлинического медицинского учреждения г. Москвы как фармакоэпидемиологическое и открытое рандомизированное сравнительное контролируемое исследование в двух параллельных группах в период с 2019 по 2020 гг. В нем приняли участие пациенты, соответствующие следующим критериям включения: мужчины и женщины старше 18 лет, наличие подписанной формы информированного согласия, подтвержденный диагноз СИБС, посещение врача-кардиолога учреждения. Критериями невключения являлись: тяжелые нестабильные состояния (неконтролируемые формы основного или сопутствующих заболеваний), прогноз жизни менее 6 месяцев, участие в других клинических исследованиях. Диссертационное исследование было одобрено Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (выписка из протокола №9 от 23 мая 2019 года).

Все пациенты, предварительно давшие согласие на участие в исследовании, были приглашены на визит 1, на котором выполнялись следующие процедуры: подписание формы информированного согласия, заполнение опросников с целью исходной оценки приверженности фармакотерапии и сбор фармакоэпидемиологических данных. Далее все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в группы контроля или вмешательства. Пациенты группы вмешательства дополнительно проходили процедуры, связанные с включением в программу фармацевтической опеки. По истечении 12-месячного периода наблюдения все пациенты приглашались на визит 2 с целью повторной оценки приверженности и сбора фармакоэпидемиологических данных. В общей сложности было включено 126 пациентов, 3 из которых отзывали свое информированное согласие после рандомизации в группу контроля. Блок-схема исследования представлена на рис. 1.



Рисунок 1 – Блок-схема открытого рандомизированного сравнительного контролируемого исследования в 2-х параллельных группах

На основании электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов, размещенных в Единой медицинской информационно-аналитической системе (ЕМИАС) в ходе исследования регистрировалась следующая информация: данные демографии, антропометрии (вес, рост, индекс массы тела (ИМТ)), социального статуса (наличие дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО), высшего образования, опекуна/партнера), анамнеза, лабораторных исследований (липидного спектра, глюкозы и гликированного гемоглобина), нагрузки на здравоохранение за предшествующие включению пациента в исследование 12 месяцев и за период участия (количество посещений врача-кардиолога, врача общей практики (ВОП), вызовов скорой медицинской помощи (СМП), число плановых и экстренных госпитализаций по причине ИБС – инфаркт миокарда или приступ нестабильной стенокардии), данные фармакотерапии СИБС (частота назначения фармакологических групп и их структура, режим дозирования). Кроме того, в сбор данных входила регистрация значений артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на визитах 1 и 2. Измерения проводились с использованием одного автоматического тонометра, прошедшего необходимый метрологический контроль, в соответствии с правилами, изложенными в клинических рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2019 г).

В качестве инструмента для оценки приверженности фармакотерапии использовались валидизированные опросники: 8-вопросная версия шкалы Мориски-Грина (MMAS-8) и шкала Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS).

Шкала MMAS-8 имеет высокие показатели валидации в популяции больных ССЗ: надежность –  $\alpha=0,83$ , отклик пациентов – 98%, чувствительность – 0,93, специфичность – 0,53, а также сохраняет высокую корреляцию с критериями валидации [Nguyen T.M.U. et al, 2014]. Интерпретация ответов пациентов на вопросы шкалы MMAS-8 осуществлялась общепринятым способом: каждый вопрос подразумевал ответ в формате «ДА» (0 баллов) или «НЕТ» (1 балл), кроме 5-го вопроса, который оценивался, наоборот. 8-й вопрос был представлен в виде шкалы Ликерта и получал 1 балл только при ответе «НИКОГДА». Уровень приверженности пациента фармакотерапии оценивался по набранной сумме баллов: низкий (менее 6 баллов), средний (6-7 баллов) и высокий (8 баллов). Также использовалась упрощенная (дихотомическая) интерпретация шкалы Мориски – «привержен» (8 баллов) или «не привержен» (менее 8 баллов).

С помощью шкалы SEAMS, состоящей из 13-ти вопросов, определялись потенциальные барьеры, представленные в виде стандартных ситуаций из жизни пациента, которые могут препятствовать формированию высокой приверженности фармакотерапии. Шкала валидирована в популяции больных с установленной ИБС, имеет высокий показатель надежности ( $\alpha=0,89$ ) и значительную корреляцию с критериями валидации [Nguyen T.M.U. et al, 2014]. Каждый вопрос подразумевал ответ в формате «совершенно не уверен» (1 балл), «в некоторой степени уверен» (2 балла) и «абсолютно уверен» (3 балла). Итоговая оценка опроса варьировалась от 13 баллов (минимальный показатель) до 39 баллов (максимальный показатель), где большее значение свидетельствует о лучшей «устойчивости» респондента потенциальным барьерам. Другими словами, общий балл характеризовал степень уверенности пациента в том, что в случае возникновения определенных ситуаций (например, развитие побочных эффектов, необходимость принимать лекарства несколько раз в день, высокая занятость на работе и др.), его приверженность не станет хуже. При этом, если респондент набирал 1 или 2 балла за отдельный вопрос, это свидетельствовало о риске неприверженности при его столкновении с соответствующим барьером.

Для улучшения приверженности амбулаторных больных СИБС рекомендованной фармакотерапии было предложено комплексное вмешательство – программа фармацевтической опеки, состоявшая из следующих компонентов: консультация провизора по приему назначенных препаратов (фармацевтическое консультирование), выдача информационных материалов («Брошюра пациента»), выдача недельного органайзера для лекарств, еженедельные SMS-напоминания о необходимости принимать назначенные препараты в течение 12-ти месяцев (52 текстовых сообщения).

Фармацевтическое консультирование было направлено на информирование пациента относительно препаратов, назначенных врачом-кардиологом по поводу имеющегося у него заболевания, и базировалось на соответствующих рекомендациях ВОЗ (*de Vries et al. Guide to Good Prescribing. A practical manual. World Health Organization. Action Programme on Essential Drugs. Geneva, 1995*). Основные разделы устной беседы включали: краткую информацию о действующем эффекте препаратов (почему нужно применять лекарство, какие симптомы заболевания исчезнут или не будут развиваться, когда начнет проявляться действие, что произойдет при неправильном приеме или пропуске очередной дозы); о возможном побочном действии препаратов (наиболее частые побочные эффекты, как их распознать, продолжительность, серьезность, тактика пациента в случае возникновения); о надлежащем приеме препаратов (с учетом их лекарственных форм).

Устное консультирование подкреплялось письменными информационными материалами, направленными на ознакомление пациента с понятием ИБС, ее основными причинами развития, факторами, которые могут повлиять на качество жизни и прогноз заболевания, основными целями медикаментозного лечения. «Брошюра пациента» в доступной форме предоставляла информацию о приверженности фармакотерапии, важности точного соблюдения назначенного режима дозирования и основных детерминантах применения ЛП («10 правил приема лекарств»).

Пациенты контрольной группы не подвергались данному многокомпонентному вмешательству и продолжали наблюдаться согласно стандартной рутинной практике.

Вся необходимая информация о пациентах вносилась в специально разработанную для исследования оригинальную индивидуальную регистрационную карту. База данных формировалась с использованием программы MS Excel.

Расчет выборки пациентов был основан на данных литературы, согласно которым среди пациентов с СИБС доля высокой приверженности по опроснику MMAS-8 (8 баллов) оценивается как 30-40%. В предположении исходного значения этой доли на визите 1 порядка 35%, учитывая возможное ее снижение за период наблюдения в группе контроля приблизительно на 5% и ожидаемое повышение в группе вмешательства приблизительно на 20%, для поддержания 80% мощности теста для сравнения долей на визите 2 с помощью критерий  $\chi^2$  Пирсона на уровне значимости 5% необходимое число пациентов оценивалось как 60 в каждой из сравниваемых групп. Учитывая возможное выбывание из исследования (не более 5%), необходимо было рандомизировать по 63 пациента в каждую группу (всего 126).

Распределение пациентов в группы контроля или вмешательства осуществлялось с помощью метода блочной рандомизации с размером одного блока в 6 человек. Рандомизация подготавливалась с помощью библиотеки инструментов «The randomizeR» версии 1.4.2 для программирования R версии 3.5.3.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием языка программирования R версии 4.0.3 в графической среде RStudio IDE version 1.4.1103. Количественные параметры описывались следующими характеристиками: среднее (Me), стандартное отклонение (SD), медиана (M) и интерквартильный размах (IQR). Качественные параметры описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Достоверность отличий между группами проверялась с использованием стандартных статистических критериев. Все используемые статистические критерии двухсторонние. На обоих этапах для сравнения групп контроля и вмешательства для количественных данных использовался U-критерий Манна-Уитни, а для качественных –  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки динамики за период наблюдения отдельных показателей внутри групп для количественных данных использовался критерий Вилкоксона для двух зависимых выборок, для качественных – критерий Мак-Немара (Мак-Немара-Боукера) и для относительных рисков – критерий Фишера. Многофакторный анализ приверженности пациентов фармакотерапии выполнялся методом линейной регрессии. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев –  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Оценка уровня приверженности фармакотерапии амбулаторных больных СИБС

В первую очередь необходимо было охарактеризовать сформировавшуюся когорту пациентов по основным параметрам демографии, анамнеза и профиля фармакотерапии.

Анализ социально-демографических данных выявил, что около 70% больных СИБС были в возрасте 65 лет и старше. Среди участников незначительно преобладали мужчины (55,3%). Высшее образование получили только 68 человек. Более 70% были не одиноки (имели опекуна или партнера). Около 90% больных имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), почти 70% – инфаркт миокарда (ИМ), около 30% – сахарный диабет (СД) или фибрилляцию предсердий (ФП) (табл. 1). У 90% всех участников не достигались целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП < 1,4 ммоль/л) и у 52% – артериального давления (САД ≤ 130 мм рт. ст. и ДАД ≤ 80 мм рт. ст.).

Таблица 1 – Общая характеристика больных СИБС по данным демографии, антропометрии, социального статуса, основного и сопутствующих заболеваний, лабораторно-инструментальных исследований на визите 1 (n=123)

Вид данных	Показатель, единицы измерения	Значение
Демографические и антропометрические данные	Мужчины, %	55,3
	Женщины, %	44,7
	Возраст, М (IQR), лет	70,0 (64,5-75,0)
	ИМТ, М (IQR), кг/м <sup>2</sup>	29,0 (26,0-33,0)
Социальный статус	Высшее образование, %	55,3
	Наличие опекуна/партнера, %	72,4
	Использование ДЛЮ, %	56,9
Основное заболевание	Стабильная стенокардия, %	43,9
	Инфаркт миокарда, %	68,3
	Реваскуляризация, %	61,8
Сопутствующие заболевания	Артериальная гипертензия, %	89,4
	Фибрилляция предсердий, %	22,8
	Хроническая болезнь почек, %	21,1
	Сахарный диабет, %	28,4
	Заболевания органов дыхания, %	7,3
Данные лабораторных и инструментальных методов исследования	САД, М (IQR), мм рт. ст.	130,0 (120,0-140,0)
	ДАД, М (IQR), мм рт. ст.	80,0 (70,0-85,0)
	Глюкоза, М (IQR), ммоль/л	5,2 (4,7-6,4)
	Гликированный гемоглобин, М (IQR), %	6,5 (5,9-7,1)
	ОХС, М (IQR), ммоль/л	4,0 (3,5-4,5)
	ХС-ЛПНП, М (IQR), ммоль/л	2,1 (1,7-2,6)

Примечание: М – медиана, IQR – межквартильный размах.

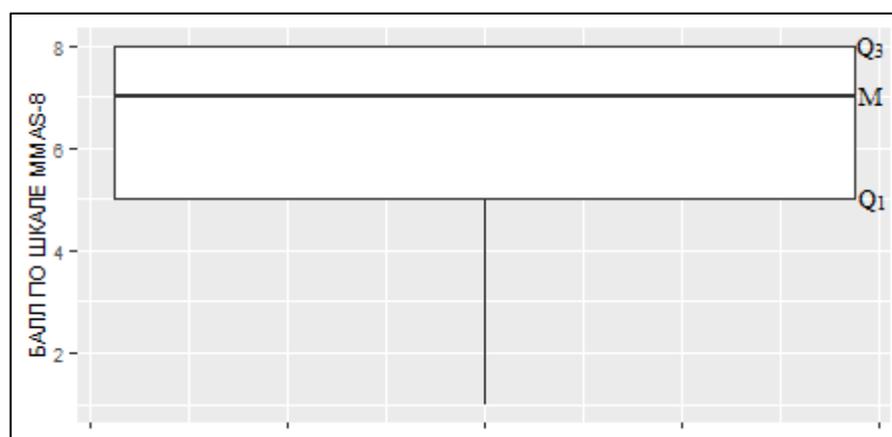
Основными назначаемыми фармакологическими группами являлись антиагреганты, гиполипидемические ЛП, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС), бета-адреноблокаторы (БАБ). 75% пациентов были рекомендованы по 5 препаратов с кратностью приема два раза в сутки (табл. 2).

Переходя непосредственно к основным результатам исследования, следует отметить, что все пациенты изучаемой когорты прошли опрос по шкалам MMAS-8 и SEAMS в полном объеме. В первую очередь, была дана оценка общему уровню приверженности фармакотерапии в изучаемой когорте больных СИБС с помощью шкалы Мориски. Так, среднее и медианное значение приверженности составили 6,4 и 7,0 баллов соответственно (рис. 2).

Таблица 2 – Фармакотерапия, назначенная врачом-кардиологом пациентам с СИБС, включенным в исследование (n=123)

Назначения	Параметр, единицы измерения	Значение
Характер назначений	Количество назначений, М (IQR)	5 (4-5)
	Кратность приема, М (IQR)	2 (1-2)
	Фиксированные комбинации, %	7,3
Фармакологические группы	БАБ, %	83,7
	БКК, %	41,5
	Пролонгированные нитраты, %	4,1
	Другие антиангинальные ЛП, %	26,8
	Антиагреганты, %	76,4
	ОАК, %	26,8
	Гиполипидемические ЛП, %	95,1
иРААС, %	90,2	

Примечание: М – медиана, IQR – межквартильный размах.



Примечание: М – медиана, Q<sub>1</sub> – 1-й квартиль, Q<sub>3</sub> – 3-й квартиль.

Рисунок 2 – Приверженность пациентов фармакотерапии по шкале MMAS-8 (n=123)

Далее, согласно методологии шкалы MMAS-8, пациенты были распределены по степени приверженности. У 43 больных отмечалась высокая приверженность, у 42 – средняя и у 38 – низкая (рис. 3).

Детальный анализ ответов неприверженных пациентов (менее 8 баллов) выявил наличие случаев как непреднамеренного, так и намеренного отклонения от рекомендованного фармакологического лечения. Так, 81,3% участников отрицательно ответили (0 баллов) на хотя бы один из вопросов о непреднамеренной неприверженности и 61,3% – о мотивированном нарушении режима приема ЛП. В частности, 72,5% опрошенных сообщили, что забывали принимать назначенные препараты, при этом 21,3% – за последние две недели. Такое же число больных пропускали прием из-за того, что забывали взять их с собой, уходя или уезжая из дома. При этом треть неприверженных пациентов самостоятельно отклонялись от рекомендованного лечения из-за ухудшения самочувствия, примерно 17% – отменяли прием из-за улучшения самочувствия, а более 40% больных испытывали неудовлетворенность (сильное беспокойство) из-за необходимости ежедневно придерживаться назначенной схемы лечения, что могло являться причиной преднамеренного ее нарушения.



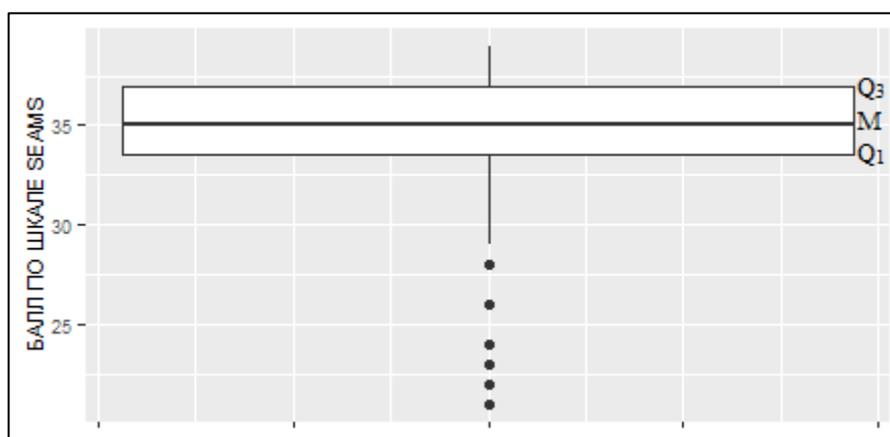
Рисунок 3 – Распределение больных СИБС по степени приверженности фармакотерапии согласно шкале MMAS-8 (n=123)

Таким образом, анализ результатов опроса по шкале Мориски выявил разную степень неприверженности фармакотерапии у 65% амбулаторных больных СИБС, которая носила как непреднамеренный, так и намеренный характер. Полученные результаты обозначили необходимость расширенного поиска и анализа возможных причин, которые могут способствовать снижению приверженности у изучаемой когорты пациентов.

## 2. Анализ потенциальных причин (барьеров), препятствующих формированию надлежащего уровня приверженности фармакотерапии амбулаторных больных СИБС

Для более глубокого понимания механизмов развития недостаточной приверженности лечению среди пациентов с СИБС было проведено изучение данного аспекта с помощью шкалы SEAMS, позволяющей не только охарактеризовать в целом способность больного, принимающего ЛП, «противостоять» ряду стандартных ситуаций, которые могут являться причинами снижения приверженности, но и выявлять, какие именно из них преобладают как у отдельного пациента, так и в определенной когорте. Примерами таких ситуаций являются: врач скорректировал схему лечения, изменился внешний вид таблетки, высокая занятость пациента, нахождение вне дома, развитие побочных эффектов и другие.

В первую очередь было установлено, что половина пациентов при опросе по шкале SEAMS набрала от 21 до 35 баллов, при этом среднее значение в когорте составило 34,7 баллов (рис. 4).



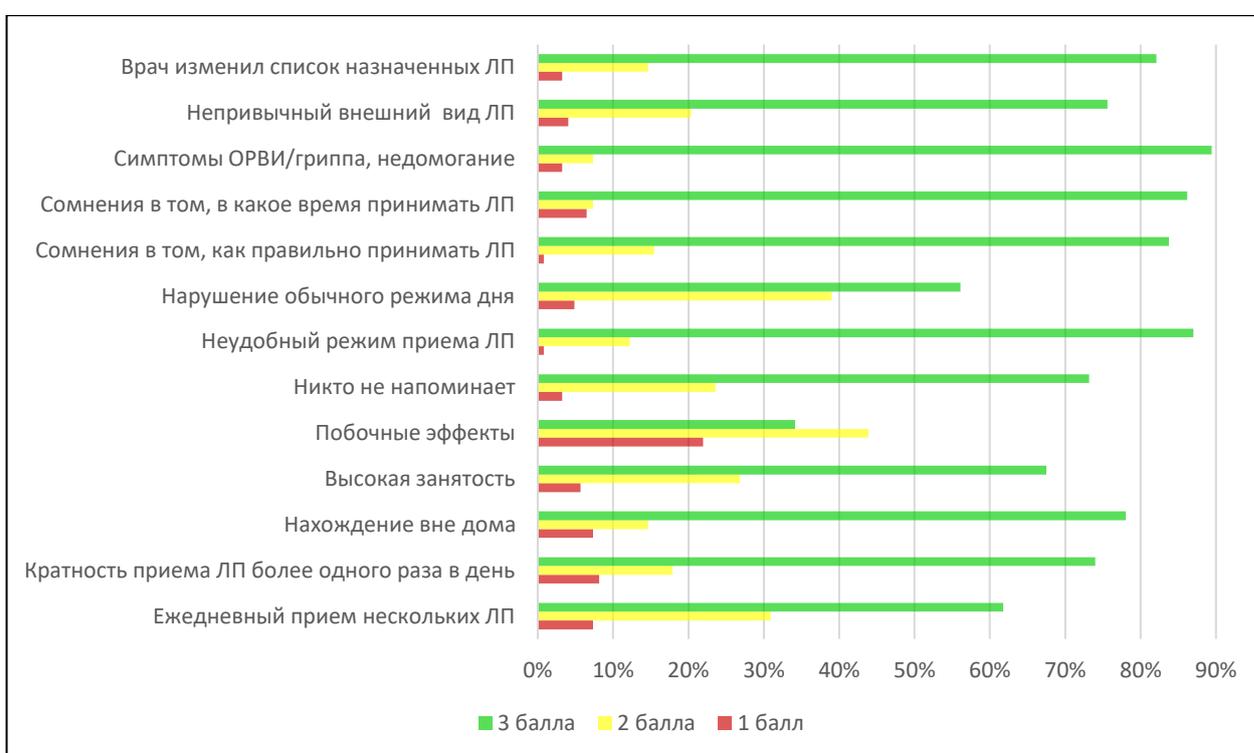
Примечание: M – медиана,  $Q_1$  – 1-й квартиль,  $Q_3$  – 3-й квартиль.

Рисунок 4 – Приверженность пациентов фармакотерапии по шкале SEAMS (n=123)

Таким образом, общая приверженность пациентов лечению с позиции «устойчивости» к воздействию различных внешних факторов выглядела, на первый взгляд, удовлетворительной. Однако, максимального результата (39 баллов) достигли лишь 20,3% всех участников исследования, что определенно указывало на наличие у 80% больных СИБС недостаточной уверенности в способности не отклоняться от назначенного фармакологического лечения в различных шаблонных ситуациях.

Следующим шагом в рамках анализа результатов опроса по шкале SEAMS стала попытка идентифицировать потенциальные барьеры к формированию оптимальной приверженности, для чего были изучены доли пациентов, набравших разное количество баллов при ответах на отдельные вопросы шкалы (рис. 5).

Так, было установлено, что 22% всех участников совершенно не готовы следовать назначенному режиму приема ЛП из-за риска возникновения нежелательных реакций, то есть получили по одному баллу за соответствующий вопрос. Другими словами, опасения больных по поводу побочных эффектов являлись наиболее значимым барьером к приверженности – отсутствие полной уверенности (не набрано 3 балла) отмечалось у 66% пациентов.



*Примечание: 1 балл – совершенно не уверен, 2 балла – в некоторой степени уверен, 3 балла – абсолютно уверен.*

Рисунок 5 – Распределение баллов за ответы на вопросы шкалы SEAMS среди всех пациентов с СИБС (n=123)

Кроме того, на основании представленных на рис. 5 результатов, выделены еще несколько причин, потенциально способных заставить амбулаторных больных СИБС отклоняться от рекомендованной схемы лечения (1-2 балла по шкале SEAMS). Важно отметить наличие барьеров, связанных с назначенной фармакотерапией (необходимость приема нескольких препаратов – 38%; кратность приема ЛП более одного раза в сутки – 26%; непривычный внешний вид ЛП – 24%), а также – с образом жизни пациента (нарушение режима дня – 44%; высокая занятость – 33%; никто не напоминает – 27%; нахождение вне дома – 22%).

Таким образом, результаты опроса пациентов по шкале SEAMS позволили установить перечень наиболее значимых причин (барьеров), препятствующих формированию надлежащего уровня приверженности фармакотерапии амбулаторных больных СИБС. Полученные данные следует учитывать при разработке комплексных программ (вмешательств), направленных на

улучшение приверженности фармакотерапии среди пациентов СИБС на уровне первичного звена. Кроме того, такие мероприятия могут быть оптимизированы за счет изучения факторов недостаточной приверженности, среди которых выделяют как факторы со стороны пациента, так и связанные с назначенной фармакотерапией.

### 3. Анализ взаимосвязи приверженности фармакотерапии с основными характеристиками изучаемой когорты амбулаторных больных СИБС

Следующим этапом работы стал поиск наиболее важных факторов (предикторов) уровня приверженности, основанный на методе построения однофакторных и многофакторных моделей линейной регрессии, где в качестве зависимой переменной выступал итоговый балл по шкале MMAS-8, а в качестве независимых переменных (факторов) – различные характеристики изучаемой когорты пациентов. В первоначальный список переменных были включены параметры демографии (пол, возраст) и социального статуса (наличие высшего образования, опекуна или партнера); анамнестические характеристики и лабораторно-инструментальные параметры; показатели нагрузки на здравоохранение; характеристики профиля назначенной фармакотерапии СИБС.

Первый этап регрессионного анализа выявил перечень отдельных факторов, которые при построении линейных однофакторных моделей показывали достоверную (или на уровне статистической тенденции) связь со степенью приверженности фармакотерапии. Так, в данный перечень вошли: наличие у пациента высшего образования, опекуна/партнера и ДЛО; уровень ХС-ЛПНП; количество посещений кардиолога и ВОП. При этом для всех параметров, за исключением уровня ХС-ЛПНП, была определена положительная взаимосвязь (табл. 3).

Таблица 3 – Однофакторный анализ взаимосвязи отдельных параметров с уровнем приверженности пациентов фармакотерапии по шкале MMAS-8

Характеристика	Коэффициент	ДИ	P
Высшее образование	0,772	0,20-1,35	0,009
Наличие опекуна/партнера	1,027	0,40-1,66	0,002
ХС-ЛПНП	-0,610	-0,95--0,26	0,001
Кол-во посещений кардиолога	0,052	-0,01-0,11	0,093
Кол-во посещений ВОП	0,058	0,01-0,11	0,036
ДЛО	0,818	0,24-1,39	0,006

*Примечание: Коэффициент – увеличения/уменьшение балла MMAS-8 при влиянии оцениваемого параметра; ДИ – доверительный интервал.*

Полученные результаты позволили предположить, что данные переменные являются предикторами более высокой приверженности, а наиболее значимыми среди них оказались факт наличия у пациента высшего образования и опекуна или партнера, а также использование ДЛО (вклад каждого фактора составлял около 1 балла с высокой степенью достоверности –  $p < 0,01$ ). Обнаружение отрицательной достоверной взаимосвязи в отношении показателя уровень ХС-ЛПНП вероятно подтверждает гипотезу о более эффективном достижении целей лечения у больных, которые тщательнее следуют рекомендованному режиму приема ЛП.

Второй этап регрессионного анализа был направлен на пошаговый поиск оптимальной многофакторной модели, описывающей с максимальной надежностью и достоверностью взаимосвязь отдельных параметров с уровнем приверженности пациента фармакотерапии. По результатам была предложена модель, включившая два независимых положительных предиктора приверженности – наличие у пациента опекуна или партнера и регулярное посещение врача-

кардиолога (табл. 4). Отрицательная взаимосвязь была установлена только в отношении высокого уровня ХС-ЛПНП, что подтвердило данные простой модели.

Таблица 4 – Многофакторная модель линейной регрессии для группы параметров, ассоциированных с уровнем приверженности пациентов фармакотерапии ( $R^2=0,175$ ;  $p=0,0001$ )

Параметр	Коэффициент	ДИ	P
Наличие опекуна/партнера	0,86	0,16-1,60	0,015
Кол-во посещений кардиолога	0,07	0,01-0,14	0,025
ХС-ЛПНП	-0,53	-0,92--0,20	0,002

*Примечание: Коэффициент – увеличения/уменьшение балла MMAS-8 при влиянии оцениваемого параметра;  $R^2$  – коэффициент детерминации; ДИ – доверительный интервал.*

Таким образом, проведенный анализ позволяет выделить ряд значимо связанных с высоким уровнем приверженности независимых факторов больного ИБС. Это – наличие у пациента опекуна/партнера, регулярное посещение кардиолога и значения ХС-ЛПНП в пределах целевого диапазона. Полученные результаты следует учитывать при разработке и проведении мероприятий по формированию надлежащей приверженности фармакотерапии у больных СИБС в амбулаторно-поликлинической практике.

#### **4. Оценка влияния разработанного многокомпонентного вмешательства на динамику приверженности фармакотерапии у амбулаторных больных СИБС**

Следующий этап диссертационного исследования был направлен на оценку эффективности комплексной программы фармацевтической опеки, которая была предложена с целью повышения и удержания приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов с СИБС. Для оценки результативности данной программы была проанализирована динамика результатов опроса пациентов групп контроля и вмешательства по шкалам MMAS-8 и SEAMS на визитах 1 и 2.

В первую очередь, необходимо было подтвердить сопоставимость анализируемых групп пациентов по уровню приверженности на визите 1. Так, среднее и медианное значения балла по шкале MMAS-8 в обеих группах составили 6,4 (7,0), а распределение пациентов по подгруппам разной степени приверженности достоверно не отличалось, что позволило считать группы вмешательства и контроля полностью сопоставимыми по показателям исходной приверженности фармакотерапии.

В результате повторной оценки на визите 2 (спустя 12 месяцев), было установлено, что медиана балла MMAS-8 в группе вмешательства увеличилась до 8 баллов ( $p<0,001$ ), а в контрольной группе статистически значимо не изменилась ( $p=0,123$ ). Сравнение изменений исходных значений балла MMAS-8 за период наблюдения в группах вмешательства и контроля выявило статистически значимые различия ( $p<0,001$ ; критерий Манна-Уитни): средние показатели соответственно составили +0,60 балла против -0,25 балла.

В ходе оценки динамики степени приверженности фармакотерапии было установлено, что в результате применения многокомпонентного вмешательства в соответствующей группе пациентов произошли статистически значимые изменения (рис. 6). В частности, наблюдался рост (+17,5%;  $p=0,003$ ) доли пациентов с высокой степенью приверженности и соответственно снижение – с низкой и средней. Более того, на визите 2 доли высоко приверженных пациентов статистически значимо различались между сравниваемыми группами: 25,0% против 50,5% в группе контроля и вмешательства соответственно ( $p=0,003$ ). В контрольной группе изменения в распределении пациентов по степени приверженности происходили на уровне тенденции и наиболее выражено характеризовались снижением (-11,7%;  $p=0,023$ ) доли высоко приверженных больных.

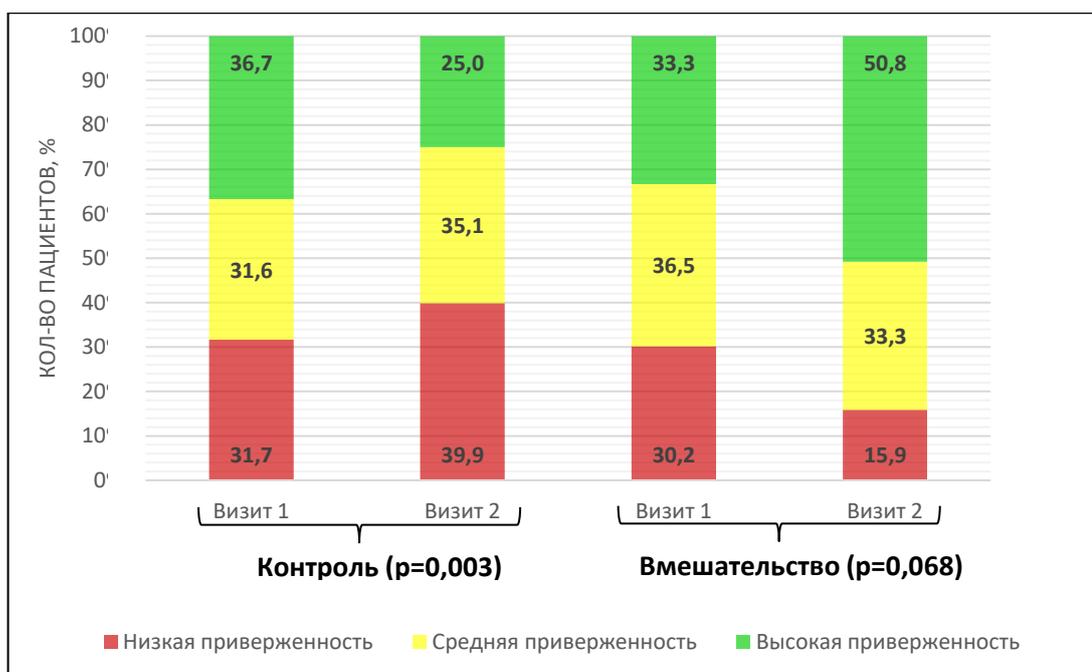


Рисунок 6 – Динамика приверженности фармакотерапии (шкала MMAS-8) в группах контроля и вмешательства

Таким образом, в конце периода наблюдения сравнение групп контроля и вмешательства между собой по результатам опроса MMAS-8 показало статистически значимые различия как по уровню приверженности (медиана балла 8,0 против 7,0;  $p=0,009$ ), так и по степени ( $p=0,003$ ).

Кроме того, было выявлено, что абсолютно все пациенты группы вмешательства с исходно высокой степенью приверженности сохранили ее оптимальные значения в течение периода наблюдения, чего не наблюдалось среди больных, не включенных в программу фармацевтической опеки (табл. 5).

Таблица 5 – Доли пациентов, у которых сохранилась исходная степень приверженности в течение периода наблюдения

Исходная степень приверженности (MMAS-8)	Группа вмешательства	Группа контроля
Высокая, n (%)	21 (100,0)	15 (68,1)
Средняя, n (%)	14 (60,8)	14 (73,7)
Низкая, n (%)	8 (42,0)	15 (78,9)

Обращаясь к результатам оценки динамики приверженности по шкале SEAMS, следует отметить, что в группе вмешательства статистически значимо возросла медиана балла SEAMS с 35,0 (33,5-37,0) до 36,0 (34,0-39,0) ( $p=0,017$ ), а в группе контроля – снизилась с 35,0 (33,8-37,2) до 34,5 (29,0-37,0) ( $p=0,003$ ). Сравнение изменений исходных значений балла SEAMS за период наблюдения в группах вмешательства и контроля выявило статистически значимые различия ( $p=0,001$ ; критерий Манна-Уитни): средние значения составили соответственно +0,68 балла против -2,32 балла.

Более того, на визите 2 в группе вмешательства установлен рост доли пациентов, выразивших максимальную степень уверенности (набрали 39 баллов) в способности преодолеть возможные барьеры, препятствующие соблюдению назначенного режима приема ЛП, по сравнению с визитом 1 – 36,5% против 22,2% ( $p=0,016$ ). В группе контроля подобная динамика отсутствовала – 16,7% против 18,3% ( $p=1$ ). Описанные показатели визита 2 статистически значимо отличались между изучаемыми группами ( $p=0,023$ ).

Анализ ответов пациентов на отдельные вопросы шкалы SEAMS на визите 1 позволил получить сопоставимые данные по распространенности барьеров к приверженности в обеих изучаемых группах и выявил наиболее значимые из них: «развитие побочных эффектов», «кратность приема ЛП более одного раза в сутки», «необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП». На визите 2 было выявлено двукратное уменьшение доли пациентов группы вмешательства (22,2% против 11,1%;  $p=0,023$ ), для которых барьер «развитие побочных эффектов» являлся потенциальной причиной несоблюдения рекомендаций врача. В группе контроля данный показатель практически не изменился (21,7% против 23,4%;  $p=1$ ). Доля участников подверженных таким барьерам, как «кратность приема ЛП более одного раза в сутки» и «необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП» существенно увеличилась в группе контроля – с 6,7% до 23,3% ( $p=0,009$ ) и с 8,3% до 25,0% ( $p=0,004$ ) соответственно, в то время как среди пациентов, включенных в программу фармацевтической опеки, осталась практически на исходном уровне – 9,6% против 11,1% ( $p=1$ ) и 6,4% против 8,0% ( $p=1$ ) соответственно.

Таким образом, представленные результаты подтвердили эффективность предложенного комплексного вмешательства как инструмента по улучшению и поддержанию приверженности фармакотерапии, а также по воздействию на отдельные барьеры к формированию надлежащей приверженности среди амбулаторных больных СИБС.

#### **5. Анализ влияния программы фармацевтической опеки на динамику параметров, отражающих результативность фармакотерапии и нагрузку на здравоохранения у амбулаторных пациентов с СИБС**

Завершающим этапом настоящей работы стало изучение влияния предложенного многокомпонентного вмешательства на основные показатели, отражающие ведение больных СИБС в условиях амбулаторной практики, в том числе коррекцию ключевых модифицируемых факторов риска ССО. С этой целью была проанализирована динамика соответствующих параметров за изучаемый период наблюдения: лабораторно-инструментальных на визитах 1 и 2 и нагрузки на здравоохранение за 12 месяцев до и после визита 1. Данные, представленные в табл. 6, свидетельствуют об исходной сопоставимости групп вмешательства и контроля по анализируемым показателям.

Таблица 6 – Параметры лабораторно-инструментальных методов анализа и нагрузки на здравоохранение в группах контроля и вмешательства на визите 1

Параметр	Группа вмешательства (n=63)	Группа контроля (n=60)	P
САД, М (IQR), мм рт. ст.	130,0 (130,0-140,0)	130,0 (120,0-140,0)	>0,05
ДАД, М (IQR), мм рт. ст.	80,0 (70,0-85,0)	80,0 (70,0-81,3)	
ХС-ЛПНП, М (IQR), ммоль/л	2,02 (1,70-2,33)	1,95 (1,64-2,34)	
Кол-во посещений кардиолога, М (IQR)	5,0 (3,0-8,5)	6,0 (3,0-9,0)	
Кол-во посещений ВОП, М (IQR)	3,0 (0-8,0)	3,0 (0,75-7,0)	
Кол-во вызовов СМП, М (IQR)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	

Примечание: М – медиана, IQR – межквартильный размах.

По результатам 12-ти месяцев наблюдения различий между группами в динамике показателей нагрузки на здравоохранение зафиксировано не было. На фоне отсутствия значимых изменений в количествах вызовов СМП и посещений кардиолога, в группах контроля и вмешательства снизилось число посещений пациентами ВОП до медианных значений 1 (0;5) ( $p=0,014$ ) и 2 (0;6) ( $p<0,001$ ) соответственно. Данная находка, вероятно, объясняется сложившейся неблагоприятной эпидемиологической обстановкой вследствие пандемии новой коронавирусной инфекции на момент проведения исследования.

Анализ динамики лабораторно-инструментальных параметров выявил положительное влияние программы фармацевтической опеки на показатели САД (табл. 7). При этом в отношении контроля ХС-ЛПНП в обеих группах изменений не выявлено.

В качестве дополнительного аспекта был проанализирован риск экстренной госпитализации (в рамках оказания неотложной медицинской помощи) по поводу основного заболевания в группе контроля и вмешательства. Оказалось, что данный показатель в группе пациентов, находившихся под фармацевтической опекой, был в несколько раз ниже, чем у больных контрольной группы (соответственно 5% против 17%; относительный риск (ОР) 0,28; 95% ДИ 0,08-0,99;  $p=0,041$ ).

Таблица 7 – Динамика лабораторно-инструментальных параметров в группах контроля и вмешательства

Параметр	Группа контроля		Р	Группа вмешательства		Р
	Визит 1	Визит 2		Визит 1	Визит 2	
САД, М (IQR), мм рт. ст.	130,0 (120,0-140,0)	127,5 (120,0-136,2)	0,239	130,0 (130,0-140,0)	130,0 (115,0-140,0)	<b>0,049</b>
ДАД, М (IQR), мм рт. ст.	80,0 (70,0-81,2)	80,0 (70,0-80,0)	0,347	80,0 (70,0-85,0)	80,0 (70,0-80,0)	0,432
ХС-ЛПНП, М (IQR), ммоль/л	1,95 (1,64-2,34)	1,72 (1,37-2,68)	0,137	2,02 (1,70-2,33)	2,07 (1,52-2,29)	0,968

Примечание: М – медиана, IQR – межквартильный размах.

Таким образом, предложенное многокомпонентное вмешательство может не только способствовать формированию высокой приверженности фармакотерапии, но и в некоторой степени оказывать положительное влияние на степень контроля АД и риск экстренных госпитализаций у амбулаторных больных СИБС.

## **ВЫВОДЫ:**

1. В условиях амбулаторно-поликлинической практики 35,0% больных СИБС имели высокий уровень приверженности фармакотерапии, 34,1% – средний, 30,9% – низкий. Недостаточная приверженность носила как непреднамеренный (81,3%), так и намеренный (61,3%) характер.
2. В условиях амбулаторно-поликлинической практики 80% больных СИБС имели различные барьеры к формированию оптимальной приверженности, связанные с назначенной фармакотерапией и образом жизни. Ведущим барьером являлись опасения пациента по поводу развития побочных эффектов принимаемых ЛП, что было характерно для 66% больных.
3. По результатам многофакторного анализа методом линейной регрессии выявлены независимые предикторы более высокого уровня приверженности фармакотерапии – наличие у пациента с СИБС партнера или опекуна ( $p=0,015$ ) и более частые посещения врача-кардиолога ( $p=0,025$ ). Недостаточно приверженные пациенты имели более высокие значения ХС-ЛПНП ( $p=0,002$ ).
4. Применение в течение 12-ти месяцев комплексной программы фармацевтической опеки позволило повысить уровень приверженности фармакотерапии у больных СИБС в условиях амбулаторно-поликлинической практики с 7,0 (5,0; 8,0) до 8,0 (6,0; 8,0) баллов ММАС-8 ( $p<0,001$ ), что сопровождалось положительной динамикой распределения по степени приверженности ( $p=0,003$ ): доля высоко приверженных пациентов увеличилась на 17,5%, а низко приверженных – снизилась на 14,3%. В контрольной группе, наряду с отсутствием динамики балла ММАС-8 – 7,0 (5,0; 8,0) и 7,0 (5,0; 8,0) ( $p=0,123$ ), наблюдалась тенденция к отрицательной динамике распределения по степени приверженности ( $p=0,068$ ), прежде всего за счет снижения на 11,7% доли высоко приверженных больных.
5. Комплексная программа фармацевтической опеки обеспечила абсолютное удержание оптимальной приверженности среди амбулаторных пациентов с СИБС в течение 12-ти месяцев: у 100% больных группы вмешательства исходно высокая степень приверженности сохранилась на протяжении исследования, а в группе контроля – только у 68,1%.
6. Применение комплексной программы фармацевтической опеки способствовало формированию большей «устойчивости» амбулаторных больных СИБС к барьерам, способным препятствовать соблюдению назначенного режима приема ЛП, – доля таких пациентов в группе вмешательства выросла на 14,3% ( $p=0,016$ ), чего не наблюдалось в контрольной группе (-1,6%;  $p=1$ ).
7. В результате использования программы фармацевтической опеки за 12-ти месячный период наблюдения выявлено снижение значений САД ( $p=0,049$ ) и риска экстренной госпитализации ( $OR=0,16$ ; 95% ДИ 0,05-0,51;  $p<0,001$ ) амбулаторных больных СИБС.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения эффективности назначаемой врачами общей практики и кардиологами первичного звена фармакотерапии пациентам с СИБС целесообразно в рутинной практике осуществлять постоянный мониторинг приверженности больных рекомендованному фармакологическому лечению и выявлять индивидуальные барьеры к оптимальной приверженности с помощью валидизированных опросников (шкал).
2. При консультировании больного СИБС в отношении назначенной фармакотерапии особый акцент следует ставить на обучение пациента принципам мониторинга побочных эффектов и тактике поведения в случае их возникновения.
3. При разработке стратегий повышения степени приверженности лечению амбулаторных пациентов с СИБС необходимо учитывать характер неприверженности, а также выраженность различных барьеров к формированию оптимальной приверженности.
4. С целью оптимизации проводимой в амбулаторно-поликлинических условиях фармакотерапии СИБС необходимо внедрение предложенного подхода «фармацевтической опеки», включающего стратегии обучения, информирования и инструктирования пациентов, а также информационные технологии, оказывающие помощь в запоминании назначенного режима приема ЛП.

5. В рамках задачи по поддержанию оптимального уровня приверженности фармакотерапии следует более тщательно контролировать эффективность проводимого лечения среди больных СИБС, не имеющих опекуна или партнера и не желающих в плановом порядке посещать врача-кардиолога.
6. Для дальнейшего поиска оптимальной с точки зрения эффективности и затрат программы контроля приверженности фармакотерапии амбулаторных пациентов с СИБС, следует провести исследования по анализу сравнительной эффективности комплексных и простых вмешательств в рамках отечественной поликлинической практики.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ, В КОТОРЫХ ИЗЛОЖЕНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

### **Публикации в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных SCOPUS:**

1. Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care / S. K. Zyryanov, S. B. Fitilev, A. V. Vozzhaev, I. I. Shkrebniova, N. N. Shindryaeva, **D. A. Klyuev**, L. N. Stepanyan, N. N. Landyshev, Y. G. Voronko // Research Results in Pharmacology. – 2020. – V. 6. – № 2. – С.97-103.

2. Гиполипидемическая фармакотерапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в практике первичного амбулаторного звена: что изменилось за 7 лет? / С. К. Зырянов, С. Б. Фитилев, А. В. Возжаев, И. И. Шкробнева, **Д. А. Клюев**, Л. Н. Степанян, А. А. Данилова, А. Т. Цай, Н. Н. Ландышев, Я. Г. Воронько // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – V. 19 – № 4. – С.78-86.

3. Приверженность к фармакотерапии у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях первичного амбулаторного звена / С. К. Зырянов, С. Б. Фитилев, А. В. Возжаев, И. И. Шкробнева, Н. Н. Шиндряева, **Д. А. Клюев**, Л. Н. Степанян, А. М. Луценко, А. Т. Цай, А. А. Данилова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – V. 17 – № 2. – С.178-185.

4. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы «Фармацевтическая опека» на приверженности фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца / С. Б. Фитилев, А. В. Возжаев, **Д. А. Клюев**, И. И. Шкробнева, Н. Н. Шиндряева, Л. Н. Саакова, Ю. В. Шкирандо // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – V. 20 – № 8. – С.73-81.

### **Публикации в рецензируемых научных изданиях из перечня РУДН:**

5. Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса / С. Б. Фитилёв, А. В. Возжаев, И. И. Шкробнева, **Д. А. Клюев**, Л. Н. Степанян // Качественная клиническая практика. – 2019. – №4. – С.66-80.

6. Многофакторный анализ приверженности фармакотерапии среди амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / С. Б. Фитилёв, А. В. Возжаев, **Д. А. Клюев**, И. И. Шкробнёва // Качественная клиническая практика. – 2021. – №4. – С.50-56.

### **Публикации в сборниках тезисов:**

7. Использование ресурсов здравоохранения на амбулаторном этапе приверженными и неприверженными фармакотерапии пациентами / С. Б. Фитилёв, А. В. Возжаев, И. И. Шкробнева, **Д. А. Клюев**, Л. Н. Степанян, Е. А. Толстошеева, Е. С. Ерохина, Д. Д. Соболенко // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов – М.: Видокс, 2020. – С 124.

8. Фармакотерапия и модифицируемые факторы риска у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и различным уровнем приверженности лечению в условиях амбулаторного наблюдения / С. Б. Фитилев, А. В. Возжаев, И. И. Шкробнева, Л. Н. Степанян, **Д. А. Клюев**, В. В.

Вовк, И. Г. Арамян, С. И. Володова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2020. – Казань, Россия. – С.470.

9. Исследование влияния программы «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПЕКА» на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца / С. Б. Фитилев, А. В. Возжаев, И. И. Шкробнева, Л. Н. Степанян, Д. А. Клюев // Кардиологический вестник. «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021». – М.: МЕДИА СФЕРА, 2021. – С. 67.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

**АГ** – артериальная гипертензия  
**АД** – артериальное давление  
**АК** – антагонисты кальция  
**АКШ** – аортокоронарное шунтирование  
**иРААС** – ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы  
**АСК** – ацетилсалициловая кислота  
**БАБ** – бета-адреноблокаторы  
**БКК** – блокаторы кальциевых каналов  
**ВОП** – врач общей практики  
**ВОЗ** – Всемирная Организация Здравоохранения  
**ГЛТ** – гиполипидемическая терапия  
**ДАД** – диастолическое артериальное давление  
**ДЛО** – дополнительное лекарственное обеспечение  
**ЕМИАС** – единая медицинская информационно-аналитическая система  
**ИБС** – ишемическая болезнь сердца  
**ИМ** – инфаркт миокарда  
**ИМТ** – индекс массы тела  
**иРААС** – ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы  
**ИРК** – индивидуальная регистрационная карта  
**ЛП** – лекарственный препарат  
**ОАК** – оральные антикоагулянты  
**ОХС** – общий холестерин  
**РФ** – Российская Федерация  
**САД** – систолическое артериальное давление  
**СД** – сахарный диабет  
**СИБС** – стабильная ишемическая болезнь сердца  
**СМП** – скорая медицинская помощь  
**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания  
**ССО** – сердечно-сосудистые осложнения  
**ФП** – фибрилляция предсердий  
**ФР** – фактор риска  
**ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство  
**ЧСС** – частота сердечных сокращений  
**ХС-ЛПНП** – холестерин липопротеинов низкой плотности  
**ХСН** – хроническая сердечная недостаточность  
**ЭМК** – электронная медицинская карта

**Клюев Дмитрий Алексеевич**

(Российская Федерация)

**ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ КАК ВАЖНАЯ ДЕТЕРМИНАНТА  
ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

Диссертационная работа посвящена анализу приверженности фармакотерапии среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и оценке эффективности предложенной для ее контроля программы «фармацевтической опеки» в условиях рутинной амбулаторно-поликлинической практики. В основу комплексного подхода по анализу степени соблюдения пациентами режима приема лекарственных препаратов были положены методы оценки уровня приверженности и выявления основных барьеров с помощью использования специальных опросников (шкал), а предложенная программа по повышению приверженности фармакологическому лечению базировалась на комбинации зарекомендовавших себя в зарубежной исследовательской практике стратегиях – консультировании и обучении пациентов, напоминаниях о необходимости приема назначенных препаратов и использовании медицинских вспомогательных средств. Полученные результаты продемонстрировали, что приверженность фармакотерапии среди амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца находится на недостаточном уровне, имеет тенденцию к снижению и значимую взаимосвязь с рядом факторов со стороны пациента. В работе впервые показана целесообразность внедрения в рутинную амбулаторно-поликлиническую практику комплексной программы фармацевтической опеки больных стабильной ишемической болезнью сердца, основанной на стратегиях фармацевтического консультирования, обучения пациентов и телемедицины, с целью оптимизации фармакотерапии, назначаемой специалистами первичного звена.

**Klyuev Dmitry Alekseevich**

(Russian Federation)

**MEDICATION ADHERENCE AS IMPORTANT DETERMINANT OF  
PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE  
IN OUTPATIENT PRACTICE**

The thesis is devoted to the analysis of medication adherence in patients with stable coronary artery disease and to the assessment of the effects of “pharmacy care” program introduced for adherence control in routine primary care practice. Methods of measurement of medication adherence and identification of key barriers by means of specific questionnaires (scales) were used as a comprehensive approach to the analysis of patient behavior towards prescribed pharmacological treatment. The introduced program, aimed at the improvement of medication adherence, was based on the combination of interventions that have proven efficient in foreign research practice – patient counseling and education, reminders to take prescribed medicines and using auxiliary medical devices. The obtained results demonstrated that medication adherence of coronary outpatients is suboptimal, tends to decrease and has significant association with some patient-related factors. The thesis indicated the feasibility of implementation of the multifaceted “pharmacy care” program, based on pharmacist counseling, patient education and telemedicine strategies, into the routine primary care management of patients with stable coronary artery disease.