

Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца

Фитилев С. Б.^{1,2}, Возжаев А. В.¹, Ключев Д. А.¹, Шкробнева И. И.^{1,2}, Шиндряева Н. Н.², Саакова Л. Н.¹, Шкирандо Ю. В.¹

¹ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”. Москва; ²ГБУЗ “Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы”. Москва, Россия

Цель. Оценить влияние программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. На базе амбулаторно-поликлинического учреждения с 2019 по 2020гг проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. Все участники (n=126) на визите 1 были рандомизированы в группу многокомпонентного вмешательства (n=63) или контроля (n=63) и через 12 мес. приглашались на визит 2. Пациенты группы вмешательства включались в программу “Фармацевтическая опека”, состоявшую из следующих компонентов: фармацевтическое консультирование, выдача информационных материалов и недельного органайзера для лекарств, еженедельные SMS-напоминания. Исходно и в конце периода наблюдения осуществлялась оценка приверженности фармакотерапии по шкалам — MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale) и SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale).

Результаты. Применение программы “Фармацевтическая опека” позволило повысить приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС с 7,0 до 8,0 (медиана) баллов по шкале MMAS-8 (p<0,001) и общую устойчивость пациентов барьерам к приверженности с 35,0 до 36,0 (медиана) баллов по шкале SEAMS (p=0,017). В контрольной группе наряду с отсутствием динамики приверженности по баллу MMAS-8 (p=0,123) снизилась устойчивость барьерам с 35,0 до 34,5 (медиана) баллов SEAMS (p=0,003). В группе вмешательства в отличие от пациентов контрольной груп-

пы за 12 мес. наблюдения выявлено снижение значений систолического артериального давления (p=0,049) и риска экстренной госпитализации (относительный риск =0,28; 95% доверительный интервал: 0,08-0,99; p=0,041).

Заключение. Многокомпонентное вмешательство в формате программы “Фармацевтическая опека” способствовало повышению приверженности фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС.

Ключевые слова: приверженность фармакотерапии, фармацевтическая опека, многокомпонентное вмешательство, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/09-2021

Рецензия получена 12/10-2021

Принята к публикации 27/10-2021



Для цитирования: Фитилев С. Б., Возжаев А. В., Ключев Д. А., Шкробнева И. И., Шиндряева Н. Н., Саакова Л. Н., Шкирандо Ю. В. Рандомизированное контролируемое исследование влияния программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3069. doi:10.15829/1728-8800-2021-3069

Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study

Fitilev S. B.^{1,2}, Vozzhaev A. V.¹, Klyuev D. A.¹, Shkrebneva I. I.^{1,2}, Shindryaeva N. N.², Saakova L. N.¹, Shkirando Yu. V.¹

¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²City Polyclinic № 2. Moscow, Russia

Aim. To assess the effects of the Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease (SCAD).

Material and methods. An open randomized controlled study was conducted in primary care clinic over the period of 2019-2020. All subjects (n=126) were randomized at visit 1 into the multifaceted

intervention group (n=63) or control group (n=63) and invited 12 months after to visit 2. Patients of intervention group were included into the Pharmacy Care Program, which consisted of the following components: pharmacist-led counseling, provision of education materials and 7-day pillbox, weekly SMS-reminders. Medication adherence was measured initially and at the end of the study period by

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

Тел.: +7 (910) 426-32-80

[Фитилев С. Б. — профессор кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, д.м.н., профессор, академик РАЕН, клинический фармаколог, ORCID: 0000-0001-8395-419X, Возжаев А. В.* — доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, к.б.н., доцент, ORCID: 0000-0002-2687-5986, Ключев Д. А. — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0003-2400-3938, Шкробнева И. И. — доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, к.м.н., доцент, клинический фармаколог, ORCID: 0000-0002-0070-3115, Шиндряева Н. Н. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0001-6560-2756, Саакова Л. Н. — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-6012-8917, Шкирандо Ю. В. — студент Медицинского института, ORCID: 0000-0001-9575-8989].

means of eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS). **Results.** The implementation of the Pharmacy Care Program improved medication adherence in SCAD outpatients with MMAS-8 median score of 7,0-8,0 ($p < 0,001$) and SEAMS median score of 35,0-36,0 ($p = 0,017$). In the control group, no changes ($p = 0,123$) in MMAS-8 score were revealed, while SEAMS score decreased from 35,0 down to 34,5 ($p = 0,003$). The reduction in systolic blood pressure ($p = 0,049$) and risk of urgent hospital admission (OR=0,28; 95% CI, 0,08-0,99; $p = 0,041$) was registered in the intervention group in contrast to the control group over the 12-month period.

Conclusion. The multicomponent intervention within the Pharmacy Care Program contributed to an increase in the adherence to pharmacotherapy of outpatients with stable CAD.

Keywords: medication adherence, pharmacy care, multifaceted intervention, stable coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Fitilev S. B. ORCID: 0000-0001-8395-419X, Vozzhaev A. V.* ORCID: 0000-0002-2687-5986, Klyuev D. A. ORCID: 0000-0003-2400-3938, Shkrebneva I. I. ORCID: 0000-0002-0070-3115, Shindryaeva N. N. ORCID: 0000-0001-6560-2756, Saakova L. N. ORCID: 0000-0002-6012-8917, Shkirando Yu. V. ORCID: 0000-0001-9575-8989.

*Corresponding author: alex.vozzhaev@gmail.com

Received: 23/09-2021

Revision Received: 12/10-2021

Accepted: 27/10-2021

For citation: Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Klyuev D. A., Shkrebneva I. I., Shindryaeva N. N., Saakova L. N., Shkirando Yu. V. Effects of Pharmacy Care Program on medication adherence in outpatients with stable coronary artery disease: a randomized controlled study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3069. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3069

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — лекарственные препараты, ОР — относительный риск, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale, SEAMS — Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale.

Введение

Известно, что рационально назначенное фармакотерапевтическое лечение является ключевым компонентом ведения больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), однако несоблюдение пациентами предписанного режима приема лекарственных препаратов (ЛП) приводит к неудовлетворительному контролю симптомов заболевания и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2]. Распространенность явления недостаточной приверженности фармакотерапии ИБС в мире составляет ~40-60% в независимости от метода ее оценки [3]. В России приверженность кардиологических больных лечению также гораздо ниже желаемого уровня [4, 5]. Однако, в отличие от западных стран, в отечественной практике данной проблеме уделяется недостаточно внимания, особенно в отношении популяции амбулаторных больных стабильной ИБС [6].

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 с использованием различных технологий (образовательных, информационных, телемедицинских) на приверженность пациентов рекомендованной фармакотерапии [7]. В российской практике предпринимались лишь единичные попытки применения подобных стратегий [8].

Таким образом, высокая распространенность недостаточной приверженности пациентов фармакотерапии ИБС, а также отсутствие в реальной амбулаторно-поликлинической практике эффектив-

ных научно-обоснованных подходов к ее контролю послужили основанием к выполнению настоящей работы, целью которой стало оценить влияние программы “Фармацевтическая опека” на приверженность фармакотерапии амбулаторных больных стабильной ИБС.

Материал и методы

На базе учреждения первичного звена г. Москвы с 2019 по 2020гг проведено открытое рандомизированное сравнительное контролируемое исследование в 2 параллельных группах. Исследование одобрено Комитетом по Этике Медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”.

Участники исследования соответствовали следующим критериям включения: мужчины и женщины >18 лет, наличие информированного согласия, подтвержденный диагноз стабильной ИБС (перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, коронарография, положительные нагрузочные пробы), посещение врача-кардиолога учреждения. Критериями невключения являлись: тяжелые нестабильные состояния, прогноз жизни <6 мес. и участие в других клинических исследованиях.

Все пациенты, предварительно давшие согласие на участие в исследовании, были приглашены на визит 1 для прохождения следующих процедур: подписание формы информированного согласия; сбор данных демографии, анамнеза и фармакотерапии стабильной ИБС; регистрация показателей артериального давления (АД) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП); заполнение опросников с целью исходной оценки приверженности фармакотерапии.

Интенсивность назначенной пациентам гиполипидемической терапии оценивалась в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [9].

Далее посредством блочной рандомизации методом конвертов осуществлялось распределение пациентов в группы контроля или вмешательства. Участники

Таблица 1

Общая характеристика больных стабильной ИБС по данным демографии, анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований, фармакотерапии и приверженности на визите 1

Показатель	Общая выборка (n=123)	Группа	
		Вмешательство (n=63)	Контроль (n=60)
Демографические данные			
Женщины, %	44,7	61,9	48,3
Возраст (Me (Q1-Q3)), лет	64,5 (70,0-75,0)	70,0 (65,0-75,0)	70,0 (62,8-74,2)
Сопутствующие заболевания			
Стабильная стенокардия, %	43,9	46,0	41,7
Инфаркт миокарда, %	68,3	65,1	71,7
Артериальная гипертензия, %	89,4	90,5	88,3
Фибрилляция предсердий, %	22,8	15,9	30,0
Хроническая болезнь почек, %	21,1	15,9	26,7
Сахарный диабет, %	28,4	20,6	36,7
Заболевания органов дыхания, %	7,3	9,5	5,0
Данные лабораторно-инструментальных исследований			
САД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	120,0 (130,0-140,0)	130,0 (130,0-140,0)	120,0 (130,0-140,0)
ДАД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	70,0 (80,0-85,0)	70,0 (80,0-85,0)	70,0 (80,0-81,2)
ХС ЛНП (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	1,7 (2,1-2,6)	1,70 (2,02-2,33)	1,64 (1,95-2,34)
Фармакотерапия			
Бета-блокаторы, %	83,7	77,8	90,0
Блокаторы кальциевых каналов, %	41,5	46,0	36,7
Пролонгированные нитраты, %	4,1	3,2	5,0
Другие антиангинальные ЛП, %	26,8	27,0	26,7
Антиагреганты, %	76,4	76,2	76,7
Оральные антикоагулянты, %	26,8	23,8	30,0
Статины, %	95,1	95,2	95,0
иРААС, %	90,2	92,1	88,3
Комбинированные ЛП, %	7,3	4,8	10,0
Интенсивность гиполипидемической терапии			
Высокая, %	58,1	58,3	57,9
Средняя, %	41,0	40,0	42,1
Низкая, %	0,9	1,7	0
Приверженность фармакотерапии			
Балл по шкале MMAS-8 (Me (Q1-Q3))	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)
Высокая приверженность, %	35,0	33,3	36,7
Средняя приверженность, %	34,2	36,5	31,7
Низкая приверженность, %	30,9	30,2	31,7
Балл по шкале SEAMS (Me (Q1-Q3))	35,0 (33,5-37,0)	35,0 (33,5-37,0)	35,0 (33,8-37,3)
Доля пациентов, набравших 39 баллов по шкале SEAMS, %	20,3	22,2	18,3

Примечание: Me — медиана, (Q1-Q3) — интерквартильный размах, ДАД — диастолическое АД, иРААС — ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ЛП — лекарственные препараты, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale, SEAMS — Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale.

группы вмешательства включались в программу “Фармацевтическая опека”, а пациенты контрольной группы наблюдались в обычных условиях поликлинической практики. По истечении 12-месячного периода наблюдения все участники исследования приглашались на визит 2 с целью повторного сбора данных. Дополнительно фиксировали количество экстренных госпитализаций по причине основного заболевания за период наблюдения.

В качестве инструментов оценки приверженности фармакотерапии использовались валидированные опросники. С помощью 8-вопросной версии шкалы Мориски (MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale)

определялся уровень приверженности (средний балл) в изучаемых группах пациентов, а также степень приверженности: низкая (<6 баллов), средняя (6-7 баллов) или высокая (8 баллов) [10].

Дополнительно применялась шкала оценки “самоэффективности” приверженности лекарствам — SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale). Результаты опроса интерпретировались согласно стандартной методологии, подразумевавшей возможность набора от 13 до 39 баллов (каждый вопрос оценивается от 1 до 3 баллов), где большее значение свидетельствует о лучшей устойчивости респондента потенциальным барьерам, представленным

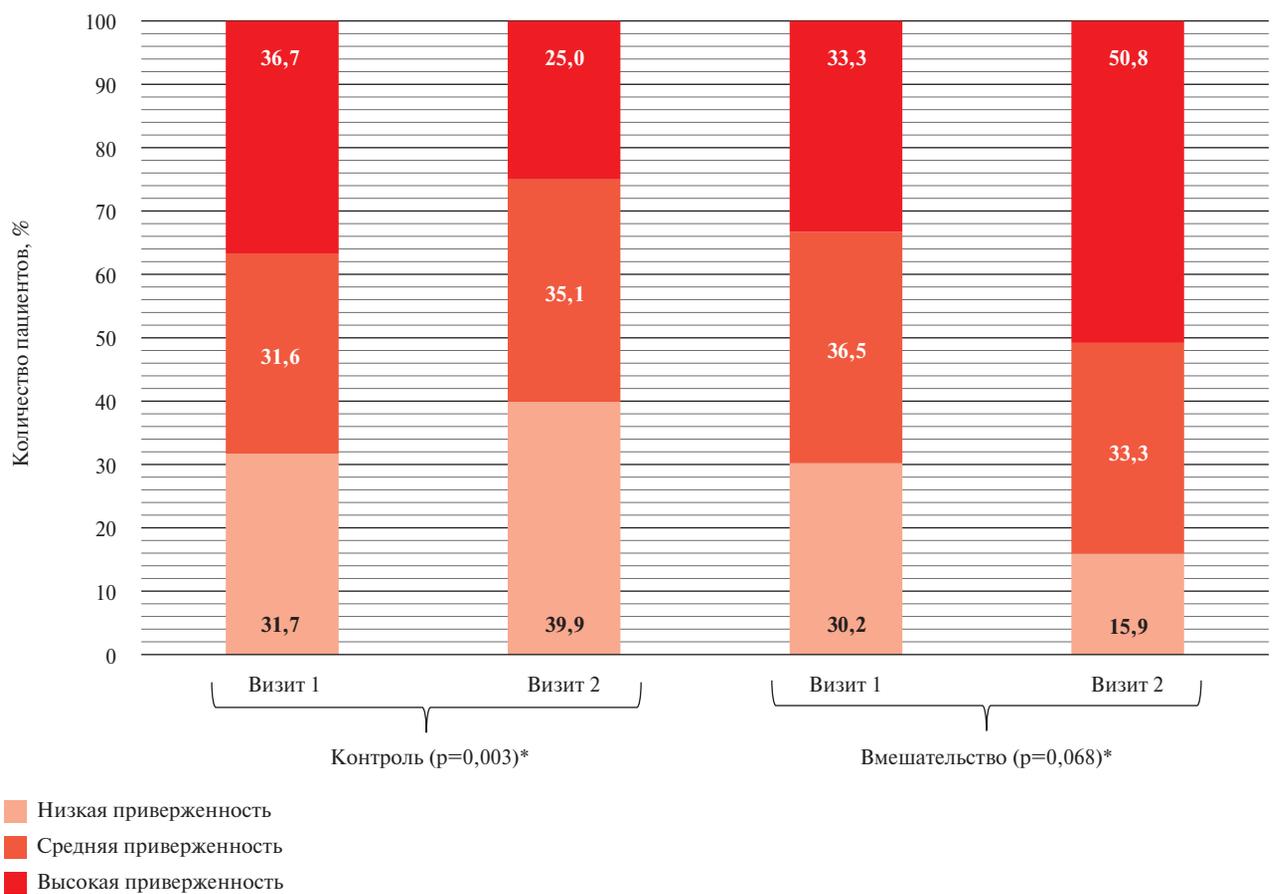


Рис. 1 Динамика приверженности фармакотерапии (шкала MMAS-8) в группах контроля и вмешательства.
Примечание: * — критерий Мак-Немара-Букера.

в виде 13 шаблонных ситуаций из жизни больного, которые могут препятствовать формированию высокой приверженности [11]. Другими словами, общий балл характеризовал степень уверенности пациента, 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 изменится в сторону уменьшения. Кроме того, анализ ответов на отдельные вопросы шкалы SEAMS позволяет определить распространенность отдельных барьеров при приеме лекарства среди пациентов.

Для контроля приверженности амбулаторных больных стабильной ИБС рекомендованной фармакотерапии было применено многокомпонентное вмешательство — программа “Фармацевтическая опека”, состоявшая из следующих процедур: индивидуальная консультация пациента провизором (фармацевтическое консультирование), выдача информационных материалов (“Брошюра пациента”), недельного органайзера для лекарств, и далее — еженедельные SMS-напоминания в течение периода исследования (12 мес.) о необходимости принимать назначенные препараты.

Фармацевтическое консультирование было направлено на информирование пациента относительно препаратов, назначенных врачом-кардиологом по поводу имеющегося у него заболевания, и базировалось на соответствующих рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [12]. Основные разделы устной беседы включали: краткую информацию о действующем эф-

фекте 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”, основными причинами развития заболевания, факторами, которые могут повлиять на качество жизни и прогноз, 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”).

Статистическую обработку данных осуществляли на платформе языка программирования R версии 4.0.3. Количественные параметры описывались медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1-Q3). Качественные параметры описывались абсолютной и относительной (в процентах) частотой принятия каждого из возможных значений. Достоверность различий между группами проверялась с использованием стандартных статистических критериев. При сравнении групп контроля и вмешательства для количественных данных использовался

Таблица 2

Количество пациентов, у которых сохранилась исходная степень приверженности фармакотерапии в течение 12-мес. 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)

Примечание: MMAS-8 — Morisky Medication Adherence Scale.

Таблица 3

Значения АД и ХС ЛНП в группах контроля и вмешательства на визитах 1 и 2

Параметр	Группа контроля		Группа вмешательства	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
САД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	120,0 (130,0-140,0)	120,0 (127,5-136,2)	130,0 (130,0-140,0)	115,0 (130,0-140,0)*
ДАД (Me (Q1-Q3)), мм рт.ст.	70,0 (80,0-81,2)	70,0 (80,0-80,0)	70,0 (80,0-85,0)	70,0 (80,0-80,0)
ХС ЛНП (Me (Q1-Q3)), ммоль/л	1,64 (1,95-2,34)	1,36 (1,72-2,68)	1,70 (2,02-2,33)	1,52 (2,07-2,29)

Примечание: Me — медиана, (Q1-Q3) — интерквартильный размах, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, * — $p=0,049$ по сравнению с визитом 1 (критерий Вилкоксона).

U-критерий Манна-Уитни, для качественных — χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, рассчитывался относительный риск неблагоприятных исходов. Для оценки динамики за период наблюдения отдельных показателей внутри каждой из групп для количественных данных использовался критерий Вилкоксона, для качественных — критерий Мак-Немара. Уровень значимости для всех используемых статистических критериев — $p<0,05$.

Результаты

Согласно установленным критериям отбора, в исследование было включено 126 больных стабильной ИБС, рандомизированных в группы вмешательства ($n=63$) и контроля ($n=63$). Три участника из контрольной группы отзывали свое информированное согласие сразу после рандомизации. Группы пациентов были сопоставимы по данным демографии, анамнеза, лабораторно-инструментальных исследований, фармакотерапии и приверженности на визите 1 (таблица 1).

В первую очередь, была проанализирована динамика приверженности фармакотерапии, измеренная по шкале MMAS-8. В результате повторной оценки на визите 2 (спустя 12 мес.), было установлено, что медиана балла MMAS-8 в группе вмешательства увеличилась до 8 баллов ($p<0,001$; критерий Вилкоксона), а в контрольной группе статистически значимо не изменилась ($p=0,123$; критерий Вилкоксона). 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 vs -0,25 балла.

В ходе оценки динамики степени приверженности фармакотерапии было установлено, что в результате применения многокомпонентного вме-

шательства в соответствующей группе пациентов произошли статистически значимые изменения (рисунок 1). В частности, наблюдался рост доли пациентов с высокой степенью приверженности ($p=0,003$; критерий Мак-Немара) и снижение — с низкой. Более того, на визите 2 доли высоко приверженных пациентов статистически значимо различались между сравниваемыми группами: 25,0 vs 50,8% в группе контроля и вмешательства, соответственно ($p=0,003$; критерий χ^2 Пирсона). В контрольной группе изменения в распределении пациентов по степени приверженности были на уровне тенденции (рисунок 1) и наиболее выражено характеризовались снижением доли высоко приверженных больных ($p=0,023$; критерий Мак-Немара).

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 (таблица 2).

Следующим шагом стал анализ динамики приверженности по результатам шкалы SEAMS. На визите 2 были зафиксированы значимые изменения в оценке устойчивости пациентов к барьерам, способным снижать приверженность фармакотерапии. В группе вмешательства статистически значимо возросла медиана балла SEAMS (Me (Q1-Q3): с 35,0 (33,5-37,0) до 36,0 (34,0-39,0) ($p=0,017$; критерий Вилкоксона), а в группе контроля — снизилась с 35,0 (33,8-37,2) до 34,5 (29,0-37,0) ($p=0,003$; критерий Вилкоксона). 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 vs -2,32 балла.

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

Анализ ответов пациентов на отдельные вопросы шкалы SEAMS на визите 1 позволил получить сопоставимые данные по распространенности барьеров к приверженности в обеих группах и выявил наиболее значимые из них: “развитие побочных эффектов”, “кратность приема >1-го раза/сут.”, “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП”. На визите 2 было выявлено 2-кратное уменьшение числа пациентов группы вмешательства (14 (22,2%) vs 7 (11,1%); $p=0,023$; критерий Мак-Немара), для которых барьер “развитие побочных эффектов” являлся потенциальной причиной несоблюдения рекомендаций врача. В группе контроля данный показатель практически не изменился — 13 (21,7%) vs 14 (23,4%) ($p=1$; критерий Мак-Немара). Количество участников, подверженных таким барьерам, как “кратность приема >1-го раза/сут.” и “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП” существенно увеличилась в группе контроля — с 4 (6,7%) до 14 (23,3%) ($p=0,009$; критерий Мак-Немара) и с 5 (8,3%) до 15 (25,0%) ($p=0,004$; критерий Мак-Немара), соответственно, в то время как среди пациентов, включенных в программу фармацевтической опеки, осталось практически на исходном уровне — 6 (9,6%) vs 7 (11,1%) ($p=1$; критерий Мак-Немара) и 4 (6,4%) vs 5 (8,0%) ($p=1$; критерий Мак-Немара), соответственно.

В качестве заключительного этапа работы в изучаемых группах больных стабильной ИБС была проанализирована динамика ряда параметров, отражающих эффективность фармакологической коррекции ключевых факторов риска ССО. При исходной сопоставимости групп вмешательства и контроля на визите 1 (таблица 1), данные визита 2 продемонстрировали положительную динамику показателей систолического АД (САД) у пациентов, включенных в программу фармацевтической опеки (таблица 3). При этом в отношении ключевого параметра липидного спектра ХС ЛНП изменений зафиксировать не удалось ни в одной из групп.

Анализ рисков экстренной госпитализации по поводу основного заболевания за период наблюдения показал более низкие значения у пациентов, находившихся под фармацевтической опекой, по сравнению с участниками, наблюдавшимися в ус-

ловиях рутинной практики (соответственно 5 vs 17%; относительный риск 0,28; 95% доверительный интервал: 0,08-0,99 ($p=0,041$)).

Обсуждение

В настоящее время проблемы приверженности фармакотерапии, особенно в условиях отечественной амбулаторной практики ведения больных стабильной ИБС, стоят достаточно остро [13, 14]. Решение данных проблем во многом заключается в проведении исследований, направленных на изучение как факторов, оказывающих влияние на способность пациентов следовать назначенному режиму приема ЛП, так и подходов, которые можно применять в рутинной лечебной работе для формирования оптимальной приверженности терапии.

Известно, что золотого стандарта в оценке приверженности больных назначенной фармакотерапии нет, но при этом доступны различные подходы, обладающие своими преимуществами и недостатками. Наиболее универсальным способом оценки приверженности фармакотерапии как в условиях исследовательской, так и реальной клинической практики, является применение различных опросников (шкал) для пациента [15]. Данный метод незатратен, прост в реализации, а объем и тип получаемой информации зачастую ограничены только дизайном опросника. Безусловно, способность больного понимать вопросы и его готовность раскрывать информацию оказывают влияние на точность и достоверность ответов, но анализ гетерогенности результатов оценки приверженности в зависимости от применяемого подхода показал отсутствие статистически значимой разницы при использовании опросников в сравнении с другими методами [7].

В настоящем исследовании в качестве инструмента измерения приверженности фармакотерапии в силу своих преимуществ и был реализован подход, основанный на применении опросников, а именно — шкал MMAS и SEAMS, направленных на оценку степени соблюдения режима приема ЛП и выявления барьеров, способных препятствовать оптимальной приверженности.

Не вызывает сомнений, что в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики специалисты первичного звена должны уделять постоянное и пристальное внимание проблеме приверженности больных стабильной ИБС с выявлением факторов, оказывающих на нее влияние. Проведенное исследование продемонстрировало существенную отрицательную динамику этого явления. На старте исследования в среднем лишь ~35% всех его участников имели высокий уровень приверженности фармакотерапии, который существенно снизился за год наблюдения в контрольной группе. Драматичной можно назвать ситуацию, когда только за 12-мес. период изначально высоко привер-

женные пациенты группы контроля в своем большинстве пополнили ряды низко приверженных фармакотерапии больных стабильной ИБС.

Наиболее часто на первом визите в качестве барьеров на пути следования назначенному лечению пациенты называли “развитие побочных эффектов”, “кратность приема >1-го раза/сут.”, “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП”. Доля больных, не подвергшихся вмешательству и не желающих лечиться из-за опасений по поводу возможного развития побочных эффектов, в течение года осталась практически неизменной. Доля же пациентов, не готовых принимать лекарства >1-го раза/сут., либо нескольких ЛП в день в этой группе за год существенно увеличилась.

Формирование и изменение приверженности пациентов фармакотерапии — это структурно сложное явление из-за наличия ряда независимых факторов, оказывающих на него влияние [16]. Результаты предыдущего нашего исследования также подтвердили данный факт в отношении амбулаторных больных ИБС [14]. Отсутствие лишь одной четкой и явной причины неприверженности закономерно привело к осознанию необходимости применения комплексных подходов для ее коррекции. В качестве оптимальной комбинации было решено объединить подходы 4-х разных стратегий — обучение, консультирование, использование вспомогательных медицинских средств и напоминание в формате текстовых сообщений. По данным уже опубликованных работ данные стратегии успели зарекомендовать себя в зарубежной практике как достаточно эффективные решения проблемы низкой приверженности лечению [17-19].

Таким образом, выбор вмешательства, основанного именно на комбинации подходов, был обусловлен намерением воздействовать на пациентов с различным характером неприверженности. SMS-напоминания о приеме ЛП и органайзер для лекарств (“pillbox”) были направлены на профилактику случаев непреднамеренного отклонения от режима приема ЛП, а очное фармацевтическое консультирование по поводу назначенной фармакотерапии и обучение больного (информирование, инструктирование) с целью повышения уровня знаний о собственном заболевании и правилах приема ЛП, дополненное “брошюрой пациента”, наоборот, имели целью воздействовать на осознанное отсутствие желания принимать назначенную терапию.

Положительное влияние консультаций провизора в качестве вмешательства, направленного на повышение приверженности пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было показано в исследовании Casper EA, et al. [20]. Так, удалось выявить увеличение доли высоко приверженных пациентов в группе вмешательства до 50% (согласно MMAS-8), что сопоставимо с результатами на-

стоящего исследования. Применение программы “Фармацевтическая опека” способствовало увеличению доли больных стабильной ИБС с оптимальной степенью приверженности (согласно MMAS-8) до 51%. В другом исследовании Santo K, et al. успешно применили среди пациентов с ИБС стратегию повышения приверженности, построенную на использовании мобильных приложений, напомиравших о необходимости приема ЛП [21]. В результате удалось повысить средний балл по шкале MMAS-8 с 6,8 до 7,1, а также долю высоко приверженных больных на 9,2%, что уступает выявленной положительной динамике в группе вмешательства настоящего исследования (+0,6 балла и +17,5%, соответственно). При этом полученный эффект был несколько меньше, чем в исследовании “UMPIRE” (прирост 21%), где использовалась стратегия назначения ЛП в виде фиксированных комбинаций [22].

Положительное влияние предложенного комплексного вмешательства на поведение пациентов в отношении приема ЛП также подтверждалось динамикой приверженности согласно оценке по шкале SEAMS, что выражалось в повышении как общей оценки устойчивости, так и по отношению к отдельным барьерам. В частности, информирование пациентов в доступной форме о возможном побочном действии лекарств, методах их выявления и тактике поведения в случае их развития позволило вдвое снизить количество пациентов, совершенно неуверенных в том, что они будут следовать рекомендациям врача в отношении лекарственной терапии, которая может сопровождаться развитием побочных эффектов. Положительный эффект от “вовлечения пациента в лечение” был продемонстрирован и в зарубежных работах [23].

Барьеры “кратность приема >1-го раза/сут.” и “необходимость в ежедневном приеме нескольких ЛП” оказались более “ригидными” в группе вмешательства, т.к. остались практически на исходном уровне. Это послужило поводом задуматься о необходимости более “таргетного” подхода для коррекции этих опасений во время фармацевтического консультирования пациентов. Полученные данные с новых позиций косвенно подтвердили проблему полипрагмазии и неготовность больных принимать большое количество таблеток [24].

Улучшение приверженности фармакотерапии среди больных ИБС в результате применения комплексного вмешательства дает основания ожидать и определенной положительной динамики ряда суррогатных параметров, отражающих эффективность коррекции значимых факторов риска ССО. В исследовании SPREAD (Secondary Prevention of CoRonary Events After Discharge) параллельно с улучшением приверженности в группе вмешательства было продемонстрировано снижение САД — 124,4 vs 128,0 мм рт.ст. (p=0,002) [25].

Аналогичные показатели в группе пациентов, включенных в программу “Фармацевтическая опека”, были на уровне — 129,8 мм рт.ст. на визите 2 vs 134,2 мм рт.ст. на визите 1 ($p=0,049$).

В исследовании UMPIRE (Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events) параллельно с улучшением приверженности в группе вмешательства было зафиксировано снижение САД (-2,6 мм рт.ст.) и уровня ХС ЛНП (-4,2 мг/дл) [22]. Результаты настоящего исследования показали большую положительную динамику по САД (-4,7 мм рт.ст.), но при этом отсутствие достоверных изменений уровня ХС ЛНП при сопоставимости групп контроля и вмешательства по интенсивности назначенной гиполипидемической терапии (таблица 1). Однако следует отметить, что подобные результаты согласовываются с данными ряда зарубежных работ [26, 27]. Далеко не всегда исследователям удается зафиксировать положительное влияние используемого вмешательства на суррогатные показатели, отражающие результативность проводимой фармакотерапии. Отчасти это может быть связано с известным феноменом — “социальная желательность” [28]. Участники исследования могли отвечать на вопросы шкалы приверженности предвзято, в соответствии с тем, что, по их мнению, исследователь хочет услышать. Еще одним возможным объяснением такой ситуации может быть то, что в подобных настоящему исследованиях пациенты контрольной группы в некоторой степени “реагируют” на сам факт участия и, соответственно, прохождения тех или иных опросов, посвященных оценке их приверженности, что побуждает часть из них к некоторым изменениям в поведении по отношению к приему лекарств.

Завершая обсуждение полученных в ходе настоящего исследования результатов, следует отметить, что Wu Q, et al. [29] в своей работе наряду с улучшением приверженности показали значительное снижение частоты основных сердечно-со-

судистых событий среди больных ИБС, подвергнутых вмешательству (специальная программа обучения и консультирования), по сравнению с контрольной группой (8,0 vs 21,3%; $p<0,05$), что в целом согласуется с полученными нами результатами относительно рисков экстренной госпитализации (5 vs 17%).

Среди возможных ограничений проведенного исследования можно отметить тот факт, что многокомпонентное вмешательство применялось на уровне только одного медицинского учреждения. Для подтверждения полученных в настоящей работе результатов представляется целесообразным проведение дальнейших исследований с включением большего количества пациентов, более длительным периодом наблюдения и применением дополнительных методов оценки приверженности.

Заключение

Применение в течение 12 мес. программы “Фармацевтическая опека” среди амбулаторных больных стабильной ИБС позволило не только повысить уровень приверженности фармакотерапии в изучаемой выборке пациентов, но и обеспечить сохранение ее изначально оптимальных значений. Кроме того, комплексное вмешательство способствовало формированию большей уверенности пациентов в способности преодолевать возможные причины отклонения от рекомендованного режима лекарственной терапии. Наряду с улучшением приверженности фармакотерапии в группе больных стабильной ИБС, находившихся под фармацевтической опекой, отмечалось достоверное снижение уровня САД и риска экстренной госпитализации по поводу основного заболевания, в отличие от контрольной группы.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Khatib R, Marshall K, Silcock J, et al. Adherence to coronary artery disease secondary prevention medicines: exploring modifiable barriers. *Open Heart*. 2019;6(2):e000997. doi:10.1136/openhrt-2018-000997.
2. Mathews R, Wang W, Kaltenbach LA, et al. Hospital Variation in Adherence Rates to Secondary Prevention Medications and the Implications on Quality. *Circulation*. 2018;137(20):2128-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029160.
3. Huber CA, Meyer MR, Steffel J, et al. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population. *Clin Ther*. 2019;41(1):107-17. doi:10.1016/j.clinthera.2018.11.012.
4. Loukianov MM, Kozminsky AN, Martsevich SYu, et al. Patients with combination of chronic heart failure, hypertension and history of myocardial infarction: clinical and anamnestic characteristics, administration of ace inhibitors, angiotensin receptor blockers, β -blockers and adherence to the drug therapy (data of outpatient registry RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):207-12. (In Russ.) Лукьянов М. М., Козминский А. Н., Марцевич С. Ю. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):207-12. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212.
5. Indukaeva EV, Makarov SA, Gruzdeva OV, et al. Life quality, psychological state, treatment and prevention adherence evaluation in local polyclinic patients. *Cardiovascular Therapy*

- and Prevention. 2017;16(4):50-5. (In Russ.) Индукаева Е. В., Макаров С. А., Груздева О. В. и др. Оценка качества жизни, психологического статуса, приверженности лечению и профилактики у пациентов территориальной поликлиники. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):50-5. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-50-55.
6. Bochkareva EV, Butina EK, Kim IV, et al. Adherence to antihypertensive medication in Russia: a scoping review of studies on levels, determinants and intervention strategies published between 2000 and 2017. Arch Public Health. 2019;77:43. doi:10.1186/s13690-019-0366-9.
 7. Santo K, Kirkendall S, Laba T-L, et al. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(10):1065-76. doi:10.1177/2047487316638501.
 8. Tarkova AR, Anisimova VD, Grazhdankin IO, et al. Multi-center randomized trial on the impact of "CONFIDENCE" communication program aimed at evaluating therapy adherence of patients with registered myocardial infarction who underwent successful revascularization by stenting or thrombolysis after discharge. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2017;21(1):31-6. (In Russ.) Таркова А. Р., Анисимова В. Д., Гражданкин И. О. и др. Многоцентровое рандомизированное исследование по влиянию программы коммуникаций "Доверие" на приверженность терапии пациентов с зарегистрированным инфарктом миокарда, перенесших успешную реваскуляризацию путем стентирования или тромболитизиса после выписки. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017;21(1):31-6. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-31-36.
 9. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В. и др. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
 10. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens Greenwich Conn. 2008;10(5):348-54. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
 11. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. J Nurs Meas. 2007;15(3):203-19. doi:10.1891/106137407783095757.
 12. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, et al. Guide to good prescribing: a practical manual. 1994 г. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/59001>.
 13. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования ANTEY). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
 14. Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Medication adherence in patients with stable coronary artery disease in primary care. Res Results Pharmacol. 2020;6(2):97-103. doi:10.3897/rpharmacology.6.54130.
 15. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641.
 16. Piña IL, Di Palo KE, Brown MT, et al. Medication adherence: Importance, issues and policy: A policy statement from the American Heart Association. Prog Cardiovasc Dis. 2021;64:111-20. doi:10.1016/j.pcad.2020.08.003.
 17. Ampofo AG, Khan E, Ibitoye MB. Understanding the role of educational interventions on medication adherence in hypertension: A systematic review and meta-analysis. Heart Lung. 2020;49(5):537-47. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.039.
 18. Zhao YY, Dang FP, Zhai TT, et al. The effect of text message reminders on medication adherence among patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(52):e18353. doi:10.1097/MD.00000000000018353.
 19. Zullig LL, Blalock DV, Dougherty S, et al. The new landscape of medication adherence improvement: where population health science meets precision medicine. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1225-30. doi:10.2147/PPA.S165404.
 20. Casper EA, El Wakeel LM, Saleh MA, et al. Management of pharmacotherapy-related problems in acute coronary syndrome: Role of clinical pharmacist in cardiac rehabilitation unit. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;125(1):44-53. doi:10.1111/bcpt.13210.
 21. Santo K, Singleton A, Rogers K, et al. Medication reminder applications to improve adherence in coronary heart disease: a randomised clinical trial. Heart. 2019;105:323-9. doi:10.1136/heartjnl-2018-313479.
 22. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(9):918-29. doi:10.1001/jama.2013.277064.
 23. Ju A, Hanson CS, Banks E, et al. Patient beliefs and attitudes to taking statins: systematic review of qualitative studies. Br J Gen Pract. 2018;68(671):e408-19. doi:10.3399/bjgp18X696365.
 24. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. BMJ. 2021;374:n1493. doi:10.1136/bmj.n1493.
 25. Xavier D, Gupta R, Kamath D, et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(3):244-53. doi:10.1016/S2213-8587(15)00480-5.
 26. Zafeiropoulos S, Farmakis I, Kartas A, et al. Reinforcing adherence to lipid-lowering therapy after an acute coronary syndrome: A pragmatic randomized controlled trial. Atherosclerosis. 2021;323:37-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.013.
 27. Barankay I, Reese PP, Putt ME, et al. Effect of Patient Financial Incentives on Statin Adherence and Lipid Control: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020;3(10):e2019429. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19429.
 28. Poudel N, Kavookjian J, Scalese MJ. Motivational Interviewing as a Strategy to Impact Outcomes in Heart Failure Patients: A Systematic Review. Patient. 2020;13(1):43-55. doi:10.1007/s40271-019-00387-6.
 29. Wu Q, Zhang D, Zhao Q, et al. Effects of transitional health management on adherence and prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction in percutaneous coronary intervention: A cluster randomized controlled trial. PLOS ONE. 2019;14(5):e0217535. doi:10.1371/journal.pone.0217535.