

Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра “ПРОФИЛЬ”)

Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П., Киселева Н. В., Марцевич С. Ю. от имени рабочей группы регистра “ПРОФИЛЬ”[#]

ФГБУ “Национальный медицинский научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их факторами риска в рамках амбулаторного проспективного регистра “ПРОФИЛЬ”.

Материал и методы. Был использован метод регистра, дополненный анкетированием по двум оригинальным опросникам, оценивающим ряд показателей безопасности фармакотерапии и приверженности ей, а также применяли 8-вопросный тест Мориски-Грина (MMAS-8) для оценки общей приверженности. Анкетирование проводили в период с 1 сентября 2017 г. по 31 мая 2018 г. Из 177 пациентов заполнили анкеты 167 человек, к анализу были пригодны 162 анкеты, которые заполнили 80 женщин и 82 мужчины. Средний возраст пациентов составил $67,2 \pm 11,1$ лет. На все вопросы теста Мориски-Грина ответили 130 человек.

Результаты. У 46 (28,4%) пациентов из 162 отмечались различные нежелательные явления (НЯ) фармакотерапии в анамнезе, половина (54,3%) больных отрицали наличие НЯ, остальные затруднились ответить на этот вопрос. По данным оригинальной анкеты практически всем больным ($n=158$, 97,5%) были даны врачебные рекомендации (ВР) по приему лекарственных препаратов. 145 (91,7%) человек из 158 сообщили, что принимают назначенные препараты, но строго придерживались ВР только 117 пациентов, 13 человек лекарства не принимали. По результатам MMAS-8 77 (59,2%) человек оказались не привержены ВР, а 53 пациента — абсолютно привержены им. Регулярное посещение лечащего врача и информирование пациента врачом, в т.ч. по поводу НЯ лекарственных препаратов, значительно повышали общую приверженность ВР ($p<0,05$) (по результатам MMAS-8). Значимой связи между количеством принимаемых препаратов и НЯ лекарственной терапии выявлено не было. Пациенты, у которых в анамнезе отсутствовали НЯ фармакотерапии, редко испытывали затруднения в соблюдении режима приема препаратов (всего в 13% случаев), среди пациентов с зарегистрированными НЯ

таких было в 2 раза больше (27,5%) ($p=0,044$). У пациентов, склонных самостоятельно менять дозировку препарата или отменять его, значительно чаще наблюдались НЯ фармакотерапии ($p<0,0001$). Отсутствие НЯ у больного пятикратно увеличивает шансы, что он будет привержен рекомендованному лекарственному лечению — отношение шансов = 5,2, 95% доверительный интервал 1,2; 22,9 ($p=0,028$).

Заключение. Тесная взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственной терапии и приверженности ей, подтвержденные результатами выполненного исследования, определяют наиболее перспективные направления: оптимизация отношений “врач-пациент”, повышение информированности больных, рациональное использование лекарственных препаратов и т.д., в расторжении “порочного круга” выявленных взаимосвязей. Отсутствие надежных методов получения достоверной и полной информации о показателях безопасности и приверженности фармакотерапии в реальной клинической практике является важным фактором, препятствующим решению проблемы.

Ключевые слова: лекарственная терапия, безопасность, нежелательные явления, приверженность к лечению.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-72-78>

Поступила 28/09-2018

Принята к публикации 03/10-2018

[#]Рабочая группа регистра “ПРОФИЛЬ”: Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Загребельный А. В., Комкова Н. А., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Толпыгина С. Н.

The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry “PROFILE”)

Lukina Yu. V., Dmitrieva N. A., Kutishenko N. P., Kiseleva N. V., Martsevich S. Yu. on behalf of the workgroup of the “PROFILE” registry. National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Aim. To study the relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with chronic cardiovascular diseases (CVD) and their risk factors in the framework of outpatient prospective register “PROFIL”.

Material and methods. The register method, enriched by two original questionnaires evaluating some safety pharmacotherapy guides and compliance, was used. We also practiced 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) to assess overall compliance. The survey was

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 146-14-58

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8119-9645, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Киселева Н. В. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-5435-6350, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

undertook from September 1, 2017 to May 31, 2018. All together 167 of 177 people completed the questionnaires, 162 questionnaires of 80 women and 82 men were analyzed. The mean age of patients was $67,2 \pm 1,1$ years. One hundred thirty participants answered all the questions of MMAS-8.

Results. We determined that 46 (28,4%) of 162 patients had various adverse events (AE) of pharmacotherapy in history, half of patients (54,3) denied the presence of AE, other participants find difficult to answer this question. According to the data of original questionnaire, almost all patients ($n=158$, 97,5%) were given medical recommendations for taking medications. Also 145 (91,7%) of 158 patients noted that they were taking the prescribed drugs, but only 117 patients follow blindly recommendations, 13 people did not take drugs. According to the results of MMAS-8, 77 (59,2%) people did not follow recommendations, and 53 patients fully followed them. Regular visits to the attending physician and informing the patient by the doctor, including about AE, significantly increased overall compliance ($p<0,05$). No significant relationship was found between the number of drugs taken and AE. Patients who had no previous AE, rarely did not follow recommendations (13%), among patients with registered AE there were more cases of low compliance (27,5%, ($p=0,044$)). In patients who changed the dosage of medication on their own or cancel it, AE were observed more frequently

($p<0,0001$). The absence of AE in a patient fivefold increases the chances that he will follow recommendations — odds ratio: 5,2, 95% confidence interval: 1,2; 22,9 ($p=0,028$).

Conclusion. Robust relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance, confirmed by the results of the study, determine advanced directions: optimizing the doctor-patient relationship, increasing patient awareness, rational drug use and etc. The lack of ways for obtaining of reliable and complete information about safety indicators and compliance in clinical practice is an important factor preventing the solution of the problem.

Key words: drug therapy, safety, adverse events, compliance.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):72–78
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-72-78>

Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Dmitrieva N.A. ORCID: 0000-0001-8119-9645, Kutishenko N.P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Kiseleva N.V. ORCID: 0000-0001-5435-6350, Martsevich S. Yu. ORCID:0000-0002-7717-4362.

АГ — артериальная гипертензия, ВР — врачебные рекомендации, НИЦ — научно-исследовательский центр, НЯ — нежелательные явления, "ПРОФИЛЬ" — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, ПФ — проблемы, связанные с фармакотерапией, ПЗ — побочные эффекты, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, CDER — the Center for the Drug Evaluation and Research (Центр по оценке и исследованию лекарственных препаратов), DPR — Drug-related problems (проблемы, связанные с лекарственными препаратами), FDA — Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами), MMAS-8 — 8-item Morisky medication adherence scale (8-вопросный тест Мориски-Грина), PCNE — the Pharmaceutical Care Network Europe (Европейская сеть фармацевтической помощи).

Введение

Лекарственная терапия занимает одно из главенствующих мест среди известных методов лечения, применяемых в современной медицине. Институтом Медицины Национальной Академии Наук США, однако, подчеркивается, что потенциал фармакотерапии велик не только в пользу человеку, но и в не меньшей опасности нанесения вреда здоровью человека [1]. Справедливость этого вывода подтверждается результатами ряда американских исследований, а также сведениями, опубликованными на сайте FDA (Food and Drug Administration), США. Согласно этим данным лекарственные осложнения занимают ведущие позиции (по разным источникам — с третьей по шестую) среди причин общей смертности взрослого населения США и наносят серьезный ущерб экономике страны, ежегодно увеличивая затраты здравоохранения на >150 млрд долларов [2, 3]. В Центре FDA по оценке и исследованию лекарственных препаратов CDER (the Center for the Drug Evaluation and Research) была создана специальная программа, ключевыми приоритетами которой являются изучение безопасности фармакотерапии, оценка риска, связанного с безопасностью лекарственных средств [4].

Работа в этом направлении началась еще в 70-80 годах двадцатого столетия, когда американскими фармацевтами [5, 6] были сформулированы основные проблемы, связанные с фармакотерапией (ПФ) — DPR (Drug-related problems). В 1994г в Европе была создана Сеть фармацевтической помощи PCNE (The Pharmaceutical Care Network Europe), которая в 2004г

по законодательству Нидерландов стала Ассоциацией. Этой организацией была предложена классификация ПФ (последнее обновление в 2017г — версия v 8.02) [7], согласно которой основными проблемами, связанными с лекарственными препаратами, являются:

- неправильное назначение препарата (т.е. при наличии противопоказаний или отсутствии у пациента показаний к его приему);
- неоправданное назначение препаратов в очень низких дозах;
- передозировка препарата;
- наличие у больного нежелательных явлений (НЯ) при приеме лекарственного препарата;
- проблемы, связанные с приверженностью пациента лечению;
- не назначение нужного препарата при наличии показаний и веского основания для его использования;
- “избыточное” назначение “лишних” (не-нужных) препаратов, что нередко приводит к полипрагмазии.

Таким образом, ряд параметров безопасности терапии (наличие НЯ) и показатели приверженности лечению являются значимыми составляющими ПФ. Предположения о наличии взаимосвязи между этими аспектами высказывались давно, однако этот вопрос остается до конца не изученным, а его исследование в условиях реальной клинической практики представляется важной и актуальной задачей [8].

Наблюдательные исследования, в т.ч. и регистры, в связи с приближенностью условий их проведения

к реальной клинической практике, имеют целый ряд преимуществ перед рандомизированными, контролируемыми исследованиями — эталоном медицины, основанной на доказательствах, в т.ч. в получении информации о безопасности фармакотерапии и приверженности лечению [9].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязи и взаимовлияния аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их факторами риска (ФР) в рамках амбулаторного проспективного регистра “ПРОФИЛЬ” — регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра (НИЦ).

Материал и методы

В амбулаторном регистре “ПРОФИЛЬ” проводится сбор данных пациентов с хроническими ССЗ и ФР этих заболеваний. Согласно методологии организации регистров, включение пациентов в регистр “ПРОФИЛЬ” проводится последовательно с 2011г по мере обращения больных в указанное специализированное кардиологическое подразделение НИЦ [10].

В рамках регистра проводится сбор сведений о пациентах при их первичном и повторных обращениях к лечащим врачам в соответствии со специально разработанной картой регистра. Для оценки параметров безопасности лекарственной терапии и приверженности пациентов ей в карту регистра был введен ряд пунктов, заполняемых лечащим врачом, которые отражают данные анамнеза о наличии у пациента НЯ фармакотерапии и общие вопросы о выполнении больным врачебных рекомендаций (ВР) в отношении лекарственных препаратов.

В настоящем исследовании метод регистра был дополнен анкетированием пациентов. Были разработаны две анкеты:

- по оценке информированности больных о побочных эффектах (ПЭ) принимаемых лекарственных препаратов, особенностях ознакомления пациентов с инструкцией к этим препаратам, сбору сведений о зарегистрированных НЯ лекарственной терапии;

- анкета по приверженности, которая включала в себя две части:

- оригинальную, содержащую вопросы по оценке потенциальной и фактической приверженности пациентов выполнению ВР, касающихся лекарственной терапии и немедикаментозного лечения, и основных причин неприверженности;

- валидизированный 8-вопросный тест Мориски-Грина MMAS-8 (8-item Morisky medication adherence scale), позволяющий диагностировать общую приверженность пациентов фармакотерапии: особенности поведенческих реакций в отношении приема лекарственных препаратов [11]. По сравнению с 4-вопросной версией опросника MMAS-8 обладает более высокими показателями специфичности и чувствительности. Ответы на вопросы теста оцениваются 0 или 1 баллом, где 1 балл соответствует варианту, свидетельствующему о приверженности лечению, а 0 баллов — о неприверженности. Сумма баллов, равная 8, соответствует высокой (полной) приверженности лечению, 6-7 баллов —

частичной неприверженности и ≤ 5 баллов — неприверженности лечению. Две последних группы иногда объединяют в одну — не приверженных терапии пациентов [11].

Анкетирование проводили в период с 01.09.2017г по 31.05.2018г пациентам регистра “ПРОФИЛЬ”, пришедшим за это время к лечащим врачам в НИЦ. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

Для статистической обработки полученных результатов применяли пакет статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описательная статистика для количественных переменных представлена в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (при нормальном распределении); в виде медианы и межквартильного размаха (25%; 75%) — при распределении, отличном от нормального; для качественных переменных — в виде долей (в процентах). Анализ полученных результатов проводили с помощью критериев Манна-Уитни, χ^2 , z-критерия для оценки различий пропорций, построения уравнения логистической регрессии. Критерием отклонения нулевой гипотезы считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Общие данные. За период с 01.09.2017г по 31.05.2018г кардиологическое подразделение НИЦ амбулаторно посетили 177 больных, включенных в регистр “ПРОФИЛЬ”, которым были розданы анкеты. Заполнили анкеты 167 человек, 10 человек отказались от участия в анкетировании по разным причинам, ведущей из которых было недостаточно времени. К анализу было пригодно содержание 162 анкет, заполненных 80 (49,6%) женщинами и 82 (50,4%) мужчинами.

Гендерно-возрастные, антропометрические и клинические показатели больных на момент проведения анкетирования представлены в таблице 1.

При оценке ФР ССЗ были получены следующие результаты: свою физическую активность оценивают как низкую 28,4% участников исследования — 30,0% женщин и 26,8% мужчин, сведения об отягощенном по ССЗ семейном анамнезе имели 19,1% больных — 15,0% женщин и 23,2% мужчин. Курили 9 (11,2%) женщин и 23 (28,2%) мужчины — различия были статистически значимыми ($p=0,001$). 50 (66,7%) женщин алкоголь не употребляли, среди мужчин таких было 30 (37,5%) человек ($p=0,001$), 3 (3,8%) мужчин злоупотребляли алкоголем.

Наличие ССЗ и сахарного диабета 2 типа (СД-2) у пациентов исследования представлены на рисунке 1.

При оценке коморбидности было отмечено, что 59 (36,4%) человек имели 0-1 из указанных на рисунке 1 нозологий (позиции “инфаркт миокарда” и “ишемическая болезнь сердца” были объединены); 75 (46,3%) — 2-3, 28 (17,3%) человек >4 нозологий.

Оценка безопасности фармакотерапии. Согласно результатам анкетирования по безопасности фармакотерапии 145 (89,5%) человек из 162 сообщили, что осведомлены о возможности развития ПЭ лекарственных препаратов, 125 (77,2%) пациентов получили эту информацию от лечащего врача, 107 (66,0%) участни-

Таблица 1

Основные характеристики пациентов ($M \pm \sigma$ или $Me (25\%; 75\%)$)

Характеристики пациентов	Общие, n=162	Мужчины, n=82	Женщины, n=80
Возраст, лет	67,2 $\pm$ 11,1	66,0 $\pm$ 11,4	68,3 $\pm$ 10,7
ИМТ, кг/м ²	28,8 (26,0; 31,8)	28,4 (26,1; 31,5)	29,2 (25,6; 32,4)
ОТ, см	Н.п.	99,6 $\pm$ 12,9	98,7 $\pm$ 14,7
САД, мм рт.ст.	131 (120; 142)	130 (120; 145)	138 (124; 140)
ДАД, мм рт.ст.	80 (76; 90)	80 (76; 90)	80 (76; 90)
ЧСС, уд./мин	70 (64; 80)	70 (62; 78)	69 (62; 77)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm \sigma$ или в виде $Me (25\%; 75\%)$ в зависимости от нормальности распределения, М — среднее значение, Ме — медиана, σ — среднеквадратичное отклонение, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

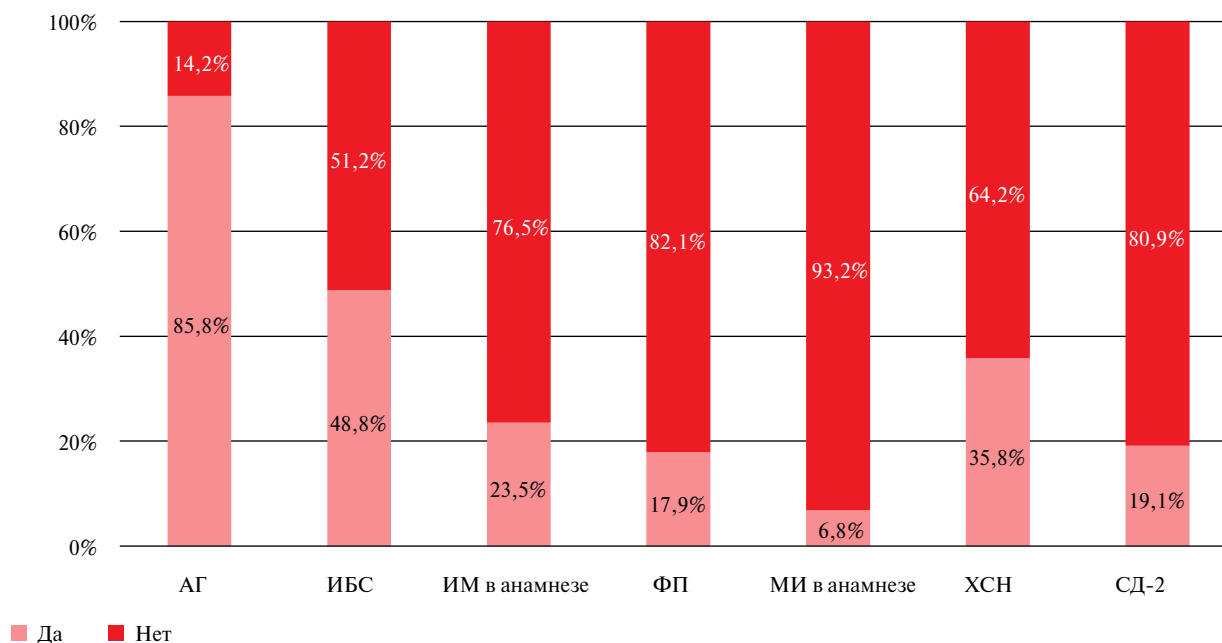


Рис. 1 Наличие ССЗ и СД-2 у пациентов исследования.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда в анамнезе, ФП — фибрилляция предсердий, МИ — мозговой инсульт в анамнезе, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ков отметили, что всегда знакомятся с инструкцией к назначенному лекарственному средству. При возникновении вопросов в отношении ПЭ лекарственных препаратов большинство пациентов — 101 (62,4%) из 162, тем не менее, доверяют назначению лечащего врача, и принимают рекомендованный препарат, 48 (29,6%) человек еще раз согласовывают прием препарата с врачом, 4 (2,5%) больных самостоятельно уменьшают рекомендованную дозу, а 9 (5,5%) — прекращают или не начинают прием лекарственного средства.

У 46 (28,4%) пациентов из 162 отмечены различные НЯ фармакотерапии в анамнезе, половина (54,3%) больных отрицали наличие НЯ, остальные затруднились ответить на этот вопрос. Следует подчеркнуть, что из 46 пациентов с НЯ врач назначал лекарственное лечение только 37, а остальные принимали лекарственные препараты по собственному решению, по совету родственников и знакомых или согласно информации, полученной из СМИ (телевидение, Интернет).

В регистрационных картах регистра “ПРОФИЛЬ” лечащими врачами было отмечено наличие НЯ в анамнезе у 54 участвующих в настоящем исследовании пациентов. У 16 больных были зарегистрированы НЯ при повторных визитах: у 11 пациентов — впервые возникшие, и у 5 больных, уже имевших сведения о НЯ лекарственных препаратов. Таким образом, по данным регистрационных карт НЯ имели место у 65 человек, принявших участие в исследовании. При сопоставлении этих анкет и карт пациентов было выявлено, что у 8 больных, отметивших у себя НЯ лекарственных препаратов, в картах таких сведений не содержалось, а у 26 пациентов, не сообщавших в анкетах о наличии каких-либо НЯ фармакотерапии, они были зарегистрированы лечащими врачами в картах регистра.

Значимые различия по частоте НЯ были выявлены в группах пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и без нее: у больных с диагностированной АГ значительно чаще регистрировались НЯ ($p=0,025$). При этом с повышением степени АГ увеличивалась и частота НЯ,



Рис. 2 Общая приверженность пациентов по результатам теста Мориски-Грина.

которые отмечались у каждого пятого (21,7%) пациента с АГ 1 степени и у каждого второго (52,4%) больного АГ 3 степени ($p=0,031$). Значимого влияния наличие других ФР или ССЗ на наличие НЯ выявлено не было.

Оценка приверженности лечению. Согласно оригинальной анкете практически всем больным ($n=158$; 97,5%) были даны ВР по приему лекарственных препаратов, из них: 145 (91,7%) сообщили, что принимают назначенные препараты, остальные 13 человек лекарства не принимали. Тем не менее, только 117 (74,0%) человек из тех, кому было рекомендовано лекарственное лечение, строго придерживались ВР, остальные, так или иначе, нарушали их. Аналогичные результаты были получены из регистрационных карт регистра, где пункт о регулярности приема лекарственных препаратов был заполнен следующим образом: 119 пациентов были привержены приему лекарственных препаратов, 33 человека нарушали регулярность приема, 10 — не принимали препараты.

Потенциальную готовность принимать назначенные лекарственные препараты высказали большинство пациентов — 156 (97,5%) из 160 ответивших на данный вопрос анкеты. Выполнять нелекарственные рекомендации: рациональное питание, уровень физической активности, отказ от курения и т.д., были готовы только 126 (79,2%) из 159 ответивших.

Ведущей причиной неприверженности больных ВР по приему лекарственных препаратов были НЯ фармакотерапии, послужившие причиной прекращения лечения у более (52,5%) половины больных. Приблизительно у каждого седьмого пациента главной причиной неприверженности были либо полипрагматизация и сложная схема лечения, либо общее нежелание

больного принимать препараты (по 14%), в 7% случаев пациенты прекращали прием лекарственных препаратов в связи с улучшением самочувствия.

На все вопросы теста Мориски-Грина ответили 130 человек. По результатам этого опросника абсолютно приверженными лечению оказались 53 (40,8%) пациента, частично не приверженными — 48 (36,9%) больных, полностью не приверженными — 29 (22,3%) человек (рисунок 2).

Для дальнейшего анализа использована как предложенная авторами теста 3-степенная градация приверженности, так и дихотомическая версия с объединением частично не приверженных и полностью не приверженных пациентов в одну категорию — не приверженных лечению больных по аналогии с 4-вопросной версией теста Мориски-Грина [11]. Согласно последней (дихотомической) шкале 77 (59,2%) человек оказались не привержены ВР, а 53 (40,8%) пациента — абсолютно привержены им.

Детальная оценка ответов на вопросы теста Мориски-Грина выявила признаки непреднамеренной неприверженности, преимущественно по причине забывчивости, у 60 (39,5%) пациентов из 152 ответивших на соответствующий вопрос теста. Склонны к самостоятельной отмене или изменению рекомендованной дозы препарата при ухудшении или улучшении самочувствия 38 (23,5%) из 150 ответивших и 35 (23,6%) из 148 человек, соответственно. По результатам оригинального опросника намеренно не приверженными оказались лишь 8 человек, у которых не было желания принимать лекарственные препараты в принципе.

Среди факторов, значимо влияющих на приверженность лечению, оказался фактор отягощенной наследственности по ССЗ: пациенты с неотягощенной наследственностью значимо чаще были не привержены выполнению ВР по приему лекарственных препаратов ($p=0,019$). Значимая связь между отягощенной наследственностью и количеством нозологий в диагнозе пациента отсутствовала ($p>0,05$).

При анализе сведений из оригинальных анкет и регистрационных карт, касающихся отношений “врач-пациент”, было показано, что пациенты, регулярно посещающие врачей (не реже 1 раза в 1-2 года), оказались более приверженными ВР, чем те, кто бывает на визите у врача реже, чем 1 раз в 2 года ($p=0,014$). Также была выявлена взаимосвязь факторов информирования пациента врачом о возможных НЯ лекарственной терапии и приверженности ей: каждый пятый (21,1%) пациент, не проинформированный врачом, оказывался не приверженным лечению; среди больных, которым лечащий врач предоставил указанную информацию, не приверженных было <6% ($p=0,045$).

Значимой связи между количеством принимаемых препаратов и НЯ, а также между количеством препаратов и приверженностью лечению выявлено не было,

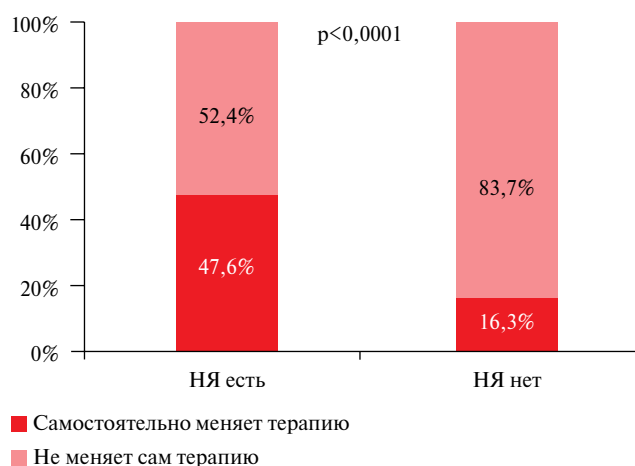


Рис. 3 Влияние самостоятельного изменения терапии пациентом на НЯ лекарственного лечения.

тем не менее, была обнаружена тенденция к возрастающей вероятности наличия НЯ и, несколько неожиданная, тенденция повышения приверженности при увеличении количества принимаемых препаратов.

Исследование взаимосвязи аспектов безопасности и приверженности терапии. При исследовании взаимосвязи параметров приверженности и безопасности лекарственного лечения было обнаружено, что у пациентов, склонных самостоятельно менять дозировку препарата или отменять его, значимо чаще наблюдались НЯ фармакотерапии (рисунок 3).

Тем не менее, пациенты, у которых в анамнезе не было НЯ фармакотерапии, редко испытывали затруднения в соблюдении режима приема препаратов (всего в 13% случаев), среди пациентов с зарегистрированными НЯ таких было в 2 раза больше (27,5%) ($p=0,044$).

При оценке с помощью критерия χ^2 была выявлена значимая связь между показателями наличия НЯ и общей приверженностью (по результатам теста Мориски-Грина) (рисунок 4).

Отсутствие НЯ у больного пятикратно увеличивает шансы, что он будет привержен рекомендованному лекарственному лечению — отношение шансов = 5,2, 95% доверительный интервал 1,2; 22,9 ($p=0,028$).

Обсуждение

Достижение поставленной в работе цели было сопряжено с рядом трудностей.

Получение сведений о НЯ лекарственной терапии на пострегистрационном этапе достаточно сложно, что связано, главным образом, с недостаточным сбором информации о безопасности фармакотерапии и репортированием НЯ практическими врачами [10, 12].

В рамках регистра ПРОФИЛЬ такая задача решалась путем получения информации о НЯ из карт регистра, в которых собирались как анамнестические сведения о наличии у пациента НЯ, так и (в рамках проспективной части регистра) новые данные о зарегистрированных НЯ фармакотерапии; а также по результатам

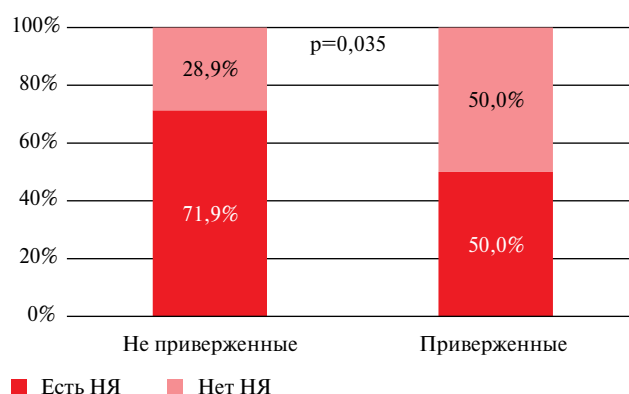


Рис. 4 Взаимосвязь между наличием НЯ и приверженностью лечению.

анкетирования больных обо всех НЯ, когда-либо отмечавшихся у пациентов при приеме лекарственных препаратов. Несмотря на небольшое несогласование данных, можно сделать вывод, что, хотя сбор данных о НЯ врачами является более полным и, скорее всего, объективным, тем не менее, получение сведений о НЯ непосредственно от пациентов, самостоятельно заполнявших анкеты, позволяет дополнить информацию о безопасности лекарственной терапии. Кроме того, в регистре “ПРОФИЛЬ” наблюдение пациентов ведется высококвалифицированными специалистами-кардиологами, и регистрация НЯ проводится в большем числе случаев, чем в практическом здравоохранении, где с репортированием НЯ и их оценкой ситуация намного хуже.

Для оценки приверженности лечению до настоящего времени не существует абсолютно надежного метода. В представленном исследовании с помощью оригинальной анкеты, 8-вопросного теста Мориски-Грина и врачебного опроса с последующим заполнением регистрационной карты пациента оценивали потенциальную, фактическую и общую приверженности терапии. Результаты преимущественно согласуются друг с другом, хотя и не повторяются полностью.

В настоящей работе не проводился детальный анализ типов, тяжести нежелательных лекарственных реакций препаратов, спровоцировавших развитие НЯ, которые будут описаны в будущих публикациях.

Полученные в исследовании результаты выявили взаимосвязь и взаимовлияние показателей безопасности фармакотерапии и приверженности пациентов приему лекарственных препаратов: отсутствие у больных НЯ в анамнезе пятикратно увеличивает вероятность их хорошей приверженности ВР, касающимся фармакотерапии; более половины больных называют главной причиной неприверженности — НЯ лекарственной терапии. Помимо этого, у неприверженных и склонных к самостоятельному изменению и отмене лечения пациентов значимо чаще отмечались НЯ фармакотерапии в анамнезе. Это согласуется с результатами других исследований, подтверждающих взаимосвязь изучаемых аспектов [8, 13].

По данным литературы одной из ведущих причин взаимосвязи между показателями безопасности и приверженности фармакотерапии является полипрагмазия, особенно часто наблюдаемая у пожилых лиц с высокой коморбидностью [14]. Полипрагмазия повышает вероятность неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и, соответственно, НЯ лекарственной терапии, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на приверженности лечению [14, 15].

В представленной работе не было обнаружено взаимосвязи между числом принимаемых препаратов и НЯ. В отношении приверженности, наоборот, была выявлена тенденция к улучшению ее параметров с увеличением количества лекарственных препаратов. Возможно, это объясняется отмеченной в предыдущих публикациях положительной взаимосвязью между тяжестью клинического течения болезни (как правило, требующего большего числа препаратов) и приверженностью пациента лечению [16, 17].

Результаты выполненного исследования еще раз подтвердили особо важную роль взаимоотношений “врач-пациент” при лекарственном лечении хронических неинфекционных заболеваний: пациенты, регулярно посещающие лечащих врачей, получающие от них полную информацию о назначаемом лечении, его возможных пользе и рисках, в дальнейшем демонстрируют хорошую приверженность ВР, мало

зависящую или не зависящую от количества назначаемых препаратов и даже НЯ фармакотерапии. Это подчеркивает, что работа по повышению значимых аспектов ПСФ — безопасности и приверженности фармакотерапии, в этом направлении (отношения “врач-пациент”) имеет наилучшие перспективы.

Заключение

Тесная взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственной терапии и приверженности ей, подтвержденные результатами выполненного исследования, безусловно, определяют наиболее перспективные направления: оптимизация отношений “врач-пациент”, повышение информированности больных, рациональное использование лекарственных препаратов и т.д., в расторжении “порочного круга” обнаруженных взаимосвязей. Немаловажным препятствующим фактором исследуемой проблемы в настоящее время является отсутствие надежных методов получения достоверной и полной информации о показателях безопасности и приверженности фармакотерапии в реальной клинической практике.

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

Литература/References

1. Informing the future: Critical issues in health. The Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Fourth Edition. The National Academies Press. 120 pp. Available at <http://www.nap.edu/catalog/12014.html>.
2. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, et al. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):808-17. doi:10.1111/bcp.12600.
3. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139. doi:10.1136/bmj.i2139.
4. CDER Drug safety priorities 2017. Available at <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM605229.pdf>.
5. Mikeal RL, Brown TR, Lazarus HL, Vinson MC. Quality of pharmaceutical care in hospitals. *Am J Hosp Pharm*. 1975; 32(6):567-74. ISSN 0002-9289. PMID 1155467.
6. Brodie DC, Parish PA, Poston JW. Societal needs for drugs and drug-related services. *Am J Pharm Educ*. 1980;44(3):276-8. ISSN 0002-9459. PMID 10317016.
7. The PCNE Classification for Drug related problems V 8.02. 2003-2017 Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. Available at https://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf.
8. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Sep;13 Suppl 1:S41-55. doi:10.1517/14740338.2014.947260.
9. Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginzburg ML. Using Registers to Study Effectiveness and Safety of Drugs. *The Clinician*. 2012;6(3-4):4-9. (In Russ.) Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист*. 2012;6(3-4):4-9. doi:10.17650/1818-8338-2012-3-4-4-9.
10. Lukina YV, Dmitrieva NA, Zakharova AV, et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):306-13. (In Russ.) Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и др. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):306-13 doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313.
11. Tan X, Patel I, Chang J, et al. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Inov Pharm*. 2014;5(3):Article 165. <http://pubs.lib.umn.edu/innovations/vol5/iss3/5>.
12. Lepakhin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods of identification and registration of adverse drug reactions during their widespread use. *Trudnyi Patsient*. 2008;9:42-6. (In Russ.) Лепяхин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. *Трудный Пациент*. 2008;9:42-6.
13. Berhe DF, Taxis K, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication — a study in ambulatory patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2107-17. doi:10.1111/bcp.13312.
14. Furniss L. Use of medicines in nursing homes for older people. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2002;8:198-204. doi:10.1192/apt.8.3.198.
15. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-64. doi:10.1007/s00228-010-0866-6.
16. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it in patients with stable ischemic heart disease during therapy with nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(6):776-86. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(6):776-86. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786.
17. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Treatment adherence and quality of life of patients with stable ischemic heart disease in treatment with nicorandil: interrelation and interaction (according to the results of the observational study NIKEA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):408-17. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(3):408-17. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-3-408-417.