

Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ)

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Юлия Владимировна Лукина^{1*},
Наталья Петровна Кутишенко¹, Надежда Анатольевна Дмитриева¹,
Светлана Владимировна Благодатских¹, Ольга Викторовна Лерман¹,
Татьяна Александровна Гомова², Сергей Ильич Дроздецкий³,
Виталий Викентьевич Скибицкий⁴, Евгений Анатольевич Кудряшов⁴,
Никита Филиппович Пучиньян⁵

от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

² Тульская областная клиническая больница
Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

³ Приволжский исследовательский медицинский университет
Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, 10

⁴ Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

⁵ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Рабочая группа наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ. **Краснодар:** Скибицкий А.В.;
Москва: Воронина В.П., Зеленова Т.И., Сладкова Т.А.; **Нижний Новгород:** Пацельт Е.А., Храмушев Н.Ю.;
Саратов: Алексеева В.В., Лазарева Е.В.; **Тула:** Алексеева А.И., Барабанова Т.Ю., Зотова А.С.,
Коломейцева Т.М., Приходько Т.Н.

Цель. Изучить в условиях рутинной клинической практики приверженность к терапии воспроизведенными препаратами статинов, назначаемых пациентам с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), возможное влияние образовательного тренинга врачей на соблюдение клинических рекомендаций (КР) и изменение приверженности пациентов к лечению.

Материал и методы. Исследование было проспективным, с проведением образовательного тренинга для врачей по основным положениям действующих КР до начала программы; включало 3 визита в течение 12 нед: визит включения (В0), визиты через 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3). Всем пациентам был рекомендован прием воспроизведенного аторвастатина или розувастатина. Для оценки приверженности применялись врачебный опрос (все визиты), оригинальная анкета по оценке потенциальной и фактической приверженности к приему статинов, причин неприверженности, и 8-вопросный тест Мориски-Грина (МГ) (визиты В0 и В3) для определения общей приверженности к лекарственному лечению. Приверженными считались больные, начавшие прием препарата согласно врачебным рекомендациям (ВР) и продолжавшими его в течение исследования; частично неприверженными – начавшие, но прекратившие прием препарата в течение 12 нед; неприверженными – отказавшиеся от приема рекомендованного статина. Оценивались назначаемые дозировки статинов и врачебная тактика в титрации доз, а также достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Результаты. Из 298 человек, имеющих показания к приему статинов, в начале исследования 112 (37,5%) эти препараты не принимали. Согласно данным врачебного опроса во время В0 286 (96%) пациентов были потенциально привержены к выполнению ВР; во время В3 262 (88%) пациента оказались приверженными лечению статинами, 34 человека – частично, 1 – не привержен, 1 – выбыл сразу после В0. По оригинальному опроснику потенциальная приверженность была оценена у 281 пациента: 244 (86,8%) были потенциально привержены, 37 (13,2%) – частично не привержены. Во время В3 из 294 заполнивших анкету приверженными оказались 260 (88,5%) пациентов, 26 (8,8%) – частично не привержены; 8 (2,7%) – не привержены. Опросники Мориски-Грина заполнили 292 пациента: во время В0 приверженными к лечению были 106 человек (36,3%), неприверженными – 186 пациента (63,7%). К В3 отмечено повышение общей приверженности: приверженными оказались 159 человек (54,5%), а неприверженными – 133 (45,5%). Липидный профиль был проанализирован у 231 пациента во время В1 и у 285 – во время В3. Целевой уровень ХС ЛПНП к В1 достигли 47 (20,3%) человек, а 184 (79,7%) – нет. Титрация дозы была выполнена у 56 пациентов. К В3 121 (42,4%) человек достигли целевого уровня ХС ЛПНП, а 164 – нет. У 21 пациента результаты анализа липидного профиля были интерпретированы ошибочно.

Заключение. Результаты врачебного опроса и оригинальной анкеты по оценке приверженности преимущественно совпадали. Тест Мориски-Грина не точно отражает приверженность больных к приему определенного препарата. Выявлена клиническая инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевых уровней ХС ЛПНП, ошибочная трактовка уровня ХС ЛПНП. Образовательные тренинги для врачей положительно влияли на выполнение КР, а также способствовали повышению приверженности пациентов к ВР.

Ключевые слова: приверженность лечению, анкетирование, риск сердечно-сосудистых осложнений, воспроизведенные статины, розувастатин, аторвастатин, врачебные рекомендации.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Благодатских С.В., Лерман О.В., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Пучиньян Н.Ф. от имени рабочей группы наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):891-900. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900

Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study)

Sergey Yu. Martsevich¹, Yulia V. Lukina^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Nadezhda A. Dmitrieva¹, Svetlana V. Blagodatskikh¹, Olga V. Lerman¹, Tatyana A. Gomova², Sergey I. Drozdetsky³, Vitaly V. Skibitskiy⁴, Evgeniy A. Kudryashov⁴, Nikita F. Puchinyan⁵, on behalf of the working group of the observational study PRIORITY

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

³Volga Research Medical University. Minina pl. 10, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

⁴Kuban State Medical University. Mitrofana Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

⁵Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Working Group of the Observation Program PRIORITY. **Krasnodar:** Skibitskiy A.V.; **Moscow:** Voronina V.P., Zelenova T.I., Sladkova T.A.; **Nizhny Novgorod:** Patselt E.A., Khramushev N.Y.; **Saratov:** Alekseeva V.V., Lazareva E.V.; **Tula:** Alekseeva A.I., Barabanova T.Y., Zotova A.S., Kolomeytseva T.M., Prikhodko T.N.

Aim. To study adherence to treatment with generic statins prescribed to patients with high and very high cardiovascular risk in routine clinical practice, as well as the possible impact of educational training of doctors on compliance with clinical guidelines and changes in patient adherence to treatment.

Material and methods. The study was prospective, with educational training for physicians on the main provisions of current clinical guidelines prior to the program. It included 3 visits over 12 weeks: inclusion visit (V0), and visits after 1 and 3 months of follow-up (V1 and V3). The use of generic atorvastatin or rosuvastatin was recommended for all patients. To assess adherence the following surveys were used: medical survey (all visits), the original questionnaire to assess the potential and the actual commitment to taking statins and the causes of non-adherence, and the Morisky-Green 8-question test (visits V0 and V3) to evaluate overall adherence to drug treatment. The patients who started the drug taking according to the medical recommendations and continued it during the study were considered as adherents. Patients who started but stopped taking the drug for 12 weeks were considered as partially non-adherent. Patients who refused to take the recommended statin were considered as non-adherents. The prescribed doses of statins and medical tactics in the titration of doses, as well as the achievement of the target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) were evaluated.

Results. 112 (37.5%) of the 298 patients with baseline indications for taking statins did not take these drugs. According to the medical survey at V0 a total of 286 (96%) patients were potential adherents to medical recommendations; at V3 262 (88%) patients were adherent to statin treatment; 34 patients were partially non-adherent, 1 – was non-adherent, and 1 – dropped out of the study immediately after V0. According to the original questionnaire, potential adherence was assessed in 281 patients: 244 (86.8%) were potentially adherent, 37 (13.2%) – partially non-adherent. At V3, out of 294 patients who filled in the original questionnaire, 260 (88.5%) were adherent, 26 (8.8%) – partly non-adherent, 8 (2.7%) – non-adherent. The Morisky-Green questionnaire was filled in by 292 patients: at V0, 106 patients (36.3%) had treatment adherence, non-adherence – 186 patients (63.7%). By V3, an increase in total adherence was found: 159 patients (54.5%) were adherent, and 133 (45.5%) – non-adherent. The lipid profile was evaluated in 231 patients in V1 and in 285 ones – in V3. The target LDL cholesterol level was reached by V1 in 47 (20.3%) patients, and in 184 (79.7%) patients – was not. Dose titration occurred in 56 patients. By V3, 121 (42.4%) patients reached the target level of LDL cholesterol, and 164 – did not. The results of the lipid profile analysis were erroneously interpreted in 21 patients.

Conclusion The results of the medical survey and the original questionnaire for assessing adherence predominantly coincided. The Morisky-Green test does not accurately reflect patients' commitment to taking a particular drug. Clinical inertness of doctors in the titration of statin doses and achievement of target LDL cholesterol levels were found as well as erroneous interpretation of the LDL cholesterol level. Educational trainings for doctors had a positive effect on the implementation of clinical guidelines, and also contributed to increasing patient adherence to medical recommendations.

Keywords: treatment adherence, the questioning, risk of cardiovascular complications, generic statins, rosuvastatin, atorvastatin, medical recommendations.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Blagodatskikh S.V., Lerman O.V., Gomova T.A., Drozdetsky S.I., Skibitskiy V.V., Kudryashov E.A., Puchinyan N.F., on behalf of the working group of the observational study PRIORITY. Adherence to Statins Therapy of High and Very High Cardiovascular Risk Patients in Real Clinical Practice: Diagnostics and Possible Ways to Solve the Problem (According to the PRIORITY Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):891-900. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received / Поступила: 26.11.2018

Accepted / Принята в печать: 30.11.2018

Необходимость назначения гиполипидемических препаратов пациентам высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и достижения у них целевых значений показателей липидного спектра подтверждено убедительными доказательствами самого высокого уровня [1,2]. Тем не менее, гиполипидемическая терапия является одним

из наиболее уязвимых звеньев в лечении пациентов с атеросклеротическими заболеваниями высокого и очень высокого риска ССО.

Несмотря на то, что ситуация с назначением терапии статинами за последнее десятилетие улучшилась, эти показатели широко варьируют и нередко остаются на достаточно низком уровне. Так, по данным россий-

ских регистров пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) статины были назначены менее 2% больных, перенесших мозговой инсульт, только в 5-14% случаев пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) до госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), в 17,8% случаев – больным с ССЗ и гиперхолестеринемией (ГХС) [3-6].

Частота достижения целевых уровней показателей липидного спектра по данным наблюдательных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики, еще ниже: в среднем целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) достигают 15-30% пациентов, принимающих статины [7,8].

Важной составляющей, объясняющей уязвимость проблемы эффективной терапии пациентов высокого и очень высокого риска ССО, является неудовлетворительная приверженность к лечению. Как правило, многие атеросклеротические заболевания до развития осложнений протекают мало- или бессимптомно, эффект статинов субъективно не ощущается, а терапия требует неограниченно долгого приема этих препаратов. Все это не способствует продолжительному следованию врачебным рекомендациям (ВР) в отношении приема статинов, т.е. хорошей приверженности к лечению данными препаратами.

ПРИОРИТЕТ – наблюдательная программа о ПРИМЕНЕНИИ ПАЦИЕНТАМИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ СТАТИНОВ (АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА), НАЗНАЧАЕМЫХ ПО ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ ПОКАЗАНИЯМ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ИБС И/ИЛИ ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Целью представленного подисследования программы ПРИОРИТЕТ было изучение приверженности к терапии воспроизведенными препаратами статинов у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, назначенных в условиях реальной клинической практики, а также возможного влияния образовательного тренинга для врачей по основным положениям клинических рекомендаций (КР) на приверженность как врачей в соблюдении КР по гиполипидемической терапии пациентов высокого и очень высокого риска ССО, так и больных – к лечению статинами.

Материал и методы

Программа ПРИОРИТЕТ – открытое проспективное наблюдательное исследование – проводилась в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 5 российских городов: Москвы, Тулы, Нижнего Новгорода, Саратова и Краснодара.

Решение о назначении пациенту определенного лечения соответствовало рутинной клинической прак-

тике и было четко отделено от решения о включении пациента в наблюдательную программу.

Главной особенностью данного проспективного исследования было проведение образовательного тренинга для врачей координаторами исследования (сотрудниками кафедр и подразделений научно-исследовательских центров/институтов). В программу тренингов входило рассмотрение основных положений действующих на момент исследования КР [9], особое внимание уделялось важности достижения целевых значений ХС ЛПНП как основного показателя эффективности проводимой гиполипидемической терапии, значимости информирования пациентов высокого и очень высокого риска ССО о необходимости приема статинов (с целью повышения приверженности к лечению).

В исследование включались совершеннолетние пациенты, подписавшие форму информированного согласия на участие в исследовании, у которых был определен высокий или очень высокий риск ССО в связи с наличием ИБС; других атеросклеротических заболеваний [перенесенный мозговой инсульт (МИ) в анамнезе, атеросклеротические стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА) и др.], а также пациенты, имеющие суммарный 10-летний риск смерти от ССЗ более 5% [обусловленный наличием выраженной ГХС, сахарного диабета (СД) 2 типа и др.]. Критериями исключения были наличие у пациента противопоказаний к приему статинов (согласно инструкции к препаратам), в том числе, непереносимость аторвастатина и розувастатина, участие больного в программе дополнительного лекарственного (льготного) обеспечения (ДЛО), наличие декомпенсированных хронических заболеваний; беременность, лактация, несоблюдение надежных контрацептивных методов женщинами детородного возраста.

Для терапии пациентам был рекомендован один из воспроизведенных препаратов статинов компании ОАО «ОЗОН» – аторвастатин (Новостат) или розувастатин (Ро-статин) – препараты, производимые в соответствии с правилами Надлежащей производственной практики (GMP, Good Manufacturing Practice), с подтвержденной биоэквивалентностью оригинальным статинам, доступные по стоимости для самостоятельного приобретения пациентами. Врачом давались рекомендации по приему препарата аторвастатина или розувастатина с учетом исходной терапии и рутинной клинической практики, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению выбранного воспроизведенного препарата.

Участие в программе ПРИОРИТЕТ включало 3 визита в течение 12 нед: визит включения (В0), визиты 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3, соответственно). Во время В0 в рамках рутинной клинической практики

проводился сбор данных анамнеза, социально-демографических сведений, исходная оценка уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ряда биохимических показателей крови: ХС ЛПНП, аспартат- и аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа; оценка соответствия всем критериям включения и отсутствия критериев исключения. Во время В1 и В3 анализировалось достижение целевого уровня ХС ЛПНП, выполнение титрации дозы статина при необходимости, сбор данных о безопасности статинов.

Для оценки приверженности применялись 1) врачебный опрос (все визиты), результаты которого вносились в соответствующие разделы регистрационной карты исследования, 2) оригинальная анкета по оценке потенциальной и фактической приверженности, сведений о предшествующей гипохлипидемической терапии, причин неприверженности; 3) 8-ми вопросный тест Мориски-Грина (МГ) (визиты В0 и В3), позволяющий оценить общую поведенческую реакцию в отношении лекарственной терапии – общую приверженность к терапии. Согласно авторскому ключу к тесту МГ за каждый положительный ответ начисляется 1 балл, результат в 0 баллов свидетельствует о высокой (полной) приверженности к лечению; 1-2 балла – о частичной неприверженности, а более 3 баллов – о неприверженности пациента [10, 11].

Данные, полученные в программе ПРИОРИТЕТ, обрабатывались при помощи пакета статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Количественные переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$); при распределении, отличном от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [25\%; 75\%]$). Качественные переменные описаны в виде долей (в процентах). Сравнительный анализ количественных данных выполнялся с помощью критерия Манна-Уитни, а качественных – с помощью критерия χ^2 и z-критерия для сравнения долей. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В исследовании приняли участие 298 пациентов: 143 женщины и 155 мужчин, возраст больных – $62,5 \pm 9,2$ года. Женщины, включенные в наблюдательную программу, были старше мужчин (возраст $64,6 \pm 8,6$ лет против $60,5 \pm 9,3$ лет), для них было характерно более высокое значение индекса массы тела (ИМТ; $p < 0,05$). Различия по уровню систолического и диастолического АД (САД и ДАД) между женщинами и мужчинами были статистически не значимы, выявленное различие по величине ЧСС было клинически не значимо.

Из 298 пациентов, включенных в программу ПРИОРИТЕТ, большинство – 218 (73,2%) человек никогда не курили, 51 (17,1%) – были курильщиками, 29 человек (9,7%) отказались от курения. Половина больных (50%) имели отягощенную по ССЗ наследственность, почти у каждого пятого (18,8%) сведений о наследственности не было.

Подавляющее большинство пациентов (85,2%) наблюдались в поликлинике по месту жительства, из них 117 (39,3%) человек посещали врачей поликлиники с регулярностью 1 раз в полгода. Каждый четвертый пациент (27,2%) посещал врача только при необходимости.

Результаты

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, имели показания к приему статинов, однако 112 (37,5%) из них к моменту включения в программу эти препараты не принимали. Только у 13 человек (4,4%) был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП. У 285 человек на момент включения в исследование целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был (рис. 1).

Данные о дозах аторвастатина и розувастатина во время В0 ($n=298$) и В3 ($n=262$ – приверженные к лечению пациенты) представлены на рис. 2 и 3. Отмечается, что в начале исследования аторвастатин назначался пациентам преимущественно в дозах 20 мг/сут и 40 мг/сут, а розувастатин – в дозах 10 мг/сут и 20 мг/сут. К моменту завершения программы значительно выросла доля пациентов, принимающих статины в максимальных дозировках. Число больных, принимавших аторвастатин в дозах 20 мг/сут и 40 мг/сут, было приблизительно одинаковым, розувастатин большинство пациентов принимали в дозе 20 мг/сут (рис. 2 и 3).

Анализ эффективности терапии статинами

При анализе эффективности лечения препаратами розувастатина и аторвастатина в рамках программы ПРИОРИТЕТ через 1 мес наблюдения было выявлено, что целевого уровня ХС ЛПНП достигли 47 (20,3%) человек, а 184 (79,7%) – не достигли (анализ липидного спектра был выполнен у 231 пациентов). Врачи отметили достижение целевого уровня ХС ЛПНП у 67 пациентов. Тем не менее, титрация доз розувастатина и аторвастатина была выполнена только у 56 больных. К визиту В3 из 295 человек параметры липидного профиля были оценены у 285: 121 (42,5%) человек достиг целевого уровня ХС ЛПНП, а 164 (57,5%) – нет (рис. 4). По мнению врачей целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 142 пациентов (у 125 пациентов с очень высоким риском ССО, и у 17 больных высокого риска ССО). Причем, если у 24 (9,3%) больных очень высокого риска ССО достижение целевого уровня ХС

ЛПНП было переоценено (ХС ЛПНП был выше установленного КР значения), то у 3 (10,7%) больных высокого риска ССО – недооценено, а на самом деле целевой уровень ХС ЛПНП у них был достигнут. Таким образом, у 27 (9,5%) пациентов интерпретация па-

раметров липидного профиля и оценка достижения целевого уровня ХС ЛПНП была выполнена ошибочно. Особое внимание обращает на себя тот факт, что более половины всех больных (57,5%) через 12 нед терапии так и не достигли целевого уровня ХС ЛПНП.

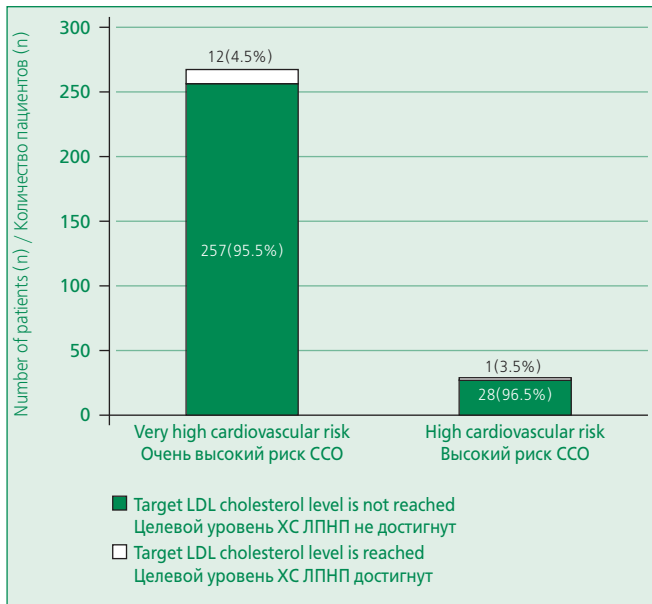


Figure 1. Achieving the target level of LDL cholesterol in groups of patients with high and very high cardiovascular risk during visit V0 (n=298)

Рисунок 1. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в группах пациентов с высоким и очень высоким риском ССО во время визита V0 (n=298)

Анализ приверженности пациентов к врачебным рекомендациям

Из 298 пациентов, включенных в программу, через 1 мес наблюдения 1 пациентка выбыла, 13 человек не начали принимать рекомендованный статин, 7 больных, начав прием, по разным причинам прекратили его. Приверженных пациентов на данном этапе наблюдения было 277 человек. Через 3 мес наблюдения из исследования выбыло еще 2 пациента, начавших прием рекомендованного препарата, 25 человек прекратили прием рекомендованного статина, а из 13 больных, отказавшихся начать прием препарата, 12 все-таки стали принимать его; 1 так и не начал лечение статинами, 262 пациента продолжали оставаться приверженными ВР (рис. 5).

Таким образом, к моменту завершения наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ из исследования выбыло 3 человека (об 1 пациентке сведений получить не удалось, 2 пациента фактически были непривержены частично, т.к. начали принимать рекомендованный статин), еще 32 человека были также частично неприверженными (начав прием препарата, прекратили его в течение 3 мес наблюдения), 1 пациент оказался абсолютно неприверженным к ВР (в принципе

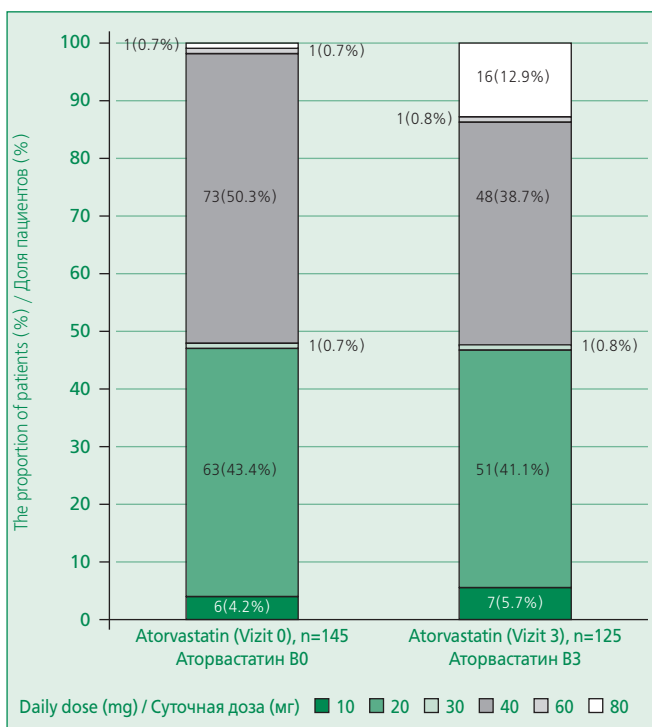


Figure 2. Atorvastatin daily doses (visits V0 and V3)
Рисунок 2. Дозы аторвастатина (визиты V0 и V3)

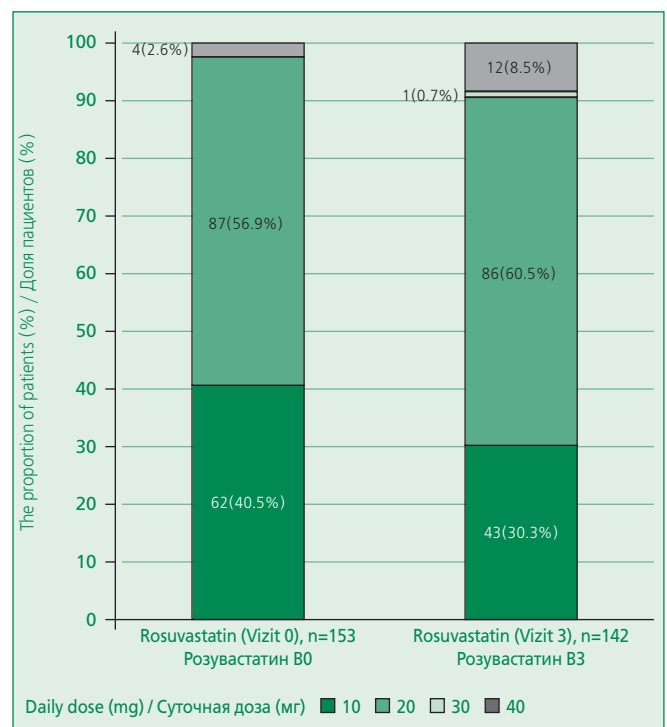


Figure 3. Daily doses of rosuvastatin (visits V0 and V3)
Рисунок 3. Дозы розувастатина (визиты V0 и V3)

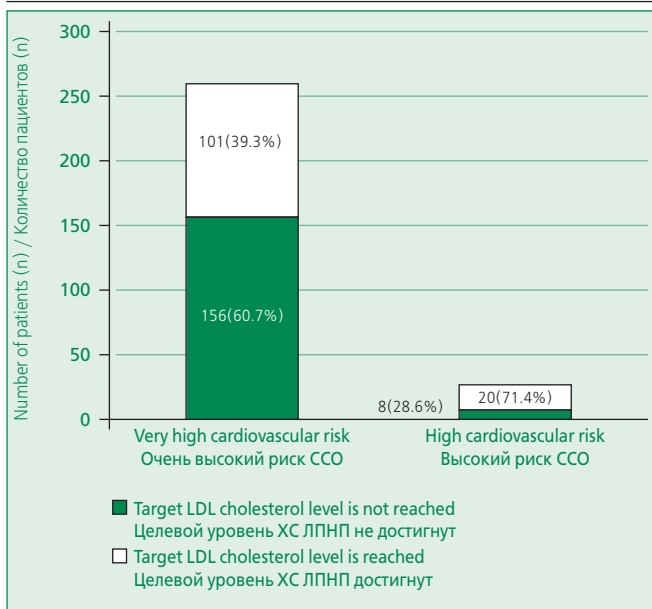


Figure 4. Achieving the target level of LDL cholesterol in groups of patients with high and very high cardiovascular risk during visit V3 (n=285)

Рисунок 4. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в группах пациентов с высоким и очень высоким риском ССО во время визита В3

отказался принимать статин), 262 пациента были привержены к лечению, однако из них 12 человек можно выделить в отдельную подгруппу – частично приверженных, т.к. изначально они отказались от лечения рекомендованным препаратом, а с В1 все-таки начали его принимать.

Анализ регистрационных карт исследования продемонстрировал, что неприверженными к ВР оказались 36 человек (12%), а 262 пациента (88%) принимали рекомендованные препараты статинов, т.е. были привержены ВР.

Из 281 ответившего на вопрос оригинальной анкеты об отношении к приему назначенного во время В0 статина большинство участников исследования высказали твердое намерение приобрести и начать прием рекомендованного препарата (были потенциально привержены), а остальные из ответивших выразили склонность начать назначенное лечение, хотя и не 100-процентную; 17 пациентов не дали ответа на данный вопрос.

Через 3 мес наблюдения ответы на вопросы оригинальной анкеты дали 294 человека: прием рекомендованного статина начали 286 человек, однако некоторые из них прекратили его на разных этапах наблюдения (частично неприверженные), а остальные продолжили (приверженные) пациентов. Пациенты, так и не начавшие прием назначенного препарата, считались фактически неприверженными (рис. 6).

Следует отметить, что по предложенному авторами ключу к 8-вопросной версии теста МГ, приверженными во время В1 было всего 4 человека; во время В3 набравших 0 баллов не оказалось вовсе. В связи с этим было решено объединить группы частично приверженных (1-2 балла по тесту МГ) и приверженных (0 баллов) больных в одну – приверженные пациенты. По результатам теста через 3 мес наблюдения отмечена положительная динамика общей приверженности па-

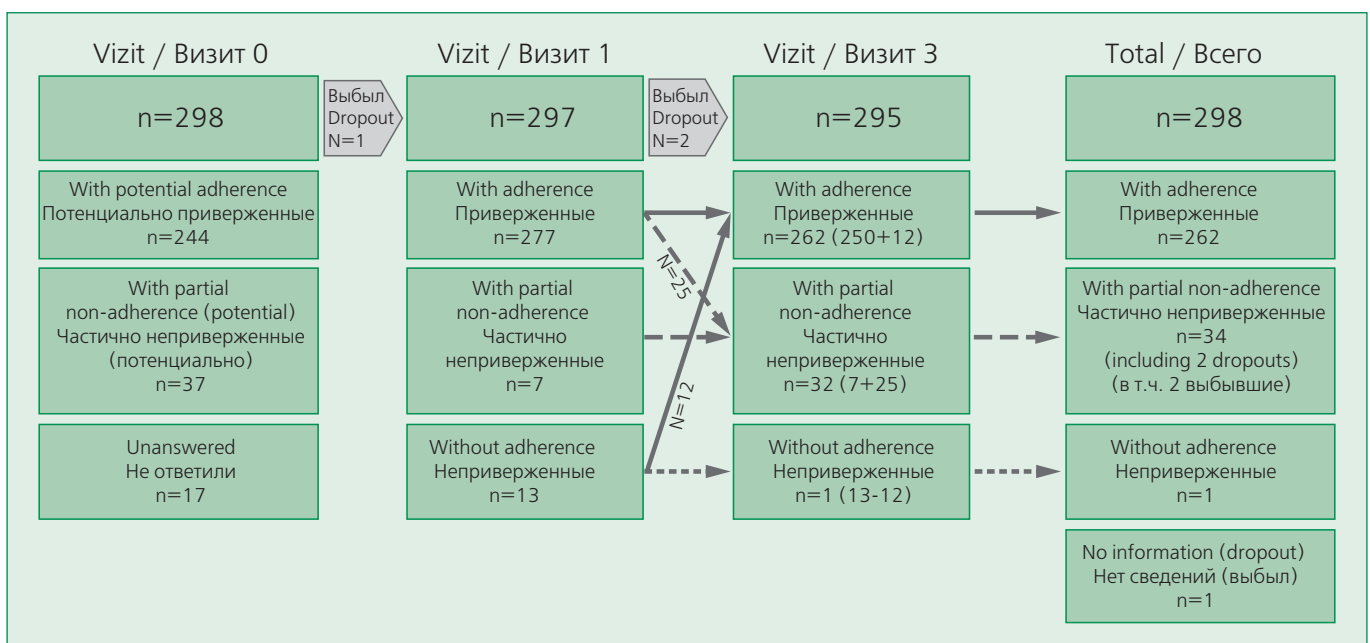


Figure 5. Change in groups of patients with different adherence within 12 weeks of observation (visits V0-V1-V3)

Рисунок 5. Схема «движения» пациентов в группах с различной приверженностью за 12 нед наблюдения (визиты В0-В1-В3)

Adherence to Statin Therapy Приверженность к терапии статинами

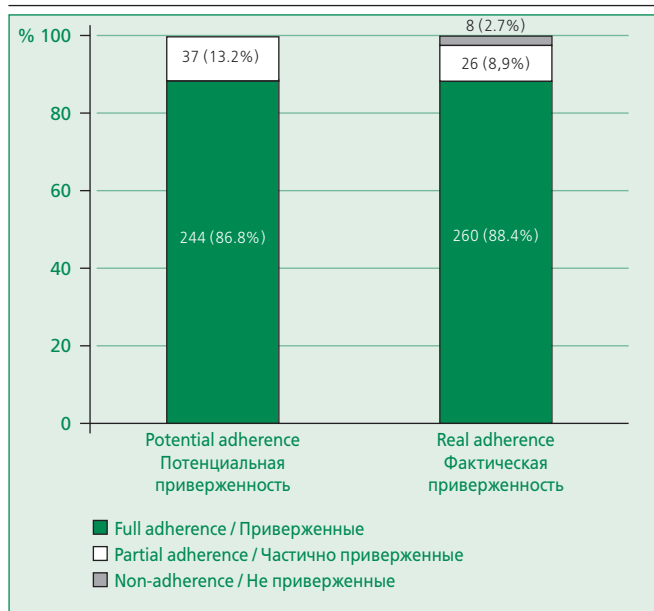


Figure 6. Patient adherence on the results of the survey during V1 (potential) and V3 (actual)

Рисунок 6. Приверженность пациентов по результатам анкетирования во время В0 (потенциальная) и В3 (фактическая)



Figure 7. Change in overall adherence (Morisky-Green test) after 12 weeks of observation

Рисунок 7. Динамика общей приверженности (тест МГ) через 12 нед наблюдения

циентов по сравнению с В0 (рис. 7). Статистически значимых различий в приверженности к лечению между пациентами, принимающими препарат аторвастатина или розувастатина, выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди основных причин отказа от начала лечения назначенным препаратом фигурировали отсутствие препаратов в аптечной сети и, в меньшей степени, полипрагмазия.

Наиболее частыми причинами прекращения недавно начатого лечения (по результатам опроса пациентов лечащими врачами во время визита В1) назывались, главным образом, прием других статинов, а также опасение НЯ и нежелание принимать лекарственные препараты в принципе.

Согласно данным врачебного опроса во время визита В3 (через 3 мес наблюдения) основными причинами неприверженности к рекомендованному препарату (главным образом, прекращения начатого приема статина) являлись прием другого препарата, опасение нежелательных явлений (НЯ) и принципиальное нежелание пациента длительно продолжать лекарственную терапию. Такие же причины, к которым еще добавились полипрагмазия и отсутствие видимого эффекта действия лекарств, пациенты указали в ответах на вопросы оригинальной анкеты во время В3.

Обсуждение

Отсутствие метода золотого стандарта в диагностике приверженности пациентов к лечению обосновывает

продолжающуюся апробацию и сравнение доступных диагностических методик. В рутинной клинической практике наиболее популярны и удобны методы устного (интервью) и письменного (анкетирование) опроса больных [12,13]. Полученные в программе ПРИОРИТЕТ данные демонстрируют, что методы врачебного опроса и анкетирования пациентов при помощи заполняемых самостоятельно оригинальных опросников по диагностике потенциальной и фактической приверженности, определению ведущих причин неприверженности дают близкие результаты. Тем не менее, оценка потенциальной приверженности была более точной при анкетировании, а при врачебном опросе оказалась завышенной. С другой стороны, преимуществом очного врачебного опроса является то, что при диагностике неприверженности больного к выполнению ВР и выяснении ее причин врач по ходу консультации может сразу внести в ее содержание коррективы, которые способствуют повышению приверженности: например, более подробно разъяснить необходимость, основные цели и задачи проводимой терапии. Результатом подобной тактики в программе ПРИОРИТЕТ стало то, что 12 из 13 первоначально отказавшихся от приема статинов больных после повторной беседы с лечащим врачом во время В1 начали принимать рекомендованный препарат.

Результаты теста МГ отражают общую приверженность больных, т.е. особенности поведенческой модели по отношению к проводимой фармакотерапии, и, по-видимому, не очень подходят для оценки при-

верженности к приему конкретного лекарственного препарата. Несмотря на это, по результатам выполненного исследования тест МГ выявил общую тенденцию по повышению приверженности больных к выполнению ВР при регулярном наблюдении у врача, прошедшего образовательный тренинг по действующими КР. Аprobация и внедрение в клиническую практику методов, повышающих приверженность пациентов к лекарственному лечению, в том числе, и приему статинов, очень важны, т.к. по данным ряда исследований, вошедших в систематический обзор Y.N. Gomez Sandoval и соавт., неприверженность к терапии статинами значительно ухудшает прогноз у пациентов высокого риска ССО, увеличивая количество сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а также число смертей от всех причин [14].

На сегодняшний день подтверждена эффективность ряда мероприятий, улучшающих приверженность больных к лечению. Отличительной особенностью проспективного исследования ПРИОРИТЕТ было проведение образовательного тренинга для врачей, основной целью которого было повышение приверженности врачей к выполнению действующих КР по гипохолестеринемической терапии пациентов высокого и очень высокого риска ССО. Задачи, с которыми ранее, в практике советского/российского здравоохранения, справлялись университетские клиники, клинические больницы, клинические кафедры медицинских высших учебных заведений, в данном исследовании были успешно решены путем проведения описанного тренинга: акцентуация внимания на важности информирования пациента о необходимости лечения статинами в результате привела к повышению приверженности больных к терапии. Регулярное посещение пациентом лечащего врача также способствует повышению приверженности, что подтверждается и результатами наблюдательной программы ПРИОРИТЕТ. Некоторые исследователи обозначают данный аспект как отдельный тип приверженности пациентов [15, 16].

Согласно проводимым опросам пациентов наиболее важной фигурой, способной повлиять положительно на приверженность больных к терапии, является лечащий врач, от которого больные ждут подробной информации о заболевании, методах его лечения, разъяснений по поводу особенностей (эффективности и безопасности), целей назначаемой лекарственной терапии [17, 18]. Особо значимая роль лечащего врача в создании положительной мотивации пациентов на выполнение ВР подчеркивается и результатами данного исследования: из 13 неприверженных пациентов, отказавшихся начать прием после включения в программу ПРИОРИТЕТ, лечащим врачам удалось убедить 12 человек в необходимости все-таки начать лечение рекомендованными статинами.

Роль лечащего врача состоит не только в назначении показанного пациенту препарата, но и в индивидуальном подборе эффективной дозы, контроле параметров эффективности и безопасности проводимого лечения. Неприверженность врачей данным мероприятиям приводит к тому, что пациент не получает в полной мере той пользы от лекарственного лечения, которую мог бы получить при их выполнении, в частности, при терапии статинами – необходимость достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Результаты данного наблюдательного исследования, безусловно, являющиеся неким отражением реальной клинической практики, демонстрируют клиническую инертность врачей: целевой уровень ХС ЛПНП через 3 мес наблюдения был достигнут только у половины больных, включенных в исследование. Отмечается больший процент эффективного лечения (достижение целевого уровня ХС ЛПНП) в группе больных высокого риска по сравнению с пациентами очень высокого риска ССО. Такие результаты объясняются, скорее всего, более простым достижением цели лечения у пациентов меньшего риска. Ошибочная интерпретация уровня ХС ЛПНП (достижение целевых значений) лечащими врачами, по-видимому, лежит в основе отказа от титрации доз статина, несмотря на то, что целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был, и НЯ терапии не отмечались.

Заклучение

Результаты врачебного опроса пациентов и самостоятельно заполненной оригинальной анкеты, оценивающие приверженность больных лечению статинами, и причины неприверженности, преимущественно, совпадают. Тем не менее, оригинальный опросник дает более точные результаты в диагностике потенциальной приверженности, чем врачебный опрос. Тест МГ определяет общую приверженность пациентов – поведенческую модель в отношении лекарственной терапии, и неточно отражает приверженность больных к приему определенного препарата. Выявлена клиническая инертность врачей в титрации доз статинов и достижении целевых уровней ХС ЛПНП, ошибочная трактовка уровня ХС ЛПНП, особенно, у пациентов очень высокого риска ССО.

Образовательные тренинги для врачей положительно влияют на выполнение КР. Подтверждена высокая значимость роли лечащего врача и в повышении приверженности пациента к ВР. Регулярное наблюдение пациента у врача, информирование о целях и особенностях назначаемого лечения, применение качественных и доступных по стоимости воспроизведенных лекарственных препаратов также способствуют улучшению приверженности больных к терапии.

Конфликт интересов. Наблюдательная программа ПРИОРИТЕТ была проведена при содействии ОАО «ОЗОН», что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Disclosures. The PRIORITY observational program was performed with the support of OZON OJSC, which in no way affected the authors' opinion, or the results and conclusions of this work.

References / Литература

- Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2017;1:5-22 (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;1:5-22].
- Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):247-52]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-247-252.
- Malay L.N., Martsevich S.Y., Solokhina L.V., et al. Evaluation of treatment of patients with acute myocardial infarction before reference event and before discharge from the hospital: register data (Khabarovsk city). Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(1):55-62. (In Russ.) [Малай Л.Н., Марцевич С.Ю., Солохина Л.В., и др. Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(1):55-62]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-55-62.
- Kutishenko N.P., Kalaydzhyan E.P., Sichinava D.P., et al. Outpatient registry of patients with acute myocardial infarction (PROFILE-IM): data on prehospital therapy in comparison with the LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(1):88-93. (In Russ.) [Кутишенко Н.П., Калайджян Е.П., Сичинава Д.П., и др. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(1):88-93]. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93.
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):612-6. (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):612-6]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616.
- Martsevich S.Y., Gaisenk O.V., Tripkosh S.G., et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):362-7. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(4):362-7]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367.
- Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2010 according to the PROGNOS IBS register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(2):153-8. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):153-8]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-2-153-158.
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision [cited by Nov 10, 2018]. Available from: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр [цитировано 10.11.2018]. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf].
- Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54.
- Lukina Y.V., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. The Moriskos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):63-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):63-5]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65.
- Lam W.Y., Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:217047. doi:10.1155/2015/217047.
- Porteous T., Francis J., Bond C., Hannaford P. Temporal stability of beliefs about medicines: implications for optimizing adherence. *Patient Educ Couns.* 2010;79(2):225-30. doi:10.1016/j.pec.2009.07.037.
- Gomez Sandoval Y.H., Braganza M.V., Daskalopoulou S.S. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. *J Clin Lipidol.* 2016; 10(4): 987-995. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.010.
- Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.V., et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):430-4. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., и др. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016; 12(4):430-434]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434.
- Hamilton W., Round A., Sharp D. Patient, hospital, and general practitioner characteristics associated with non-attendance: A cohort study. *British Journal of General Practice.* 2002; 477 (52): 317-9.
- Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Martsevich S.Yu. Adherence of patients with chronic ischemic heart disease to medical recommendations (according to the data of the out-patient register PROFILE. *Russian Cardiological Journal.* 2017;2(142):14-9 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Российский Кардиологический Журнал.* 2017;2(142):14-9] doi:10.15829/1560-4071-2017-3-14-19.
- Zhuravskaya N.Yu., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., et al. Study of adherence to the medical recommendations of patients who have had a stroke. The role of anxiety and depression (results of the register LIS-2). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(2):46-51 (In Russ.) [Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговую инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(2):46-51] doi:10.15829/1728-8800-2015-2-46-51.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Nadezhda A. Dmitrieva – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Svetlana V. Blagodatskikh – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga V. Lerman – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Tatyana A. Gomova – MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer for General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

Sergey I. Drozdetsky – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty and Polyclinic Therapy, Volga Research Medical University

Vitaly V. Skibitskiy – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Evgeniy A. Kudryashov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

Nikita F. Puchinyan – MD, PhD, Researcher, Department of Atherosclerosis, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Благодатских Светлана Владимировна – к.х.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

Гомова Татьяна Александровна – к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

Дроздецкий Сергей Ильич – д.м.н., профессор, кафедра факультетской и поликлинической терапии, Приволжский исследовательский медицинский университет

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, КубГМУ

Кудряшов Евгений Анатольевич – к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии, КубГМУ

Пучиньян Никита Филиппович – н.с., отдел атеросклероза, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского