СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д.*, Кутишенко Н.П.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 и последовавшие за ней карантинные мероприятия, в частности, самоизоляция населения, могли серьезно отразиться на качестве постоянной фармакотерапии (ФТ) и приверженности к ней пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Цель. Определить динамику приверженности к постоянно принимаемой терапии у больных с хронически протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях самоизоляции во время пандемии COVID-19.

Материал и методы. Для решения поставленной цели с 05.05.2020 г. по 14.05.2020 г. был выполнен телефонный опрос 39 пациентов со стабильной ИБС, из них 37 (94,8%) мужчин. Средний возраст больных составил $67,6 \pm 8,5$ лет. Все пациенты завершили участие в проспективном исследовании ALIGN, состоявшего из 3 визитов в течение 1 года наблюдения: включение, 3 мес и 12 мес наблюдения. Через 12 мес наблюдения 87,1% больных были привержены к приему ФТ, назначенной согласно современным клиническим рекомендациям. Приверженность (общая и к конкретным лекарственным препаратам (ЛП)) оценивалась при помощи оригинального опросника – шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ), выявляющей нарушения в приеме ЛП (несоблюдение режима приема, прекращение приема ЛП), а также определяющей барьеры приверженности. При телефонном опросе регистрировались изменения приверженности именно в период самоизоляции, а не произошедшие ранее.

Результаты. Выявлено ухудшение приверженности больных к ФТ: доля приверженных пациентов сократилась на треть (с 87% до 54%) за счет роста количества неприверженных больных, прекративших во время самоизоляции прием нескольких или всех рекомендованных ЛП ($p=0,024$). При сравнительном анализе подгрупп с ухудшением и без динамики приверженности была выявлена тенденция, позволяющая предположить, что наличие у пациентов высшего образования ($p=0,067$) или в анамнезе чрескожного коронарного вмешательства ($p=0,063$) можно рассматривать как протективные факторы, ассоциированные с отсутствием ухудшения приверженности. Выявлено снижение приверженности к дезагрегантам ($p=0,047$) и статинам ($p=0,055$). Прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дигидропиридиновых антагонистов кальция оставался без изменений. Основными причинами неприверженности к ФТ были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание принимать большое количество ЛП, что, вероятно, связано с отсутствием регулярного контакта с лечащим врачом и снижением мотивации больных на длительную регулярную ФТ.

Закключение. У пациентов со стабильной ИБС в период самоизоляции при пандемии COVID-19 и связанным с ней отсутствием постоянных контактов с лечащим врачом выявлено ухудшение приверженности с увеличением числа больных, прекративших прием нескольких или всех назначенных ЛП. Наиболее выраженная отрицательная динамика отмечалась в приверженности к дезагрегантам и статинам. Ведущими барьерами приверженности в период самоизоляции были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать большое количество ЛП.

Ключевые слова: приверженность, фармакотерапия, пандемия COVID-19, период самоизоляции, стабильная ИБС, телефонный опрос.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д., Кутишенко Н.П. Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):99-104. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-06.

Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic

Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zharkova E.D.*, Kutishenko N.P.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

The new coronavirus infection (COVID-19) pandemic and the subsequent quarantine measures, particularly home isolation of the population, could have seriously affected the quality of pharmacotherapy and adherence to it by patients with chronic non-communicable diseases.

Aim. To assess the dynamics of adherence to pharmacotherapy by patients with stable coronary artery disease (SCAD) in self-isolation during the COVID-19 pandemic.

Material and methods. To accomplish the aim of the study, we selected 39 patients with SCAD who previously completed the ALIGN study, the purpose of which was to align patients' medical therapies according to current clinical guidelines. From May 05, 2020, to May 14, 2020, a telephone survey was conducted of 39 patients with SCAD (37, 94.8%) males, mean age 67.6 ± 8.5 years). After one year of participation in the ALIGN study, 87.1% of the patients were adherent to their prescribed pharmacotherapy. Adherence (overall and to specific medications) was assessed by means of the original adherence scale, which made it possible to identify violations in taking medications (non-adherence to the intake regime or discontinued intake of medications), and the main reasons for adherence violation were established. Adherence registered during the telephone survey at the time of the COVID-19 pandemic was compared to that obtained during the last time the patient participated in the ALIGN study.

Results. During the period of home isolation, a substantial decline in the adherence of patients to pharmacotherapy was revealed. The percentage of adherent patients decreased from 87% to 54% due to an increase in the number of patients who stopped taking several or all of the recommended drugs during home isolation ($p=0.024$). The overall rate of adherence during the COVID-19 pandemic appeared to be even worse than before the start of the ALIGN study. A comparative analysis of subgroups with and without a decline in adherence revealed a trend suggesting that higher patient education ($p=0.067$) or previous percutaneous coronary intervention ($p=0.063$) can be considered a protective factor associated with fewer violations in adherence during the COVID-19 pandemic. Analysis of adherence to specific drugs showed that during self-isolation there was a decrease in

adherence to antiplatelet drugs ($p=0.047$) and to statins ($p=0.055$). Adherence to beta-blockers, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and dihydropyridine calcium antagonists remained unchanged.

Conclusion. In patients with SCAD during the period of home isolation in the COVID-19 pandemic and associated difficulties in contacting the attending physician, there was a decline in adherence and an increase in the number of patients who stopped taking several or all prescribed drugs.

Keywords: adherence, pharmacotherapy, stable coronary artery disease, COVID-19 pandemic, home isolation, telephone survey.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zharkova E.D., Kutishenko N.P. Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):99-104. DOI:10.20996/1819-6446-2021-01-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): katiezharkova@yandex.ru

Received/Поступила: 26.01.2021

Accepted/Принята в печать: 28.01.2021

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COro-naVirusDisease 2019) COVID-19 и последовавшие за ней карантинные мероприятия, в частности, самоизоляция населения, наложили серьезный отпечаток на образ жизни людей, особенно – на страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). В первую очередь, это могло отразиться на качестве постоянно принимаемой ими терапии. В силу определенных причин во время пандемии COVID-19 такие больные могли иметь ряд проблем с обращением к соответствующему врачу-специалисту, получением или приобретением постоянно принимаемых ими лекарственных препаратов (ЛП).

В ряде недавно опубликованных исследований сообщалось о возникновении таких проблем у дерматологических больных, у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями [1,2]. Целью настоящего исследования было выяснить, как изменилась приверженность к постоянно принимаемой терапии у больных с хронически протекающей стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях самоизоляции во время пандемии COVID-19.

Материал и методы

В период с 05.05.2020 г. по 14.05.2020 г. был выполнен телефонный опрос по оценке приверженности к терапии сердечно-сосудистыми препаратами в период самоизоляции у пациентов, завершивших участие в исследовании ALIGN.

Исследование ALIGN (TherApy in stabLe Coronary Artery dIsease Patients According to Clinical GuideliNes) (NCT04162561; www.ClinicalTrials.gov) – когортное проспективное наблюдательное исследование. В этом исследовании у пациентов со стабильной ИБС изучались приверженность к лечению после проведенной коррекции фармакотерапии (ФТ) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (КР), эф-

фективность этой терапии и ее влияние на качество жизни в зависимости от показателей приверженности. Исследование состояло из визита включения (V0) и визитов V1, V2, выполняемых через 3 и 12 мес после V0. Протокол и опросники исследования ALIGN были одобрены Независимым этическим комитетом. Кроме того, Независимый этический комитет рассмотрел и одобрил выполнение дополнительного телефонного опроса после завершения исследования.

В исследовании приняли участие первичные пациенты с доказанной стабильной ИБС, данные которых были включены в амбулаторный регистр пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска. Все пациенты дали информированное согласие на использование персональных данных, а также на участие в исследовании и опросах, с ним связанных.

Приверженность оценивалась при помощи оригинального опросника – шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ). Приверженными считали пациентов, полностью соблюдавших врачебные рекомендации в отношении ФТ. Любое нарушение режима приема или самостоятельное изменение суточной дозы ЛП расценивалось как частичная приверженность. Неприверженными считали пациентов, полностью прекративших прием одного или нескольких ЛП. При необходимости дихотомического деления на подгруппы пациенты с частичной приверженностью и неприверженные были объединены в одну подгруппу неприверженных пациентов. Кроме того, участники телефонного опроса распределились в две подгруппы – с ухудшением приверженности в период самоизоляции на фоне пандемии COVID-19 и без изменений приверженности.

Определялась приверженность как ко всей ФТ в целом (общая приверженность), так и к препаратам каждой группы конкретно (к приему дезагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов и т.д.). Следует от-

метить, что диагностировались изменения приверженности именно в период самоизоляции, а не произошедшие ранее.

Из включенных в исследование ALIGN пациентов (n=71) визиты V0, V1 и V2 были выполнены у 39 человек, именно среди этих больных был проведен телефонный опрос во время пандемии COVID-19. При телефонном контакте была определена приверженность к рекомендованной сердечно-сосудистой ФТ (общая и к препаратам отдельных лекарственных групп) и ее изменения в условиях самоизоляции. В исследуемую когорту вошли 37 мужчин (94,8%) и 2 женщины, средний возраст пациентов был 67,6±8,5 лет.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Для описательной статистики количественных данных при их нормальном распределении использованы средние значения и среднеквадратичные отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [25\%; 75\%]$). Качественные переменные представлены в процентах. Для сравнения количественных данных использовались критерий Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для аналитической статистики качественных показателей применялись критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (для таблиц 2×2), вычисление отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), z-критерий для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристики пациентов, принявших участие в телефонном опросе по оценке приверженности, представлены в табл. 1.

К окончанию годового наблюдения в исследовании ALIGN (V2) 87,1% больных были привержены реко-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=39)

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов (n=39)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	37 (94,8)
Возраст, лет	67,6±8,5
ОИМ в анамнезе, n (%)	22 (56,4)
Стенокардия напряжения, n (%)	26 (60,0)
АГ, n (%)	37 (94,8)
СД II типа, n (%)	9 (23,1)
ХСН, n (%)	16 (41,0)
ФП, n (%)	8 (20,5)
ЧКВ (в анамнезе), n (%)	22 (56,4)
АКШ (в анамнезе), n (%)	11 (28,2)
Данные представлены в виде $M \pm SD$ если не указано иное	
ОИМ – острый инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия,	
СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность,	
ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство,	
АКШ – аортокоронарное шунтирование	

мендованной сердечно-сосудистой ФТ. Динамика общей приверженности по результатам шкалы приверженности НОДФ во время пандемии COVID-19 представлена на рис. 2. В период самоизоляции выявлено ухудшение приверженности больных к ФТ. Доля полностью приверженных пациентов сократилась на треть (с 87,1% до 53,8%) за счет роста количества неприверженных больных, прекративших во время самоизоляции прием нескольких или всех рекомендованных ЛП ($p=0,024$). Полностью прекратили рекомендованную ФТ двое больных (5,1%). Следует подчеркнуть, что приверженность к лечению во время пандемии COVID-19 стала хуже, чем на момент включения в исследование ALIGN.

Figure 1. Scheme of the study

Рисунок 1. Схема исследования

Ведущими причинами неприверженности к ФТ были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать большое количество ЛП. Последняя причина послужила поводом для полного отказа от ФТ у 2 пациентов, принявших участие в опросе. Кроме того, среди причин нарушения приверженности пациенты указали возникшие побочные эффекты ЛП, отсутствие ощутимого эффекта от лечения, полипрагмазию и высокую цену ЛП.

При использовании дихотомической градации результатов шкалы приверженности НОДФ было продемонстрировано, что в период самоизоляции шанс пациентов быть неприверженными к рекомендованному лекарственному лечению возрастает почти шестикратно: ОШ=5,8; 95% ДИ (1,9; 18,0), $p=0,002$.

При сравнительном анализе подгрупп с ухудшением приверженности и без изменений приверженности была выявлена определенная тенденция: наличие у пациентов высшего образования ($p=0,067$) или чрескожного коронарного вмешательства в анамнезе ($p=0,063$) предположительно являлось протективным фактором, ассоциированным с отсутствием ухудшения приверженности в период самоизоляции. Различия между подгруппами не достигли статистической значимости, что может быть обусловлено небольшим количеством участников опроса и недостаточной статистической мощностью исследования. Остальные клинично-демографические показатели, в частности – пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний не оказывали значимого влияния на динамику приверженности в период самоизоляции.

Результаты оценки приверженности к препаратам конкретных лекарственных групп представлены в табл. 2.

В период самоизоляции выявлено снижение приверженности к дезагрегантам ($p=0,047$) и статинам ($p=0,055$). Прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов ренини-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дигидропиридиновых антагонистов кальция оставался без изменений.

Обсуждение

Кризисные ситуации, включающие и пандемию COVID-19, обнаруживают новые грани проблемы приверженности к лечению пациентов с различными ХНИЗ, в том числе, с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В период пандемии отсутствует возможность регулярного посещения пациентами лечащих врачей, рост стрессовых ситуаций и увеличение различных психологических/психических расстройств, которые сами по себе могут ухудшать приверженность больных к назначенной терапии. Особую актуальность приобретают вопросы лекарственного обеспечения населения и необходимости расширения использования телемедицинских технологий [3]. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований, в которых изучались вопросы приверженности у пациентов с ХНИЗ в период самоизоляции при пандемии COVID-19.

Так, в исследовании G.E. Fragoulis и соавт. [2] было выявлено ухудшение приверженности у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматоидными

Figure 2. Changes of adherence to pharmacotherapy before and during the period of social isolation in the COVID-19 pandemic

Рисунок 2. Динамика приверженности к терапии до и во время периода самоизоляции при пандемии COVID-19

Table 2. Adherence to specific drug classes

Таблица 2. Приверженность к определенным классам лекарственных препаратов

Группы препаратов	Приверженность к V2 исследования ALIGN, n (%)	Приверженность в период самоизоляции, n (%)	p
Дезагреганты, n (%)	37 (94,8)	30 (77)	0,047
Статины, n (%)	39 (100)	34 (87,2)	0,055
Бета-адреноблокаторы, n (%)	34 (87,2)	32 (82)	0,5
Ингибиторы АПФ, n (%)	26 (66,7)	26 (66,7)	1,0
БРА, n (%)	9 (23,0)	9 (23,0)	1,0
АК дигидропиридиновые, n (%)	12 (30,8)	12 (30,8)	1,0
НОАК, n (%)	8 (20,5)	7 (18,0)	1,0

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция, НОАК – новые оральные антикоагулянты

заболеваниями в период пандемии. Основными барьерами приверженности у таких больных были опасение иммуносупрессии в сложный эпидемиологический период, недостаточное обеспечение лекарственными средствами (особо следует отметить неприверженность больных вследствие дефицита гидроксихлорохина), острая респираторная инфекция и побочные эффекты ЛП. Тем не менее, следует отметить, что побочные эффекты лекарственных препаратов являются одной из наиболее частых причин прекращения ФТ и вне пандемии, и не теряют своей значимости в период самоизоляции. Несмотря на это, очевидно, что при пандемии возникают дополнительные барьеры приверженности. По нашим данным в период самоизоляции уровень приверженности больных к приему сердечно-сосудистых ЛП был ниже, чем на момент включения их в исследование ALIGN. Основными причинами неприверженности, наиболее часто указываемыми пациентами при телефонном опросе, были опасение развития побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать ЛП. Одним из возможных объяснений первенства именно этих причин среди прочих барьеров приверженности является отсутствие регулярного контакта с врачом во время самоизоляции и обусловленное этим снижение мотивации на регулярное соблюдение врачебных рекомендаций в отношении ФТ.

Так же, как и в работе греческих исследователей [1], в которой был проведен телефонный опрос по оценке приверженности 237 больных псориазом, мы не выявили значимых ассоциаций между какими-либо клинико-демографическими показателями и нарушениями приверженности у пациентов стабильной ИБС в период самоизоляции. Тем не менее, была выявлена тенденция, позволяющая предположить, что наличие у пациентов высшего образования ($p=0,067$) или операции чрескожного коронарного вмешательства ($p=0,063$) в анамнезе можно рассматривать как

протективные факторы, ассоциированные с отсутствием ухудшения приверженности в период пандемии COVID-19.

В отличие от результатов телефонных опросов [1,2], в том числе, и нашего, в кросс-секционном исследовании немецких авторов был сделан противоположный вывод о повышении приверженности к сердечно-сосудистой и антидиабетической ФТ при пандемии COVID-19. Такое заключение было основано на данных анализа о реализации рецептов на кардиологические и антидиабетические препараты пациентами в первом квартале 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. [4]. Было показано, что количество выписанных в начале 2020 г. рецептов на сердечно-сосудистые и антидиабетические препараты возросло на 18-30%. По-видимому, применение разных косвенных методов диагностики приверженности (телефонный опрос и анализ количества выписанных рецептов) явилось причиной такого расхождения результатов.

Значительной проблемой, возникшей в начале пандемии COVID-19, был вопрос возможности продолжения лечения ингибиторами АПФ в связи с выявленной тропностью нового коронавируса SARS-CoV-2 к рецепторам данного фермента. Тем не менее, эта проблема была решена оперативно. Согласно полученным данным об отсутствии отрицательного влияния ингибиторов АПФ на заражение и течение COVID-19, и о возрастающем риске сердечно-сосудистых осложнений при отмене этих препаратов, ведущими кардиологическими сообществами были изданы рекомендации, утвердившие нерациональность отмены ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину 2 при профилактике и лечении COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5,6]. Результаты нашего исследования показали эффективность и своевременность данных рекомендаций, т.к. не было зарегистрировано ни одного случая отмены или прекращения приема ингибиторов РААС.

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС в период самоизоляции при пандемии COVID-19 и связанным с ней отсутствием постоянных контактов с лечащим врачом выявлено ухудшение приверженности с увеличением числа больных, прекративших прием нескольких или всех назначенных ЛП. Наиболее выраженная отрицательная динамика отмечалась в приверженности к деагрегантам и статинам. Ведущими барьерами приверженности в период самоизоляции были опасение побочных эффектов ЛП и нежелание длительно принимать большое количество ЛП.

Ограничения исследования: небольшое количество пациентов, принявших участие в телефонном опросе, и, соответственно, малая статистическая мощность исследования, вероятно, не позволили определить все значимые факторы неприверженности. Тем не менее, был выявлен ряд тенденций в ассоциации некоторых факторов с нарушениями приверженности к фармакотерапии. Это позволяет сформулировать ряд нулевых гипотез, нуждающихся в проверке в дальнейших исследованиях.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Vakirlis E., Bakirtzi K., Papadimitriou I., et al. Treatment adherence in psoriatic patients during COVID-19 pandemic: Real-world data from a tertiary hospital in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e673-e675. DOI:10.1111/jdv.16759.
2. Fragoulis G.E., Evangelatos G., Arida A., et al. Treatment adherence of patients with systemic rheumatic diseases in COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 31]. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217935. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217935
3. Kretchy I.A., Asiedu-Danso M., Kretchy J.P. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: Perspectives and experiences from low-and middle-income countries. *Res Social Adm Pharm*. 2020;1551-7411(20)30332-6. DOI:10.1016/j.sapharm.2020.04.007.
4. Kostev K., Kumar K., Konrad M., Bohlken J. Prescription rates of cardiovascular and diabetes therapies prior to and during the COVID-19 lockdown in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(9):475-481. DOI:10.5414/CP203849.
5. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa235.
6. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.031.

About the Authors / Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN: 7908-9554. ORCID: 0000-0002-7717-4362
Жаркова Екатерина Дмитриевна [Ekaterina D. Zharkova]
eLibrary SPIN: 6430-4744. ORCID: 0000-0001-6137-6894

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN: 8949-4964. ORCID: 0000-0001-8252-3099
Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN: 7893-9865. ORCID: 0000-0001-6395-2584