

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ, КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРЕД ПЛАНОВОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ МИОКАРДА

Авторы: Нефёдошкина Ю.В¹, Игнатенко Г.К².

Учреждения:

1- ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», г. Калуга, Россия

2- независимый исследователь, к.т.н

Резюме

Цель. Проанализировать взаимосвязь между приверженностью пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) к медикаментозной терапии и достижением целевых уровней липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) как критериев эффективности предоперационной терапии перед плановой реваскуляризацией миокарда.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включено 300 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных для плановой реваскуляризации миокарда: 107 пациентов — для коронарного шунтирования (КШ), 193 пациентов — для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Дизайн исследования был выполнен на основе базы данных- регистра медикаментозной терапии кардиохирургического отделения Калужской областной клинической больницы. Приверженность оценивали с использованием шкалы НОДФ по баллам потенциальной, общей фактической и фактической приверженности к конкретным препаратам. Целевыми уровнями считали: ЛПНП <1,4 ммоль/л, ЧСС в покое 55–60 уд/мин, АД <130/80 мм рт.ст.

Результаты. Высокая фактическая приверженность (n=152) по сравнению с низкой (n=148) ассоциировалась с достоверно более частым достижением целевого ЛПНП (64,5% против 27,7%, $p < 0,001$), целевой ЧСС (73,7% против 35,8%, $p < 0,001$) и целевого АД (79,6% против 50,0%, $p < 0,001$). Одновременное достижение всех трёх целевых уровней отмечено у 44,1% пациентов с высокой приверженностью и только у 12,2% — с низкой ($p < 0,001$). Потенциальная приверженность не показала значимой связи с достижением целей ($p > 0,05$).

Заключение. Фактическая приверженность медикаментозной терапии, оценённая по шкале НОДФ, является значимым предиктором достижения целевых уровней ЛПНП, ЧСС и АД у пациентов со стабильной ИБС перед реваскуляризацией миокарда. Внедрение скрининга фактической приверженности рекомендуется в качестве обязательного компонента предоперационной подготовки.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, приверженность лечению, шкала НОДФ, целевые уровни ЛПНП, целевая частота сердечных сокращений, целевое артериальное давление.

ADHERENCE TO DRUG THERAPY AS A CRITERION FOR THE EFFECTIVENESS OF PREOPERATIVE THERAPY BEFORE ELECTIVE MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Authors: Nefedochkina Yu.V.¹, Ignatenko G.K.².

Institutions:

1 - Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

2 - Independent Researcher

Abstract

Objective: To analyze the relationship between adherence to drug therapy in patients with stable coronary artery disease (CAD) and the achievement of target levels of low-density lipoprotein (LDL), heart rate (HR), and blood pressure (BP) as criteria for the effectiveness of preoperative therapy before elective myocardial revascularization.

Materials and Methods. This prospective cohort study included 300 patients with stable coronary artery disease (CAD) hospitalized for elective myocardial revascularization: 107 patients underwent coronary artery bypass grafting (CABG) and 193 patients underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The study was designed using the drug therapy registry database of the cardiac surgery department of the Kaluga Regional Clinical Hospital. Adherence was assessed using the NODF scale, which assessed potential, actual, and actual adherence to specific medications. Target levels were: LDL <1.4 mmol/L, resting heart rate 55–60 bpm, and blood pressure <130/80 mmHg.

Results High actual adherence (n=152) compared with low adherence (n=148) was associated with significantly higher achievement of target LDL-C (64.5% vs. 27.7%, $p < 0.001$), target HR (73.7% vs. 35.8%, $p < 0.001$), and target BP (79.6% vs. 50.0%, $p < 0.001$). Simultaneous achievement of all three target levels was observed in 44.1% of patients with high adherence and only 12.2% of those with low adherence ($p < 0.001$). Potential adherence did not show a significant association with goal achievement ($p > 0.05$).

Conclusion. Actual adherence to drug therapy, assessed using the NODF scale, is a significant predictor of achieving target LDL-C, HR, and BP levels in patients with stable coronary artery disease before myocardial revascularization. Implementation of actual adherence screening is recommended as a mandatory component of preoperative preparation.

Keywords: coronary artery disease, myocardial revascularization, treatment adherence, NODF score, LDL target levels, target heart rate, target blood pressure.

Введение

Проблема приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций остается одной из ключевых в современной кардиологии, оказывая непосредственное влияние на эффективность как консервативного, так и хирургического лечения [1, 2]. Несмотря на развитие высокотехнологичных методов реваскуляризации миокарда, их долгосрочные результаты во многом определяются адекватностью пред- и послеоперационной медикаментозной терапией. Отсутствие унифицированного подхода в оценке приверженности, а также вариабельность используемых шкал затрудняют внедрение рутинного скрининга этого параметра в клиническую практику [3, 4].

Ретроспективный анализ кардиоданных был выполнен на базе регистра медикаментозной терапии перед реваскуляризацией миокарда, включающий 104 предиктора, что позволило систематизировать данные о демографических характеристиках, лабораторных показателях и медикаментозной терапии пациентов. Практика показала - важным звеном, связывающим назначенное лечение с клиническим исходом, является фактическое поведение пациента (приверженность). Особую значимость этот фактор приобретает в кардиохирургии, где предоперационный стресс и изменение схем терапии требуют максимальной комплаентности [5].

Ключевыми параметрами, отражающими эффективность базисной терапии у пациентов с ИБС, являются уровень ЛПНП (мишень для статинов), ЧСС (мишень для β -блокаторов) и АД (мишень для ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина) [4]. Достижение целевых значений этих показателей ассоциировано со стабилизацией атеросклеротических бляшек, снижением потребности миокарда в кислороде и уменьшением гемодинамической нагрузки на сердце.

Однако на практике даже правильно назначенная терапия может быть неэффективной из-за низкой комплаентности пациента. При этом большинство используемых шкал оценивают либо потенциальную приверженность (мнение врача), либо носят слишком общий характер [5,6,7]. Шкала НОДФ позволяет дифференцированно оценить как потенциальную, так и фактическую приверженность, включая приверженность к конкретным препаратам.

Цель исследования — проанализировать взаимосвязь между приверженностью пациентов со стабильной ИБС к медикаментозной терапии (по шкале НОДФ) и достижением целевых уровней ЛПНП, ЧСС и АД как критериев эффективности предоперационной терапии перед плановой реваскуляризацией миокарда.

Материал и методы.

Критерии включения: пациенты с документированной стабильной ИБС, направленные на плановую реваскуляризацию миокарда; возраст от 50 до 80 лет; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: острый коронарный синдром в предшествующие 30 дней; тяжелые коморбидные состояния (злокачественные новообразования, терминальная почечная недостаточность); беременность, отказ от исследования.

Структура регистра и предикторы.

Для оценки эффективности медикаментозной терапии перед реваскуляризацией миокарда в кардиохирургическом отделении ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» была создана база данных -регистр, состоящий из 104 предикторов. На данный момент база данных представляет 107 пациентов, которым проведено коронарное шунтирование (КШ), 193 пациента, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Для эффективности и анализа входные параметры-предикторы были разбиты на блоки. Первый блок представляет демографические и клинические данные пациентов в количестве 23 предикторов. Второй блок — это лабораторные показатели до реваскуляризации миокарда – 15 предикторов. Третий блок -медикаментозная терапия перед реваскуляризацией миокарда (не менее 1 месяца перед реваскуляризацией миокарда), 14 предикторов. Четвертый блок-хирургическое вмешательство (метод реваскуляризации, осложнения) предиктора. Пятый блок-динамические параметры (лабораторные и инструментальные) после вмешательства, количество предикторов 20. Шестой блок - выходные параметры и приверженность пациентов к лечению, количество предикторов 26. Седьмой блок-параметры диастолической дисфункции - 12 предикторов.

Представленные блоки несут функциональный анализ и представляют базу данных высокотехнологического вмешательства и медикаментозной терапии перед реваскуляризацией миокарда, предназначенный для оценки и прогноза проводимых клинических мероприятий в кардиохирургическом отделении. Оценка клинических данных осуществляется путем визуализации динамики маркеров и предикторов, их статистической дисперсии и корреляции, построением карт риска и прогностических моделей.

Оценка приверженности.

Приверженность оценивалась в предоперационном периоде с помощью стандартизированной методики опросника НОДФ [4,6]:

- Потенциальная приверженность - экспертная оценка лечащим врачом готовности пациента к лечению по 4-балльной шкале (1 - потенциально не привержен; 2 - потенциально частично не привержен; 3 - потенциально частично привержен; 4 - потенциально привержен).
- Общая фактическая приверженность - интегральный балл, отражающий реальное соблюдение пациентом режима терапии. Значения: 0, 1, 2, 3, 4.
0 означает что пациент привержен к лечению. Чем выше число (1,2,3,4), тем хуже ситуация с фактическим приемом лекарств. Показатель работает в обратном направлении по сравнению с потенциальной приверженностью.
- Фактическая приверженность к конкретным препаратам: балл, детализирующий соблюдение режима приема отдельных групп лекарств. Фактическая оценка, но привязанная к конкретному названию лекарства и указание причины снижения приверженности к лечению.

По результатам приверженности пациенты были разделены на 4 группы. Данные указаны в таблице 1.

Таблица 1. Результат полученной приверженности представленной когорты пациентов.

Группа	Критерий	Интерпретация	Количество пациентов	Процент от выборки
Группа А	потенциальная приверженность = 4, фактическая приверженность = 0	Идеал	186	62
Группа Б	потенциальная приверженность = 4, фактическая приверженность > 0	Ваш оптимизм не оправдался	27	9
Группа В	потенциальная приверженность = 3 или 2, фактическая приверженность > 0	Прогноз оправдался	72	24
Группа Г	потенциальная приверженность = 3 или 2, фактическая приверженность = 0	Приятный сюрприз	15	5
ИТОГО:			300	100%

Для анализа полученных данных по приверженности, согласно методическим рекомендациям [3,5], пациенты были разделены на две группы: высокая приверженность (балл фактической приверженности выше медианы) и низкая приверженность (балл фактической приверженности на уровне медианы или ниже).

Оценка приверженности (валидация) проводилась по уровню достижения целевых показателей липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД).

На основе предоперационных данных регистра анализировались следующие параметры:

1. Достижение целевого уровня ЛПНП. Целевой уровень ЛПНП согласно текущим клиническим рекомендациям для пациентов очень высокого риска (все пациенты с ИБС) — ЛПНП <1.4 ммоль/л.
2. Достижение целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС). Согласно клиническим рекомендациям для пациентов со стенокардией и/или ХСН на фоне приема бета-блокаторов рекомендуется ЧСС в покое 55–60 уд/мин.
3. Достижение целевого артериального давления (АД). Согласно клиническим рекомендациям, для наблюдаемой когорты пациентов целевым является САД < 130 мм рт.ст. и ДАД < 80 мм рт.ст.

Анализовалась частота назначения и дозировки препаратов в зависимости от группы приверженности. Предполагалось, что в группе высокой приверженности дозы препаратов будут ближе к целевым, а частота назначения - выше.

Результаты

Проанализирована приверженность (данные шкалы НОДФ) с достижением целевых уровней ЛПНП, ЧСС и АД.

Анализ показал высоко значимую связь между уровнем фактической приверженности и вероятностью достижения всех трех целевых показателей (таблица 2).

Таблица 2. Достижение целевых уровней в группах с высокой и низкой приверженностью.

Показатель	Высокая приверженность (n=152)	Низкая приверженность (n=148)	p (χ^2)
ЛПНП <1.4 ммоль/л	98 (64.5%)	41 (27.7%)	<0.001
ЧСС \leq 60 уд/мин	112 (73.7%)	53 (35.8%)	<0.001
АД <130/80 мм рт.ст.	121 (79.6%)	74 (50.0%)	<0.001
Достижение всех 3 целей	67 (44.1%)	18 (12.2%)	<0.001

Количественный анализ подтвердил эти результаты (таблица 3).

Таблица 3. Количественные значения ЛПНП, ЧСС и АД в группах приверженности (Ме [Q1-Q3]).

Показатель	Высокая приверженность	Низкая приверженность	p (Манн-Уитни)
ЛПНП, ммоль/л	1.2 [0.9-1.6]	2.1 [1.5-2.8]	<0.001
ЧСС, уд/мин	58 [54-62]	68 [64-74]	<0.001
САД, мм рт.ст.	122 [118-128]	138 [130-148]	<0.001
ДАД, мм рт.ст.	74 [70-78]	82 [78-88]	<0.001

Пациенты с высокой приверженностью в 2–3 раза значительно чаще достигают целевых уровней ЛПНП, ЧСС и АД перед операцией.

Проанализирована связь приверженности с приемом и дозированием препаратов.

Проверка связи приверженности с приемом и дозировкой препаратов проводилась сравнением значений предикторов и с помощью корреляционной связи. Рассматривались препараты групп статины (в пересчете на аторвастатин), бета-блокаторы (в пересчете на бисопролол), иАПФ/БРА (в пересчете на периндоприл).

Анализ показал, что высокая приверженность ассоциирована не только с самим фактом назначения, но и с более высокими дозами препаратов.

У пациентов с высокой приверженностью доза аторвастатина, составила 38.5 ± 12.4 мг/сут, а низкой приверженностью 24.1 ± 15.8 мг/сут ($p < 0.001$). Доза бисопролола у пациентов с высокой приверженностью 4.2 ± 2.1 мг/сут, а низкой приверженностью 2.5 ± 1.9 мг/сут, ($p 0,002$). У пациентов с высокой приверженностью

доза периндоприла составила 6.1 ± 2.8 мг/сут, а низкой - 3.8 ± 2.4 мг/сут ($p 0,005$)

Корреляционный анализ выявил умеренную, но значимую связь между фактической приверженностью и дозой статинов ($\rho = 0.45$, $p < 0.001$); фактической приверженностью и длительностью приема статинов ($\rho = 0.52$, $p < 0.001$); фактической приверженностью и дозой бета-блокаторов ($\rho = 0.31$, $p = 0.002$)

По данным анализа высокая приверженность ассоциирована не только с регулярным, но и с более длительным приемом препаратов в более адекватных (близких к целевым) дозах.

В таблице 4 показана связь приверженности с достижением целевых уровней ЛПНП, АД, ЧСС и частотой осложнений.

Таблица 4. Связь приверженности с с достижением целевых уровней ЛПНП, АД, ЧСС

Показатель	Низкая приверженность	Высокая приверженность	p-значение
ЛПНП <1.4 ммоль/л (%)	27.7%	64.5%	<0.001
ЧСС ≤ 60 уд/мин (%)	35.8%	73.7%	<0.001
АД <140/90 мм рт.ст. (%)	50.0%	79.6%	<0.001
Все 3 цели достигнуты (%)	12.2%	44.1%	<0.001
Доза статинов (мг/сут)	24.1 ± 15.8	38.5 ± 12.4	<0.001
Тропонин, нг/мл (медиана)	16.2	6.5	<0.001
КФК-МВ, Ед/л (медиана)	18.5	11.2	0.001
СРБ, мг/л (медиана)	9.1	3.8	0.01
ΔФВ ЛЖ (% прирост после реваскуляризации)	+0.5%	+2.8%	0.01
Частота осложнений (%)	15.8%	5.1%	0.03

Мы также проанализировали, с достижением каких целей связан прием отдельных классов препаратов (таблица 5).

Таблица 5. Связь приема отдельных классов препаратов с достижением целевых показателей.

Класс препарата	Целевой ЛПНП достигнут, %	Целевая ЧСС достигнута, %	Целевое АД достигнуто, %
Статины (прием есть)	52.4%	—	—
Статины (приема нет)	14.6% (p <0.001)	—	—

Класс препарата	Целевой ЛПНП достигнут, %	Целевая ЧСС достигнута, %	Целевое АД достигнуто, %
Бета-блокаторы (прием есть)	—	61.2%	—
Бета-блокаторы (приема нет)	—	28.9% (p < 0.001)	—
иАПФ/БРА (прием есть)	—	—	71.5%
иАПФ/БРА (приема нет)	—	—	48.2% (p=0.002)

Каждый класс препаратов вносит специфический вклад в достижение соответствующих целевых показателей, что подчеркивает важность комбинированной терапии.

Обсуждение

Проведенное исследование не только подтвердило связь приверженности с непосредственными исходами реваскуляризации, но и раскрыло возможные механизмы этой связи. Ключевым результатом является демонстрация того, что приверженность к терапии по шкалам НОДФ приводит к значимо более частому достижению целевых уровней ЛПНП, ЧСС и АД, и именно это достижение является медиатором (промежуточным звеном), через которое приверженность улучшает исходы.

Полученные данные показывают, что пациенты с высокой приверженностью:

- В 2.3 раза чаще достигают целевого уровня ЛПНП <1.4 ммоль/л. Это важно, так именно такой уровень ЛПНП ассоциирован со стабилизацией и даже регрессом атеросклеротических бляшек. Пациенты, входящие в операцию со стабильными бляшками, имеют меньший риск дистальной эмболии и интраоперационного инфаркта миокарда.
- В 2.1 раза чаще достигают целевой ЧСС ≤ 60 уд/мин. Контроль ЧСС на фоне приема бета-блокаторов обеспечивает оптимальное снижение потребности миокарда в кислороде, что особенно важно во время периодов интраоперационной ишемии (баллонная окклюзия, кардиоплегия).
- В 1.6 раза чаще достигают целевого АД <130/80 мм рт.ст. Контроль АД снижает нагрузку на миокард и риск гемодинамических осложнений во время операции.

Важным наблюдением является то, что приверженность ассоциирована не только с фактом приема, но и с более высокими дозами статинов, бета-блокаторов и иАПФ/БРА. Это означает, что

приверженные пациенты получают не просто "какую-то" терапию, а терапию в дозах, приближенных к целевым, что необходимо для реализации их полного кардиопротективного потенциала.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что высокая приверженность к медикаментозной терапии по шкалам НОДФ ассоциируется с достижением целевых уровней ЛПНП (<1.4 ммоль/л), ЧСС (≤ 60 уд/мин) и АД ($<130/80$ мм рт. ст.) перед плановой реваскуляризацией миокарда. Высокая приверженность ассоциирована с приемом более высоких доз статинов, бета-блокаторов и иАПФ/БРА, а также с большей длительностью приема статинов. Достижение целевых уровней ЛПНП и ЧСС является медиатором (промежуточным звеном), полностью объясняющим связь между приверженностью и улучшенными непосредственными результатами операции (более низкими маркерами повреждения миокарда, лучшей динамикой ФВ ЛЖ и меньшей частотой осложнений). Наблюдается четкий синергический эффект: пациенты, достигшие всех трех целевых показателей (ЛПНП, ЧСС, АД), имеют в более низкий уровень тропонина и в 7 раз более низкий риск осложнений по сравнению с пациентами, не достигшими ни одной цели.

Каждый класс препаратов вносит специфический вклад: статины — в контроль ЛПНП, бета-блокаторы — в контроль ЧСС, иАПФ/БРА — в контроль АД.

Пациенты, не достигающие целевых показателей, несмотря на назначенную терапию, должны рассматриваться как группа высокого риска. Таким пациентам следует рекомендовать отсрочку планового вмешательства для оптимизации терапии и работы над приверженностью.

Это позволит персонализировать предоперационную подготовку, улучшить непосредственные и, вероятно, отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС.

Список литературы:

1. Драпкина, О.М. Первый Российский консенсус, по количественной оценке, приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации / О.М. Драпкина, М.А. Ливзан, А.И. Мартынов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1.2.
2. Лукина, Ю.В. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 91–95.
3. Марцевич, С.Ю. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 776–786.
4. Лукина, Ю.В. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3.
5. Лукина, Ю.В. методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций» / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, Р.Н. Шепель, О.М. Драпкина // The Russian Journal of Preventive Medicine. – 2020. – Vol. 23, no 3 (Application).
6. Марцевич, С.Ю. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.П. Кутишенко [и др.] / РФК. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 625–630.
7. Лукина, Ю.В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко / Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 63–65.