

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE)

Гусейнова Э.Т.*, Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П.,
Благодатских С.В., Драпкина О.М., Марцевич С.Ю.

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

Цель. Оценить качество медикаментозной терапии больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и приверженность пациентов к лечению в зависимости от предшествующего наблюдения в специализированном медицинском центре в рамках амбулаторного регистра.

Материал и методы. Проведен анализ качества медикаментозной терапии пациентов с ХСН в рамках проспективного наблюдательного исследования COMPLIANCE (NCT04262583). В исследование включены 72 пациента с ХСН, верифицированной согласно протоколу. Средний возраст больных составил 69,1±9,5 лет. (женщин 31%, мужчин 69%). Пациенты были разделены на группы: первично обратившиеся в специализированный подразделение в период включения в исследование, и ранее наблюдавшихся в специализированном подразделении и обратившиеся туда в период с 01.12.2019 г. по 31.01.2020 г. Оценка общей приверженности к медикаментозной терапии проводилась с помощью оригинального опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармако-терапии», который был дополнен вопросами по оценке фактической приверженности к конкретным препаратам, рекомендованным пациентам с ХСН.

Результаты. По результатам исследования бета-адреноблокаторы были назначены 70 (97,2 %) пациентам. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) были рекомендованы 68 больным (94%). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов входили в состав терапии у 6 пациентов из 9, которым было показано такое лечение (66,6%). Выбор препарата внутри группы был не всегда адекватен: так, ингибиторы АПФ/БРА с доказанной эффективностью у пациентов с ХСН были назначены только 72% пациентов. Сравнительный анализ приверженности к медикаментозной терапии между пациентами выделенных групп продемонстрировал более высокую приверженность к рекомендованной терапии больных, ранее наблюдавшихся в специализированном центре.

Заключение. Качество медикаментозной терапии пациентов с ХСН не всегда соответствует действующим клиническим рекомендациям. Выбор препарата внутри группы не всегда адекватен. Регулярное наблюдение в специализированном центре способствует более высокой приверженности к рекомендованной терапии.

Ключевые слова: качество лекарственной терапии, хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, приверженность к лечению, регистр.

Для цитирования: Гусейнова Э.Т., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Благодатских С.В., Драпкина О.М., Марцевич С.Ю. Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):738-742. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-10.

Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study)

Guseynova E.T.*, Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Blagodatских S.V., Drapkina O.M., Martsevich S.Yu.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. Assess the medical therapy quality in patients with chronic heart failure (CHF) and patients' adherence to the treatment depending on the previous observation in a specialized medical center as part of an outpatient registry.

Materials and methods. An analysis of the medical therapy quality in patients with CHF was carried out as part of the COMPLIANCE prospective observational study (NCT04262583). 72 patients with CHF verified according to the protocol were included in the study. The average age of the patients was 69.1±9.5 years (31% of women and 69% of men). Patients were divided into groups: those who first applied to a specialized department during the period of the study inclusion, or those who were previously observed in a specialized department. The general adherence assessment to medical therapy was carried out using the original questionnaire «The adherence scale of the National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy» which was supplemented with questions to assess the actual adherence to specific medical drugs recommended for patients with CHF.

Results. According to the results of the study, beta-blockers were prescribed to 70 (97.2%) patients. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi)/angiotensin receptor blockers (ARBs) were recommended in 68 (94%) patients. Mineralocorticoid receptor antagonists were included in therapy in 6 out of 9 patients who were shown to be prescribed (66.6%). The choice of medical drugs within the group was not always adequate. For example, ACEi/ARBs with proven efficacy in patients with CHF were prescribed only in 72% of patients. Comparative analysis of adherence to medical therapy between patients of the selected groups demonstrated a higher adherence to the recommended therapy in patients who were previously observed in a specialized center.

Conclusion. The medical therapy quality for patients with CHF doesn't always comply with current clinical guidelines. The choice of a medical drug within a group is not always adequate. Regular observation in a specialized center contributes to a higher adherence to the recommended therapy.

Key words: quality of drug therapy, chronic heart failure, clinical guidelines, adherence to treatment, registry.

For citation: Guseynova E.T., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Blagodatskih S.V., Drapkina O.M., Martsevich S.Yu. Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):738-742. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-10.

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

Received/Поступила: 26.09.2021

Accepted/Принята в печать: 07.10.2021

Введение

Несмотря на разработку все большего числа клинических рекомендаций и схем лечения различных заболеваний, вопросы качества медикаментозной терапии по-прежнему не теряют своей актуальности. Это относится и к лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Коморбидность таких пациентов заставляет учитывать множество нозологий и обусловленных ими особенностей при выборе препарата внутри класса, в связи с чем задача качественного лечения больных ХСН становится еще более трудной.

Сразу в нескольких крупных зарубежных регистрах пациентов с ХСН было показано, что такие пациенты не получают всех необходимых лекарственных препаратов (ЛП) согласно клиническим рекомендациям (КР), в том числе – конкретных ЛП внутри класса в рекомендованных целевых дозах.

Так, в регистре CHAMP-HF (США), включающем 2588 амбулаторных пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса (ФВ), было показано, что в течение 12 мес наблюдения менее 1% пациентов одновременно получали целевые дозы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА)/ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина, бета-адреноблокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [1].

В регистре OPTIMIZE-HF с участием 20441 пациента с ХСН проводился анализ смертности через год после последней госпитализации. Назначение на госпитальном этапе ББ, АМКР или имплантация кардиовертера-дефибриллятора были связаны с лучшим клиническим исходом и использовались для определения качества помощи на госпитальном этапе [2].

Цель данной работы – оценить качество медикаментозной терапии и приверженность лечению больных ХСН в зависимости от предшествующего наблюдения в специализированном медицинском центре в рамках амбулаторного регистра.

Материал и методы

Оценка качества медикаментозной терапии у пациентов с ХСН выполнялась в рамках исследования COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry; NCT04262583). Исследование COMPLIANCE проводилось на базе регистра ПРОФИЛЬ – регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра [3]. В исследование включались больные с верифицированной ХСН, обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение в период с 01 декабря 2019 г. по 31 декабря 2020 г. Протокол и первые результаты исследования описаны ранее [4].

Был проведен анализ качества лечения 72 пациентов с ХСН, верифицированной согласно протоколу. За основу были взяты КР Европейского общества кардиологов 2016 г. по лечению пациентов с ХСН [5].

Оценка общей приверженности к медикаментозной терапии проводилась с помощью оригинального опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии» (НОДФ), который был дополнен вопросами по оценке фактической приверженности к конкретным препаратам, рекомендованным пациентам с ХСН [6].

Пациенты были разделены на группы: первично обратившиеся в специализированное подразделение в период включения в исследование (первичные пациенты), и ранее наблюдавшиеся в данном отделе и обратившиеся к врачу в указанный период (повторные пациенты).

Основными критериями качественной медикаментозной терапии были: назначение рекомендованных ЛП, отсутствие назначения не рекомендованных ЛП согласно КР; правильный выбор препаратов внутри класса; отсутствие полипрагмазии.

Статистический анализ результатов выполнялся с использованием стандартных методов описательной статистики при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений (М) и среднеквадратичных откло-

нений (SD), или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%;75%] (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели). Сравнительный анализ качественных переменных выполнялся с помощью известных критериев значимости [парный t-критерий Стьюдента, Манна-Уитни, χ^2 критерий и другие]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика групп больных представлена в табл. 1.

При оценке качества назначенной терапии было выявлено, что ББ были назначены 70 (97,2%) пациентам с ХСН (30 первичных и 37 повторных; табл. 2), однако ББ с доказанной согласно КР эффективностью были назначены только в 85,7% случаев ($n=60$). Целевая доза не была достигнута ни в одной из групп пациентов. При сравнении частоты достижения целевой дозы между группами первичных и повторных пациентов (3,3% против 4,8%) статистически значимой разницы в достижении целевой дозы между первичными и повторными пациентами не выявлено.

Ингибиторы АПФ/БРА были назначены 94% ($n=68$) пациентов, при этом препараты с доказанной при ХСН эффективностью – 72% пациентов ($n=49$). 18 пациентам (11 первичным и 7 повторных) были назначены ЛП, не входящие в КР (табл. 3). Только 12% ($n=8$) пациентов из всех, кому были назначены ингибиторы АПФ/БРА, получали их в целевых дозах. Из ингибиторов АПФ только для эналаприла отмечено статистически значимо более частое достижение целевой дозы в группе повторных пациентов по сравнению с обратившимися впервые ($p=0,004$).

Результаты сравнительного анализа приверженности к рекомендованному лечению ХСН у пациентов, впервые обратившихся в центр и наблюдавшихся там

Table 1. Clinical characteristics of patients with CHF ($n = 72$)
Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ХСН ($n=72$)

Характеристики	Первичные пациенты ($n=32$)	Повторные пациенты ($n=40$)
Мужчины, n (%)	18 (56,3)	33 (82,5)
Курение, n (%)	7 (21,9)	7 (17,5)
АГ, n (%)	29 (90,6)	35 (87,5)
ИМТ, n (%)		
• Норма (<25 кг/м ²)	6 (18,8)	5 (12,5)
• Избыточная масса тела (25-29,9 кг/м ²)	11 (34,4)	15 (37,5)
• Ожирение 1 степени (30-34,9 кг/м ²)	11 (34,4)	18 (45,0)
• Ожирение 2 степени (35-39,9 кг/м ²)	3 (9,4)	2 (5,0)
СД, n (%)	8 (25,0)	11 (27,5)
ФП, n (%)	17 (53,1)	15 (37,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	14 (43,8)	26 (65,0)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	8 (25,0)	17 (42,5)
АКШ в анамнезе, n (%)	4 (12,5)	3 (7,5)
Аневризма ЛЖ, n (%)	2 (6,3)	6 (15,0)
ХОБЛ, n (%)	10 (31,3)	9 (22,5)
ЖЭ и/или НЖЭ (>10000 /сут), n (%)	2 (6,3)	3 (7,5)
Заболевания щитовидной железы, требующие медикаментозной терапии, n (%)	6 (18,8)	3 (7,5)

ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЛЖ – левый желудочек, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия

ранее, приведены в табл. 4. Пациенты, наблюдавшиеся в специализированном центре длительное время, оказались более привержены терапии в целом, чем первично обратившиеся. Приверженность к приему ББ не отличалась у пациентов исследуемых групп.

Table 2. Prescribed therapy with beta-blockers in the studied groups

Таблица 2. Назначенная терапия бета-адреноблокаторами в изучаемых группах

Препарат	Первичные пациенты ($n=32$)		Повторные пациенты ($n=40$)		Целевая доза [6]
	мг/сут	n	мг/сут	n	
Бисопролол	5 [2,5;5]	15	2,5 [5;5]	22	10 мг 1 р/сут
Карведилол	25 [19;25]	3	25 [25;25]	5	25 мг 2р/сут
Метопролол	21,9 [38;50]	6	37,5 [50; 125]	7	200 мг 1 р/сут
Небиволол	-	0	5 [5; 5]	2	10 мг 1 р/сут
Соталол	40 [40;100]	3	160	1	Нет в КР

Данные представлены в виде Me [25% ;75]
 n – количество пациентов, которым назначались препараты, КР – клинические рекомендации
 $p < 0,05$ для всех бета-адреноблокаторов при межгрупповом сравнении

Table 3. Prescribed therapy with RAAS blockers in the studied groups

Таблица 3. Назначенная терапия блокаторами РААС в изучаемых группах

Препарат	Первичные пациенты (n=32)		Повторные пациенты (n=40)		Целевая доза [6]
	мг/сут	n	мг/сут	n	
Ингибиторы АПФ					
Эналаприл	5 [5;7,5]	3	20 [20;20]*	11	20 мг 2 р/сут
Лизиноприл	10 [3,75;20]	5	10	1	20-35 мг 1 р/сут
Рамиприл	6,25 [7,5; 8,75]	2	7,5 [5;10]	6	10 мг 1 р/сут
Периндоприл	5 [5;6,5]	7	5 [5;5]	6	Нет в КР
Фозиноприл	n=0	0	20 (n=1)	1	Нет в КР
Блокаторы рецепторов ангиотензина					
Лозартан	50 [50;100]	6	25 [25;81,3]	6	150 мг 1 р/сут
Валсартан	90 [60;130]	4	40 [40;80]	5	160 мг 2 р/сут
Кандесартан	16 [12;20]	3	n=0	0	32 мг 1 р/сут
Азилсартан	40	1	n=0	0	Нет в КР
АМКР					
Спиронолактон	25 [25;25]	12	25 [25;25]	15	50 мг 1 р/сут
Эплеренон	25	1	50 [25;50]	3	50 мг 1 р/сут

Данные представлены в виде Ме [25% ;75]

n – количество пациентов, которым назначались препараты, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

* - p<0,05 по сравнению с группой первичных пациентов

Table 4. Adherence to treatment in the studied groups

Таблица 4. Приверженность лечению в изучаемых группах

Группа препаратов	Первичные пациенты	Повторные пациенты	p
ББ	70,0% (21 из 30)	83,8% (31 из 37)	0,395
Ингибиторы АПФ	32,3% (10 из 31)	76,9% (30 из 39)	0,001
АМКР (Спиронолактон)	38,5% (5 из 13)	100% (18 из 18)	0,001
Общая приверженность к терапии	15,6% (5 из 32)	72,5% (29 из 40)	0,001

Расчет проводился на количество пациентов, которые получали назначенную терапию

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ – бета-адреноблокаторы

Обсуждение

Результаты, полученные в исследовании, в целом продемонстрировали, что основными проблемами снижения качества лекарственного лечения ХСН являются неверный выбор ЛП и недостижение рекомендованных целевых доз ЛП.

Это согласуется с результатами крупных регистров SHARP-HF и QUALIFY [1, 7]. В регистре QUALIFY качество терапии также определяли по назначению ЛП согласно КР и по достижению рекомендованной дозы ЛП. Пациенты с ХСН рекомендованную дозу ингибиторов АПФ получали только в 27,3% случаев, БРА – в 49,9%, ББ – в 48,5% [7]. По данным регистра SHARP-HF большинство пациентов с ХСН также не получали по-

казанные согласно КР препараты в целевых дозах [1].

В исследование CIBIS-ELD целевые дозы бисопролола и карведилола после 12 нед лечения были достигнуты только у 25% больных ХСН [8]. Следует подчеркнуть, что недостижение целевых доз и связанная с этим недостаточная эффективность терапии ХСН отрицательно сказывается на прогнозе пациентов с данной нозологией. Так, в регистре BIOSTAT-CHF было показано, что достижение <50% от целевой дозы ЛП при лечении пациентов с ХСН связано с высоким риском госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности [9].

Кроме того, снижение эффективности терапии ХСН возможно в результате недостаточной приверженности пациентов к рекомендованному лечению. По результатам нашего исследования наиболее уязвимы в отношении приверженности к лечению оказались пациенты, впервые обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра по сравнению с ранее наблюдавшимися.

Заключение

Качество медикаментозной терапии пациентов с ХСН не всегда соответствует действующим КР, а выбор препарата внутри группы не всегда адекватен. Регулярное наблюдение в специализированном центре способствует более высокой приверженности к рекомендованной терапии.

Отношения и Деятельность: нет.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Relationships and Activities: none.

Funding: The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365-83. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.015.
2. Hernandez AF, Hammill BG, Peterson ED, et al. Relationships between emerging measures of heart failure processes of care and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2010;159(3):406-13. DOI:10.1016/j.ahj.2009.12.024.
3. Martsevich SYu, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):133-7 (In Russ.). [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиплипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013; 9(2):133-38]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
4. Martsevich SYu, Guseynova ET, Kutishenko NP, et al. Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):571-8. [Марцевич С.Ю., Гусейнова Э.Т., Кутищенко Н.П., и др. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):571-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-11.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. DOI:10.1002/ehfj.592.
6. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576-83. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
7. Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al.; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):921-9. DOI:10.1002/ehfj.1459.
8. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(6):670-80. DOI:10.1093/eurjhf/hfr020.
9. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1883-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehx026.

About the Authors / Сведения об авторах:

Гусейнова Эльмира Тамерлановна [Elmira T. Guseynova]

eLibrary SPIN 9267-0234, ORCID 0000-0003-3908-5497

Кутищенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

Толпыгина Светлана Николаевна [Svetlana N. Tolpygina]

eLibrary SPIN 6870-4735 ORCID 0000-0003-0160-0158

Воронина Виктория Петровна [Victoria P. Voronina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0001-5603-7038

Благодатских Светлана Владимировна

[Svetlana V. Blagodatskikh]

eLibrary SPIN 1628-3443, ORCID 0000-0001-8445-0153

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362