

Снижение сердечно-сосудистой смертности: как работают способы улучшения приверженности лечению в эпоху трансляционной медицины

И.В. Жиров

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности и заболеваемости среди населения Российской Федерации. Кратко описаны сложности с поддержанием оптимальной приверженности пациентов лечению, даны возможные решения данной проблемы.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, приверженность лечению, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая оболочка.

Для цитирования: Жиров И.В. Снижение сердечно-сосудистой смертности: как работают способы улучшения приверженности лечению в эпоху трансляционной медицины. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 49–53. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000835

Decreasing cardiovascular morbidity: how to improve adherence to the treatment in the translational era

I.V. Zhiron

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Cardiovascular diseases are the main drivers of the morbidity and mortality in Russian Federation. We briefly discussed the poor adherence of the patients and outlined the solutions of this problem.

Key words: cardiovascular diseases, adherence to treatment, acetylsalicylic acid, enteric-coated tablets.

For citation: Zhiron I.V. Decreasing cardiovascular morbidity: how to improve adherence to the treatment in the translational era. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 49–53. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000835

АД – артериальное давление
АСК – ацетилсалициловая кислота
ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
ЦОГ – циклооксигеназа

Несмотря на серьезные достижения современного здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания остаются лидирующей причиной смертности населения Российской Федерации. В 2018 г. заболеваемость болезнями системы кровообращения составляла 32,6 на 1 тыс. населения, смертность от болезней системы кровообращения – 573,6 случая на 100 тыс. населения, что составляет 46,3% от всей смертности в нашей стране [1]. В рамках Национального проекта «Здравоохранение» поставлена амбициозная задача уменьшения данного показателя до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024 г. [2]. Кроме влияния на смертность сердечно-сосудистые заболевания значимо расходуют человеческие и финансовые ресурсы системы здравоохранения, что делает крайне актуальной задачей разработку и совершенствование лечебно-диагностических подходов к ведению пациентов с кардиоваскулярной патологией [3], поскольку как минимум до 2030 г. именно сердечно-сосудистые заболевания будут главным фактором в мировых тенденциях заболеваемости и смертности [4, 5].

Соответственно, и конкретный специалист, и общественное здравоохранение стоят перед выбором – что является наиболее важным и значимым фактором, способным карди-

нально изменить сложившуюся ситуацию: широкое внедрение инновационных подходов или же кропотливая, тяжелая работа по соблюдению уже существующих клинических рекомендаций, оптимизации имеющихся схем лекарственной и нелекарственной терапии, повышение приверженности пациентов лечению?

Как известно, лекарственные препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, можно условно разделить на патогенетические, направленные на улучшение клинических исходов, и симптоматические, задачей которых являются улучшение качества жизни и коррекция имеющихся неблагоприятных симптомов [5]. При этом необходимо отметить, что лекарственные средства, в наибольшей степени эффективные для улучшения прогноза, далеко не всегда ведут к улучшению качества жизни (например, статины) или даже иногда его ухудшают (развитие эректильной дисфункции, изменения настроения при длительном приеме β -адреноблокаторов). Это делает крайне важным широкое применение в реальной практике методов повышения приверженности пациентов лечению и необходимость обучения как самих больных, так и членов их семьи. Еще более важными считаются вопросы первичной

профилактики, при которой возможно снижение риска развития не просто сердечно-сосудистых событий, но и состояний, ведущих к их возникновению.

К большому сожалению, реальная практика достаточно серьезно отличается от условий, моделируемых рандомизированными клиническими исследованиями. Это связано как с тем, что горизонт наблюдения в крупных трайлах редко превышает 5 лет, так и с тем, что портрет реального пациента не совпадает со средними показателями их выборки вследствие имеющихся достаточно жестких критериев включения/исключения [6, 7].

Авторы многочисленных популяционных исследований описывают, что прием препаратов, влияющих на прогноз, сталкивается с определенными сложностями. Сюда можно отнести трудности с достижением целевых значений артериального давления – АД (по данным крупного европейского регистра EUROASPIRE V из 8261 пациента принимали гипотензивную терапию 95% больных, однако целевые уровни АД достигнуты только у 46% из них) [8], целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности – ЛПНП (в том же регистре уровень холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л выявлен у 61% пациентов высокого риска), тогда как в современных клинических рекомендациях установлены еще более жесткие целевые показатели липидного профиля [8].

При этом такие сложности при длительном наблюдении выявлены даже в группах традиционно жесткого контроля, в частности, при изучении 7086 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в Норвегии показано, что целевых уровней АД при долгосрочном наблюдении достигали только 50,0% пациентов, холестерина (ХС) ЛПНП – 52,2%, гликированного гемоглобина – 64,1%. При этом только лишь у 17% больных определялись целевые уровни всех трех этих показателей, тогда как концепция управления сахарным диабетом 2-го типа, основанная на жестком контроле целевых показателей, в этой стране принята практически 10 лет назад [9].

К числу лекарственных препаратов, несомненно влияющих на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, относится ацетилсалициловая кислота (АСК). Несмотря на то, что в последние годы имеются определенные закономерные вопросы к целесообразности применения этого препарата при первичной профилактике, назначение АСК в качестве вторичной профилактики остается краеугольным камнем длительного ведения таких пациентов [5]. Эффективность АСК при ее применении у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза несомненна. На фоне приема АСК почти на 1/4 уменьшается риск серьезных сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, сосудистой смерти) [10–12]. Известно также, что АСК при вторичной профилактике снижает общую смертность на 10% вследствие влияния на сосудистые причины [10, 11]. Вместе с тем остаточный риск довольно высок. В связи с этим появились специальные термины «резистентность к АСК» и «неуспех терапии АСК», которые определяют соответственно лабораторные и клинические проявления недостаточного угнетения функции тромбоцитов. Возможные причины этого приведены в **таблице**.

Однако в реальной клинической практике наиболее важной проблемой, ведущей к снижению эффективности терапии АСК, является приверженность пациента лечению. Пло-

Возможные причины, снижающие эффективность пероральных антитромбоцитарных средств, включая АСК (адапт. по [10–12])

Редуцированная биодоступность АСК
 Неадекватный режим приема АСК (низкая приверженность лечению)
 Неадекватная доза АСК
 Одновременный прием НПВП (например, ибупрофена, индометацина), возможно, препятствующих доступу АСК к месту связывания циклооксигеназы (ЦОГ)-1
 Альтернативные пути активации тромбоцитов
 Активация тромбоцитов по путям, которые не блокируются АСК (например, индукция активации тромбоцитов красными клетками: стимуляция коллагена, аденозиндифосфат, эpineфрин и тромбиновые рецепторы на тромбоцитах)
 Увеличенная чувствительность тромбоцитов к коллагену и аденозиндифосфату
 Биосинтез тромбосана по путям, которые не блокируются АСК (например, ЦОГ-2 моноцитов и макрофагов, сосудистых эндотелиальных клеток)
 Увеличенный обмен тромбоцитов
 Увеличенная продукция тромбоцитов костным мозгом в ответ на стресс
 Генетический полиморфизм
 Полиморфизм, включающий тромбоцитарные гликопротеиновые Ia/IIa, Ib/V/IX и IIb/IIIa рецепторы, а также коллагеновые и фактора Виллебранда рецепторы
 Полиморфизм ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбосан A₂-синтетазы или других ферментов арахидонового метаболизма
 Фактора XIII полиморфизм Val34Leu, ведущий к вариабельному угнетению активации фактора XIII малыми дозами АСК

хая приверженность пациентов препаратам АСК повышает риски сердечно-сосудистой смертности и кардиоваскулярных событий у больных с хроническими коронарными синдромами [13–16]. Скандинавские авторы изучали 601 527 пациентов, которым с профилактической целью назначены низкие дозы АСК. Все лица старше 40 лет не имели злокачественных новообразований, и приверженность приему АСК в течение первого года лечения у них значилась 80% и более. Факт наступления сердечно-сосудистой смерти определялся по официальным данным, полученным от шведских регуляторных органов. Показано, что отказ от терапии препаратами АСК на 37% увеличивал риск возникновения сердечно-сосудистых событий, что в абсолютном выражении составило 13,5 события на 1 тыс. человеко-лет наблюдения. В течение года после отказа от терапии АСК у 1 из 74 больных развивалось какое-либо кардиоваскулярное событие. Анализ в подгруппах выявил еще большее увеличение риска у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у пациентов, уже перенесших до начала лечения какое-либо событие. В этих подгруппах увеличение риска повторных событий составило уже 46% с абсолютными значениями 28,0 на 1 тыс. человеко-лет наблюдения. Повторное событие развивалось у 1 из 36 пациентов, переставших принимать препараты АСК. Крайне важно, что авторы достоверно отметили увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий при отмене приема АСК начиная с первых дней лечения. Медиана времени до наступления любого сердечно-сосудистого события в подгруппе переставших принимать АСК практически в 3 раза меньше по сравнению

Сведения об авторе/Контактная информация:

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-26619234-6129

с пациентами, оставшимися приверженными такой терапии (индекс времени 0,31, 95% доверительный интервал 0,22–0,43) [17]. Схожие результаты получены также другими группами исследователей на материале различных выборок пациентов, требующих вторичной профилактики коронарных событий [18–20].

Таким образом, создание оптимального терапевтического альянса между врачом и пациентом ведет к значимому улучшению клинических исходов у данной группы пациентов.

Отечественные и зарубежные авторы заключают, что снижение приверженности при приеме препаратов АСК может быть связано с появлением так называемых «малых гастроэнтерологических симптомов», не приводящих к жизнеугрожающим состояниям, но резко ухудшающим качество жизни [19, 21–23]. В многоцентровое проспективное обсервационное фармакоэпидемиологическое исследование ФОРПОСТ (ФармакоТерапия у пациентов, Перенесших Острые коронарные События) включены 757 пациентов (53,9% мужчины, средний возраст $62,1 \pm 7,6$ года), перенесших любые формы острых коронарных синдромов в течение 6 мес до момента включения. Всем больным предлагалось заполнить специально разработанную анкету для оценки комплаентности проводимой терапии АСК и выявления факторов, влияющих на этот показатель. Анкета состояла из двух разделов: первый включал общие вопросы, оценивающие клинико-демографический и социально-экономический статус пациента, второй – вопросы, оценивающие особенности терапии АСК, такие как длительность, дозирование, строгость соблюдения режима приема препарата, а также особенности, отражающие отношение пациентов к длительному профилактическому приему АСК. Авторами отмечена общая низкая приверженность лечению при длительном приеме АСК: 74,9% пациентов сообщали, что приостанавливали или полностью прекращали прием препарата, и лишь у 16,2% из них получены данные, отражающие высокую приверженность такому лечению [23]. Для нас являются важными полученные в работе данные о причинах приостановки/прекращения приема АСК. Оказалось, что одно из ключевых мест занимали причины, связанные с плохой переносимостью АСК при длительном приеме препарата. Так, 47,1% случаев приостановки терапии связаны с развитием различных проявлений гастропатии, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП (НПВП-гастропатии), – от изжоги и тошноты (11%) до болей в эпигастрии (7,9%) и кровотечений (6,3%). Авторы заключают, что 22% респондентов, у которых не зарегистрировано симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, тем не менее не соблюдали регулярный режим приема препарата, потому что опасались развития побочных реакций. По результатам исследования на момент опроса 29,7% респондентов отмечали наличие тех или иных симптомов НПВП-гастропатии, чаще всего пациенты жаловались на изжогу (10,6%), тяжесть, дискомфорт в подложечной области (6,2%), а также на боли в подложечной области на голодный желудок (4,2%) и после приема пищи (2,4%). Достоверно чаще развитие указанной симптоматики отмечалось у пациентов, принимавших обычную АСК, – 43,6% по сравнению с кишечнорастворимой АСК – 22,1% и буферизованной АСК – 27% ($\chi^2=18,15$; $p<0,01$ и $\chi^2=10,22$; $p=0,001$ соответственно) [23].

Каковы возможные пути улучшения качества оказания медицинской помощи кардиологическим пациентам, связанные с назначением лекарственных средств, модифицирующих прогноз?

Безусловно, одним из основных моментов является проведение образовательных мероприятий как для пациентов и

членов их семей, так и для специалистов первичного звена здравоохранения [24]. Многочисленными группами исследователей показано, что такая активность – независимый фактор улучшения клинических исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25–28].

Несомненно, важными для этих целей остаются вопросы выбора оптимальных форм лекарственных препаратов. Наиболее известным вариантом считается создание комбинированных препаратов – от фиксированных комбинаций до так называемых «полипилюль» [29]. Доказательства эффективности такого подхода получены в многочисленных исследованиях [29–31] и нашли свое воплощение в современных клинических рекомендациях, например, в рекомендациях по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов говорится, что «основной стратегией лечения является назначение фиксированных комбинаций с самого раннего начала лечения», а отказ от фиксированных комбинаций «возможен только в случае абсолютной невозможности их применения» [32].

Наличие сочетанной патологии и продвинутый возраст пациентов с сердечно-сосудистой патологией ведут к высокой частоте распространения когнитивных нарушений. Вследствие этого способы повышения приверженности, основанные на наглядности, в частности календарная упаковка, вносят существенную роль в повышении приверженности пациентов лечению [33]. Косвенные способы изучения данного подхода (оценка экономической целесообразности лечения, основанная на изучении затрат на длительную терапию, и расходов, связанных с обострением хронического заболевания) показали возможность уменьшения расходов системы здравоохранения, что может рассматриваться в качестве суррогатного маркера как большей эффективности, так и повышения приверженности лечению [30, 33].

Наконец, изменение лекарственной формы может вести к уменьшению частоты специфических побочных эффектов. Что касается препаратов АСК, кишечнорастворимая оболочка позволяет значимо уменьшить частоту симптомов желудочной диспепсии, что ведет к улучшению приверженности лечению [34, 35]. Отечественными авторами проведено проспективное 6-месячное открытое сравнительное исследование, в которое исходно включены 600 больных со стабильной стенокардией, находящихся на длительной терапии различными формами АСК. Выборку разделили на 4 группы: 200 больных, переведенных с других форм на оригинальный препарат АСК с кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин Кардио); 200 больных, уже находящихся на длительной терапии этим препаратом; 100 лиц, продолжающих прием генерикового препарата АСК с кишечнорастворимой оболочкой, и, наконец, 100 больных, длительно принимавших буферизованную АСК [36]. Эффективность, безопасность и приверженность лечению оценивали посредством стандартных тестов и аналоговых шкал; для оценки симптомов диспепсии в рамках исследования разработана специальная анкета. Перевод на прием Аспирина Кардио (1-я группа) осуществлялся по решению лечащего врача, при наличии в анамнезе желудочно-кишечных осложнений или значимых диспепсических проявлений. Через 6 мес наблюдения во всех группах отмечена сходная эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий. Пропорция пациентов с малыми кровотечениями схожа во всех группах при тенденции к их уменьшению на фоне приема оригинального препарата АСК с кишечнорастворимой оболочкой, частота больших кровотечений между группами не различалась. Авторы отмечали положительную динамику выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования после пере-

вода на препарат Аспирин Кардио; достоверное улучшение приверженности по индексу удовлетворенности лечением в 1 и 2-й группах; снижение доли лиц, не приверженных терапии АСК в этих группах, в 1,7 раза. По данным ROC-анализа средний балл по анкете желудочно-кишечных симптомов ≥ 3 предсказывал улучшение приверженности терапии в случае перевода на Аспирин Кардио с диагностической чувствительностью 72,3% и специфичностью 51,1% ($p=0,012$), а также смягчение симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (чувствительность 74,5%, специфичность 63,8%; $p=0,001$) [36].

Значимое снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемое в XXI в., является следствием многочисленных прорывных достижений, разработанных и внедренных в практику на экспериментальном, клиническом и популяционном уровнях, составляющих вместе концепцию трансляционной медицины.

Несомненно, что создание инновационных методик раннего выявления и лечения способно привести к еще большим успехам. Следует также отметить факт того, что сложности, с которыми сталкиваются наши пациенты при соблюдении рекомендованной базисной терапии, встречаются достаточно часто и являются серьезной проблемой современной медицины [37]. В этой связи следует еще раз привлечь внимание специалистов к способам повышения приверженности пациента лечению. Эти способы чаще всего простые, связанные с незначительными затратами как экономических, так и временных ресурсов, и они играют существенную роль в оптимизации качества оказываемой медицинской помощи и улучшении долгосрочных клинических исходов у пациентов с кардиоваскулярной патологией [38].

Статья подготовлена при поддержке компании «Байер» PP-PF-CAR-RU-0019-1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эл. ресурс: <https://www.gks.ru/folder/12781> [Available from: <https://www.gks.ru/folder/12781> (In Russ.)].
2. Эл. ресурс: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz> [Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz> (In Russ.)].
3. Steg Ph, Bhatt D, Wilson P, et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206.
4. Murray CJL, Lopez LD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
6. Davidoff F, Batalden P. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement. <http://www.strobe-statement.org>. Accessed June 26, 2006.
7. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: the Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA*. 2002;287:1269-76
8. Kotseva K, De Backer G, De Backer D, et al. Lifestyle and Impact on Cardiovascular Risk Factor Control in Coronary Patients Across 27 Countries: Results From the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V Registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-35. doi: 10.1177/2047487318825350
9. Bakke Å, Dalen I, Thue G, et al. Variation in the Achievement of HbA1c, Blood Pressure and LDL Cholesterol Targets in Type 2 Diabetes in General Practice and Characteristics Associated With Risk Factor Control. *Diabet Med*. 2019. doi: 10.1111/dme.14159
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
11. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
12. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35:209-15.
13. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399-414. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x
14. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:2361-7. doi: 10.1161/01
15. Herlitz J, Tóth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:125-41. doi: 10.2165/11318440-000000000-00000
16. Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, et al. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ*. 2011;343:d4094.
17. Sundstrom J, Hedberg J, Thureson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017;136:1183-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321
18. Newby L, LaPoint N, Chen A, et al. Long-term Adherence to Evidence-Based Secondary Prevention Therapies in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006;113(2):203-12.
19. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Hazards of Discontinuing or Not Adhering to Aspirin Among 50,279 Patients at Risk for Coronary Artery Disease. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2667-74.
20. Bansilal S, Castellano J, Garrido E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(8):789-801.
21. Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений. *Рус. мед. журн*. 2007;15(16):1245-8 [Loupanov V. The role of acetylsalicylic acid in the prevention of atherosclerosis and its complications. *Russian Med J*. 2007;15(16):1245-8 (In Russ.)].
22. Жиров И.В. Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Как избежать возможных осложнений? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;5:703-8 [Zhirov I. Long-term treatment of acetylsalicylic acid. How can we escape from potential complications? *Rational Pharmacother Cardiol*. 2010;5:703-8 (In Russ.)].
23. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме АСК у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ. *Кардиология*. 2012;9(52):22-8 [Baglikov A, Rafalsky V. The Value of Compliance During Chronic Administration of Acetylsalicylic Acid In Patients With Acute Coronary Syndrome: Results of The Study "FORPOST". *Kardiologiya*. 2012;9(52):22-8 (In Russ.)].
24. Kim H-S, Kim H, Lee H, et al. Analysis and comparison of statin prescription patterns and outcomes according to clinical department. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:70-7. doi: 10.1111/jcpt.12350
25. Jennings C, Kotseva K, DeBacquer D, et al.; on behalf of EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: The EUROACTION

- PLUS Varenicline trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1411-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehu051
26. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al.; Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750-8.
27. Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, et al. on behalf of the RESPONSE-2 Study Group. Community-based lifestyle intervention in patients with coronary artery disease: The RESPONSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.041
28. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al.; on behalf of EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: A paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1999-2012.
29. Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, et al. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;166:282-9.
30. Lafeber M, Grobbee DE, Schrover IM, et al. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial. *Int J Cardiol*. 2015;181:193-9.
31. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:920-30.
32. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
33. Zedler B, Kakad P, Colilla S, et al. Does Packaging With a Calendar Feature Improve Adherence to Self-Administered Medication for Long-Term Use? A Systematic Review. *Clin Ther*. 2011;33:62-73.
34. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Совр. ревматология*. 2015;9(1):4-23 [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
35. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А. и др. Возможности снижения развития гастродуоденальных осложнений при длительном использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(4):41-4 [Bulakhova EYu, Korennova OYu, Kozyreva VA, et al. Reduction of gastro-intestinal adverse effect risk in long-term therapy with acetylsalicylic acid. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):41-4 (In Russ.)].
36. Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Ерофеева С.Г. и др. Безопасность и эффективность применения различных форм АСК у больных со стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным 6-месячного проспективного исследования. *Кардиология*. 2019;59(3):43-51 [Nekrasov AA, Timoshchenko ES, Erofeeva SG, et al. Safety and efficacy of treatment with other forms of acetylsalicylic acid in the patients with coronary heart disease and high risk of development of gastropathies on the data of 6 months prospective study. *Kardiologiya*. 2019;59(3):43-51 (In Russ.)].
37. Adherence to long-term therapies. Evidence for actions. WHO, 2003.
38. Haynes RB. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database System Rev*. 2002;2:CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011

Поступила 03.08.2020