

Вплив поліпрагмазії на прихильність пацієнтів до фармакотерапії ішемічної хвороби серця з коморбідними станами, за даними обсерваційного дослідження EUROASPIRE V в Україні

М. М. Долженко^{1b, E, F}, Н. А. Білоусова^{1b, A-F}, Л. І. Яковенко^{1b, B}, В. А. Несукай^{1b, B}, Н. А. Кожухарьова^{1b, B}

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

поліпрагмазія, взаємодія лікарських засобів, ішемічна хвороба серця, фармакотерапія ІХС, фармацевтична допомога, сумісність лікарських засобів.

Keywords:

polypharmacy, drug interactions, coronary heart disease, CHD pharmacotherapy, pharmaceutical care, drug compatibility.

Надійшла до редакції /
Received: 06.02.2025

Після доопрацювання /
Revised: 27.03.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 01.04.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:
authors have no conflict
of interest to declare.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – основна причина смерті населення в Україні та світі загалом у структурі неінфекційних захворювань. Результати дослідження EUROASPIRE V дали підстави зробити висновок про недостатній рівень прихильності до лікування хворих на ІХС із коморбідними станами в європейських країнах та Україні зокрема. Ретроспективний аналіз фармакотерапії пацієнтів з ІХС і артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, фібриляцією передсердь, серцевою недостатністю, цукровим діабетом 2 типу, хронічною хворобою нирок за складом, кількістю та сумісністю призначених лікарських засобів є актуальним для визначення впливу поліпрагмазії на прихильність до лікування.

Мета роботи – визначення поширеності поліпрагмазії та прогалин у раціональному застосуванні лікарських засобів у хворих на ІХС із коморбідними станами з наступним впливом на прихильність до лікування у дослідженні EUROASPIRE V української когорти пацієнтів.

Матеріали і методи. Проаналізували медичні дані хворих на ІХС із коморбідними станами, що брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V в Україні. Використано методи ретроспективного, статистичного, клініко-епідеміологічного, частотного, ABC-, контент-аналізів, порівняння, узагальнення.

Результати. Встановлено достовірний вплив кількості призначених лікарських засобів на прихильність до лікування ($U = 4,895$; Z -значення = $-2,793$ (без поправки); Z -значення = $-2,844$, скориговане при рівні значущості (p) без поправки – $0,0052$ та з поправкою – $0,0045$). На підставі цих даних зробили висновок про необхідність застосування фіксованих комбінацій. Достовірно підтверджено однакову кількість випадків, коли лікарські засоби, призначені у схемі фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, несумісні ($Z = 1,71$; $p = 0,086$). Це свідчить про недостатній комплаєнс між лікарями, пацієнтами та фармацевтами внаслідок відсутності міжпрофесійної взаємодії фармацевтів у складі мультидисциплінарних команд. Досліджено залежність прихильності до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами від статі: $\chi^2 = 5,734$; $\text{dof} = 1$ – для груп чоловіків і жінок; $p \approx 0,0167$. Встановлено, що чоловіки (55 %) більш прихильні до лікування, ніж жінки (45 %).

Висновки. У дослідженій когорти пацієнтів визначено поширеність поліпрагмазії – 76,47 % [CI 95 % $76,47 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]. Пояснюємо це використанням переважно складної лікувальної моделі у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами. Достовірно підтверджено зв'язок між загальною прихильністю до фармакотерапії ІХС із коморбідними станами та наявністю взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту пацієнтів із групи дослідження ($\chi^2 = 3,97$; $\text{dof} = 1$; p -значення = $0,0462$). Виявлено позитивну динаміку щодо використання цільових доз лікарських засобів після корекції фармакотерапії співробітниками кафедри кардіології (1 візит – 27,57 %, 2 візит – 13,57 %).

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 2(65). С. 91-101

The impact of polypharmacy on adherence to pharmacotherapy for coronary heart disease with comorbid conditions: insights from the EUROASPIRE V observational study in Ukraine

M. M. Dolzhenko, N. A. Bilousova, L. I. Yakovenko, V. A. Nesukai, N. A. Kozhukharyova

It is known that coronary heart disease (CHD) is the leading cause of mortality among non-communicable diseases worldwide, including in Ukraine. The results of the EUROASPIRE V observational study showed an insufficient level of adherence to treatment in patients with CHD and comorbid conditions across European countries and in Ukraine. Conducting a retrospective analysis of the pharmacotherapy for CHD in patients with hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure, type 2 diabetes mellitus, and chronic kidney disease regarding the content, number, and compatibility of prescribed drugs is relevant to determine the impact of polypharmacy on treatment adherence.

Aim. To determine the prevalence of polypharmacy and identify gaps in the rational use of drugs in patients with CHD and comorbid conditions, and to assess the subsequent impact on treatment adherence in the Ukrainian cohort of the EUROASPIRE V study.

Materials and methods. Medical data of patients with CHD and comorbid conditions who participated in the EUROASPIRE V observational study in Ukraine were analysed. Retrospective, statistical, clinical-epidemiological, frequency, ABC analysis, content analysis, comparison, and generalization methods were used.

Results. A significant effect of the number of prescribed drugs on treatment adherence was established ($U = 4.895$; $Z\text{-value} = -2.793$ without correction; $Z\text{-value} = -2.844$ adjusted). The level of significance (p) without correction was 0.0052 and with correction was 0.0045, indicating the need for the use of fixed combinations. The lack of compatibility among prescribed drugs ($Z = 1.71$; $p = 0.086$) in the pharmacotherapy of CHD with comorbid conditions was reliably confirmed, indicating insufficient compliance among doctors, patients, and pharmacists due to the lack of interprofessional interaction within multidisciplinary teams. The relationship between adherence to pharmacotherapy for CHD with comorbid conditions and sex characteristics was also investigated: $\chi^2 = 5.734$; $df = 1$ (for groups of men and women); $p \approx 0.0167$. Men (55 %) demonstrated greater adherence to treatment than women (45 %).

Conclusions. The prevalence of polypharmacy in the studied cohort of CHD patients with comorbid conditions was determined to be 76.47 % [$CI\ 95\ \% 76.47 \pm 0.03$; $p < 0.0001$], which can be attributed to the predominantly complex drug model used in pharmacotherapy. The relationship between overall adherence to pharmacotherapy for CHD with comorbid conditions and the presence of drug interactions due to metabolism through the CYP450 isoenzyme 3A4 during the second visit of the studied cohort was reliably confirmed ($\chi^2 = 3.97$; $df = 1$; $p\text{-value} = 0.0462$). However, there was a positive trend in the use of target doses of drugs after the correction of pharmacotherapy by the staff of the Department of Cardiology (1st visit – 27.57 % and 2nd visit – 13.57 %).

Modern medical technology. 2025;17(2):91-101

В Україні понад 60 % смертей спричинені серцево-судинними захворюваннями, що є наслідком коморбідних станів [1]. Стандартизація догляду за пацієнтами відповідно до різних керівних принципів, з одного боку, оптимізує фармакотерапію, а з іншого, – не враховує клінічні рекомендації, надані щодо інших захворювань, які можуть виникати при різних клінічних станах (наприклад, використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів при больових синдромах травматичного та нетравматичного походження). Внаслідок цього може виникати потенційна взаємодія лікарських засобів шляхом поліпрагмазії [2].

За даними наукових джерел, поліпрагмазія – складне явище, що має тенденцію до поширення, передбачає використання 4–5 і більше лікарських засобів у коморбідних пацієнтів [3,4,5]. Поліпрагмазія може призвести до значного навантаження на організм людини дії лікарських засобів і виникнення негативних наслідків, особливо у пацієнтів похилого та старечого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) і коморбідними станами [5]. У клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) [6], Американської асоціації серця (АНА) [7] наголошено на використанні так званих *polypill*, тобто фіксованих комбінацій, що зменшить поліпрагмазію та сприятиме покращенню прихильності пацієнтів до лікування [7].

Відомо, що клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця» [8], клінічні рекомендації ESC [6] та АНА [7] передбачають одночасне призначення кількох лікарських засобів у невисоких цільових дозах для запобігання небажаним побічними реакціям.

Особливо актуальним це є у хворих на ІХС і артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, фібриляцію передсердь (ФП), серцеву недостатність (СН), цукровий діабет (ЦД) 2 типу, хронічну хворобу нирок (ХХН).

Відповідно до результатів дослідження EUROASPIRE V, у якому брали участь українські пацієнти, встановлено низьку прихильність до лікування у хворих на ІХС і АГ, дисліпідемію, ЦД 2 типу [9,10,11]. Результати дослідження сприяли перегляду клінічних рекомендацій ESC у контексті оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, а також залучення фармацевтів до складу мультидисциплінарних команд [6,12,13,14,15] з роллю дотримання Good Pharmacy Practice (GPP, Належна аптечна практика, 2011) у догляді за національною фармакотерапією.

Відповідно до Глобальної стратегії з безпечного використання лікарських засобів, слід відокремити безпечність застосування лікарських засобів на різних ланках медичної допомоги; проблеми, пов'язані з поліпрагмазією; використання лікарських засобів у пацієнтів високого ризику [16]. Останні рекомендації з безпечного застосування лікарських засобів та оптимізації фармакотерапії враховують встановлення «правильного діагнозу, оптимального вибору, правильного дозування, часу та шляхів введення лікарських засобів, оптимального курсу лікування» та передбачають постійну оптимізацію фармакотерапії під час надання фармацевтичної допомоги [17].

Трансформація фармацевтичної практики із забезпечення лікарськими засобами на фармацевтичну допомогу актуалізує ролі GPP (2011) і функції фармацевтів [18,19] у контексті надання фармацевтичної допомоги як складової медичної допомоги. Функціональне наповнення ролей фармацевтів GPP (2011) під час надання фармацевтичної допомоги відбувається шляхом оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами на первинному, вторинному, третинному рівнях медичної допомоги. Розширення ролей GPP (2011) передбачає огляд, оптимізацію та моніторинг фармакотерапії, перевірку правильності виписаних рецептів за дозуванням і сумісністю лікарських засобів [18,19].

Отже, актуальним є ретроспективний аналіз фармакотерапії пацієнтів з ІХС і АГ, дисліпідемією, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН за наповненням, кількістю та сумісністю призначених лікарських засобів, відповідно до результатів спостереження української когорти пацієнтів, які брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V [9,10,11,20,21,22]. Цей аналіз дасть змогу визначити прогалини в оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та їхній вплив на прихильність до лікування за клінічним протоколом «Стабільна ішемічна хвороба серця» [8] та клінічними рекомендаціями ESC [6,12,13,14,15] у контексті покращення якості надання фармацевтичної допомоги на первинному, вторинному, третинному рівнях медичної допомоги.

Мета роботи

Визначення поширеності поліпрагмазії та прогалин у раціональному застосуванні лікарських засобів у хворих на ІХС з коморбідними станами з подальшим впливом на прихильність до лікування в дослідженні EUROASPIRE V української когорти пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, використали дані медичної документації закладів охорони здоров'я України хворих на ІХС і АГ, дисліпідемію, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН, які брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V у період з 2017 до 2018 рр. (госпітальна та амбулаторна лінії).

Основна мета дослідження EUROASPIRE V полягала у визначенні дотримання керівних принципів ESC із профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком [9]. Спостереження за медичними даними пацієнтів здійснили в 78 центрах первинної медико-санітарної допомоги в 16 європейських країнах, включаючи Україну. Для визначення дотримання фармакотерапії проаналізовано 3562 медичні карти та проведено 2759 інтерв'ю. Середній вік пацієнтів становив $59,0 \pm 11,6$ року, 57,6 % учасників – жінки, 42,4 % – чоловіки [23].

В українських пацієнтів діагностовано серцево-судинні захворювання (АГ, дисліпідемію, ФП, СН) та події (гострі інфаркти міокарда з елевацією сегмента ST або без неї, їм виконано планове або невідкладне аорто-коронарне або маммарокоронарне шунтування, планову або перкутанну транслюмінальну коронарну ангіопластику), супутні ЦД 2 типу, ХХН або без цих патологій. Для цього відібрано 224 медичних записи пацієнтів із давністю серцево-судинних подій від шістьох місяців до двох років з різних міст України: Києва, Кривого Рогу, Львова, Запоріжжя, Харкова, Дніпра. До аналізу залучали медичні дані лікарських призначень хворим на ІХС і дисліпідемію, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН. Крім того, використано медичні дані лікарських призначень 221 пацієнта, які пройшли інтерв'ю (повторний візит), після чого фахівці кафедри кардіології скоригували їм фармакотерапію (98,66 % випадків).

Для вирішення поставленого завдання виокремлено фармацевтичну складову та визначено частоту використання лікарських засобів у лікарських призначеннях, за медичними даними українських пацієнтів, які брали участь в обсерваційному дослідженні EUROASPIRE V, виконано ABC-аналіз. Лікарські призначення вивчили за наповненням, кількістю та сумісністю лікарських засобів під час першого візиту хворих на ІХС із коморбідними станами (224 призначення) та повторного візиту (221 призначення).

Крім того, визначено цільові дози лікарських засобів, відповідно до клінічних рекомендацій ESC [12], Американської діабетичної асоціації (ADA) [24] та уніфікованого клінічного протоколу [8].

Лікарські засоби у фармакотерапії пацієнтів з ІХС перевірили на сумісність, визначивши їх метаболізм через систему CYP450 ізоферменту 3A4. Врахували, що частота потенційних взаємодій між лікарськими засобами через метаболізм CYP450 ізоферменту 3A4 порівняно з іншими ізоферментами CYP450 є вищою [25]. За даними наукових джерел, використання ≥ 1 лікарського засобу із CYP450 ізоферменту 3A4 спричиняє взаємодію лікарських засобів [3]. Під час цього дослідження оцінювали введення ≥ 3 лікарських засобів із метаболізмом через CYP450 ізоферменту 3A4 у лікарських призначеннях фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами в контексті їхньої сумісності та за даними з інструкцій щодо використання лікарських засобів.

Визначено зв'язки статі та прихильності до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, а також кількості, сумісності лікарських засобів, що включені до складу лікарських призначень, визначених прогалин у застосуванні раціональної фармакотерапії з прихильністю до лікування.

Для розрахунку стандартної похибки використовували формулу:

$$SE = \sqrt{p(1-p)/n},$$

де SE – стандартна похибка; p – пропорція успішних результатів у вибірці; n – кількість фармацевтів у вибірці.

При рівні довірчого інтервалу CI 95 % ($p < 0,0001$) різницю показників визначали як достовірну. Для визначення довірчого інтервалу CI 95 % використовували формулу:

$$CI = p \pm Z \times SE_{\text{корекція}},$$

де p – вибіркова пропорція, Z – значення для рівня довіри (для CI 95 % $Z = 1,96$), $SE_{\text{корекція}}$ – скоригована стандартна похибка.

Середній вік пацієнтів і середню кількість лікарських засобів у призначеній фармакотерапії визначали за формулою:

$$\text{Середній} \frac{\text{вік}}{(\text{кількість})} = \frac{\sum_i^n 1X_i}{n},$$

де X_i – вік пацієнта / кількість лікарських засобів у фармакотерапії, n – загальна кількість пацієнтів.

Для визначення прихильності до лікування у пацієнтів з ІХС і коморбідними станами здійснили експертизу загальної кількості лікарських засобів, які приймали учасники дослі-

дження під час візиту на кафедру (1 візит) та під час інтерв'ю (2 візит), використавши метод MARS-5 за п'ятибальною шкалою [26]. Надалі статистично обрахували зв'язок між загальною кількістю лікарських засобів у призначеній фармакотерапії та прихильністю до лікування у хворих на ІХС із коморбідними станами. Проаналізували розподіл кількості таблеток, які приймали пацієнти, під час двох візитів на кафедру, та прихильність до лікування, кількість невідповідностей у призначеннях (загалом 445 призначень) за допомогою тесту Вілкоксона (парний t-тест), оскільки кількість таблеток – безперервна змінна, її визначали кілька разів. Крім того, для обрахунку різниці між групами прихильних і неприхильних до лікування (загалом) під час двох візитів на кафедру визначено критерій Манна–Вітні (аналог t-тесту для незалежних вибірок).

За допомогою обрахунку χ^2 (хі-квадрат) окремо для кожного візиту на кафедру визначено взаємозв'язки між прихильністю до лікування та ймовірною взаємодією лікарських засобів, прихильністю до лікування та статтю на підставі даних щодо призначеної фармакотерапії пацієнтам з ІХС і коморбідними станами, беручи до уваги метаболізм лікарських засобів через CYP450 ізоферменту 3A4.

Накопичення, коригування, систематизацію та візуалізацію отриманих результатів здійснили в електронних таблицях Microsoft Office Excel. Статистично результати опрацювали за допомогою програми Statistica 13. Використано методи ретроспективного, статистичного, клініко-епідеміологічного, частотного, ABC-, контент-аналізів, порівняння, узагальнення.

Дослідження здійснено з дотриманням норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної організації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 2016). Дозвіл на здійснення дослідження надала Комісія з питань етики при ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, протокол № 1-34 від 26.12.2018 р.

Результати

Для визначення частоти використання лікарських засобів і виокремлення фармацевтичної складової у пацієнтів з ІХС і АГ, дисліпідемією, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН за структурою, кількістю лікарських засобів та їхньою сумісністю відібрано медичні дані 224 хворих, з яких 25 % – жінки (середній вік – $65,15 \pm 9,60$ року), 75 % – чоловіки (середній вік – $61,20 \pm 9,60$ року), здійснено ABC-фармакоекономічний аналіз.

Видокремлена фармацевтична складова дала змогу з'ясувати, що пацієнтам з антигіпертензивною терапією (75,89 % [CI 95 % $75,89 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) призначено:

– блокатори β -адренорецепторів у відповідних дозах, що становило 30,36 % [CI 95 % $30,36 \pm 0,03$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) – 74,11 % [CI 95 % $74,11 \pm 0,03$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) 13,39 % [CI 95 % $13,39 \pm 0,02$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– блокатори кальцієвих каналів (БКК) 6,7 % [CI 95 % $6,70 \pm 0,02$; $p < 0,0001$] з усієї когорти пацієнтів;

– діуретики без антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) 17,86 % [CI 95 % $17,86 \pm 0,02$; $p < 0,0001$].

Крім того, враховано, що пацієнти з дисліпідемією та ІХС отримували гіполіпідемічну терапію, їм призначено статини – 95,54 % [CI 95 % $95,54 \pm 0,01$; $p < 0,0001$]:

– аторвастатин – 75,89 % [CI 95 % $75,89 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

– симвастатин – 0,89 % [CI 95 % $0,89 \pm 0,01$; $p < 0,0001$];

– розувастатин – 18,75 % [CI 95 % $18,75 \pm 0,03$; $p < 0,0001$].

Встановлено, що у пацієнтів при порушеннях серцевого ритму (24,55 % [CI 95 % $24,55 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) використовували:

– блокатори β -адренорецепторів – 10,27 % [CI 95 % $10,27 \pm 0,02$; $p < 0,0001$];

– антиаритмічні лікарські засоби (аміодарон) – 4,91 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,01$; $p < 0,0001$].

Пацієнти з серцевою недостатністю (28,13 % [CI 95 % $28,13 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) приймали, крім діуретиків, АМР:

– спіронолактон – 9,38 % [CI 95 % $9,38 \pm 0,02$; $p < 0,0001$];

– еплеренон – 17,41 % [CI 95 % $17,41 \pm 0,03$; $p < 0,0001$].

Встановили, що 96,43 % [CI 95 % $96,43 \pm 0,01$; $p < 0,0001$] пацієнтів призначено антитромбоцитарну терапію:

– кислоту ацетилсаліцилову (АСК) – 92,41 % [CI 95 % $92,41 \pm 0,02$; $p < 0,0001$];

– клопидогрель – 34,38 % [CI 95 % $34,38 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

– тікагрелол – 32,14 % [CI 95 % $32,14 \pm 0,03$; $p < 0,0001$].

Пацієнтам із дослідженої когорти призначено також подвійну антитромбоцитарну терапію:

– АСК з клопидогрелем – 30,36 % [CI 95 % $30,36 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

– АСК з тікагрелолом – 31,25 % [CI 95 % $31,25 \pm 0,03$; $p < 0,0001$];

антикоагулянтну терапію – 4,91 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,01$; $p < 0,0001$]:

– варфарин – 4,46 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,01$; $p < 0,0001$];

– прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) (ривароксабан, дабігатран) – 2,26 % [CI 95 % $2,26 \pm 0,01$; $p < 0,0001$].

Зазначимо, що під час здійснення EUROASPIRE V (2017–2018 рр.) ПОАК тільки почали з'являтися на вітчизняному фармацевтичному ринку, і їх майже не використовували в клінічній практиці. Зафіксовано призначення (12,95 % [CI 95 % $12,95 \pm 0,02$; $p < 0,0001$]) антиангінальних лікарських засобів, переважно ізосорбїду динітрату (10,27 % [CI 95 % $4,91 \pm 0,02$; $p < 0,0001$]), які використовують за необхідності у хворих на ІХС перед фізичними навантаженнями, стресовими ситуаціями або як засіб «швидкої допомоги» при нападах стенокардії [8].

Визначено когорту пацієнтів, які одержували метаболічну терапію (23,21 % [CI 95 % $23,21 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]), переважно триметазидин (22,77 % [CI 95 % $22,77 \pm 0,03$; $p < 0,0001$]) (рис. 1).

Встановили, що 19,64 % [CI 95 % $19,64 \pm 0,03$; $p < 0,0001$] пацієнтам із супутнім ЦД 2 типу призначено гіпоглікемічну терапію:

1

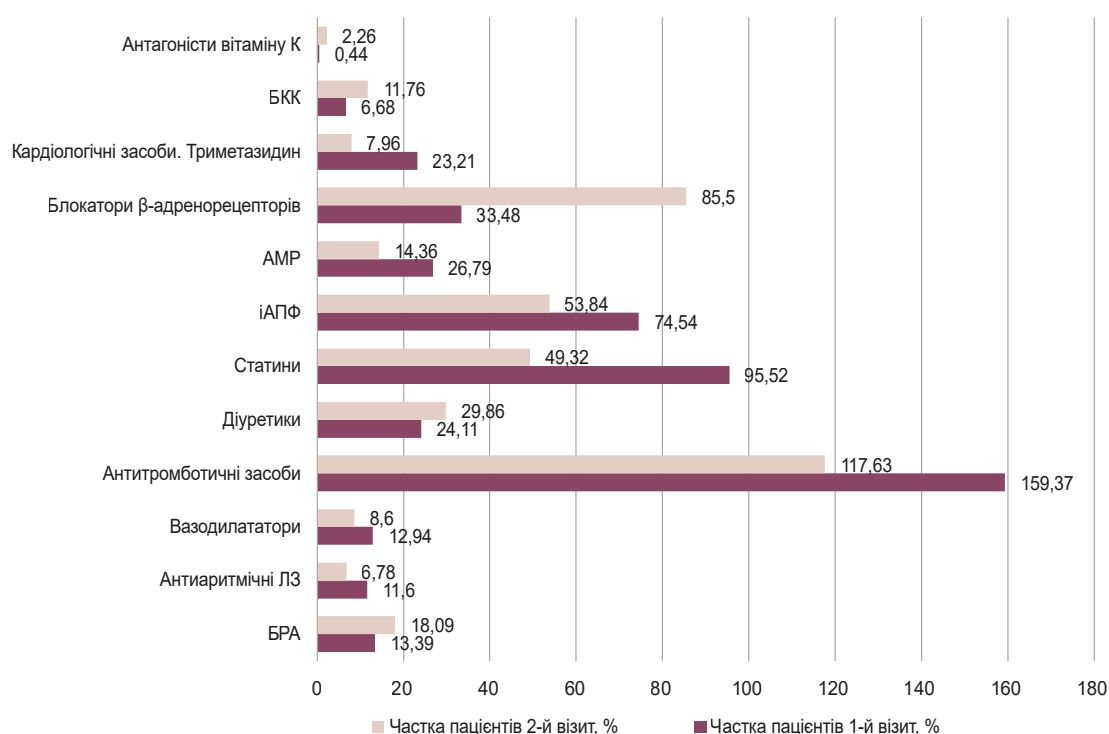


Рис. 1. Фармацевтична складова за структурою лікарських призначень хворим на ІХС і супутні АГ, дисліпідемію, ФП, СН за частотою використання лікарських засобів.

2

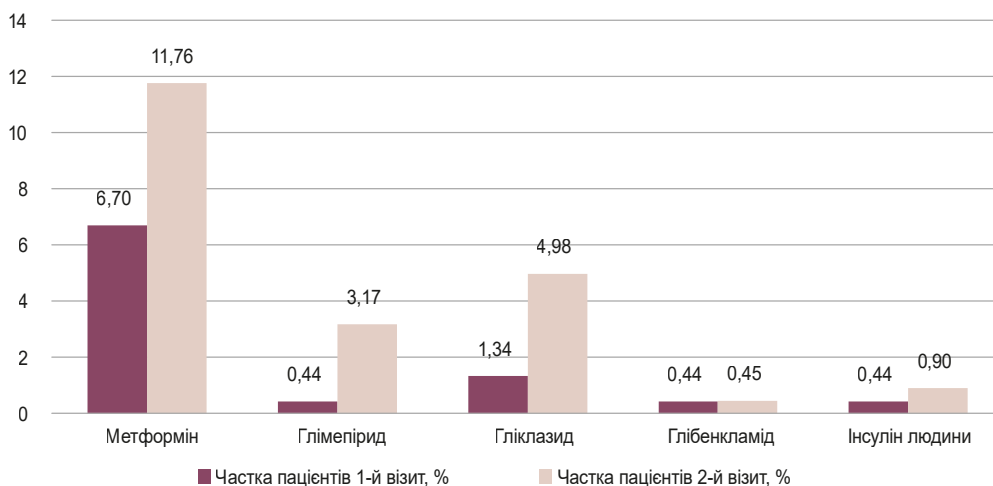


Рис. 2. Структура лікарських призначень пацієнтам з ІХС і супутнім ЦД 2 типу за частотою використання лікарських засобів.

– бігуаніди (метформін) – 6,70 % [СІ 95 % 6,70 ± 0,02; $p < 0,0001$];
 – похідні сульфонілсечовини – 2,23 % [СІ 95 % 2,23 ± 0,01; $p < 0,0001$] (рис. 2).

За результатами аналізу кількості лікарських засобів у призначеній фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, встановили: 98,21 % [СІ 95 % 98,21 ± 0,01; $p < 0,0001$] українських пацієнтів приймали ≥ 4 таблеток на добу; це становило 76,47 % [СІ 95 % 76,47 ± 0,03; $p < 0,0001$]

дослідженої когорти пацієнтів під час першого візиту на кафедру та свідчить про наявність поліпрагмазії в лікарських призначеннях.

З огляду на невідповідність закону нормального розподілу даних щодо кількості лікарських засобів, які пацієнти приймали, для оцінювання статистичної значущості різниці за кількістю призначених лікарських засобів між двома зв'язаними вибірками використано непараметричний тест Вілкоксона. Для цього обраховано непараметричний еквівалент

3

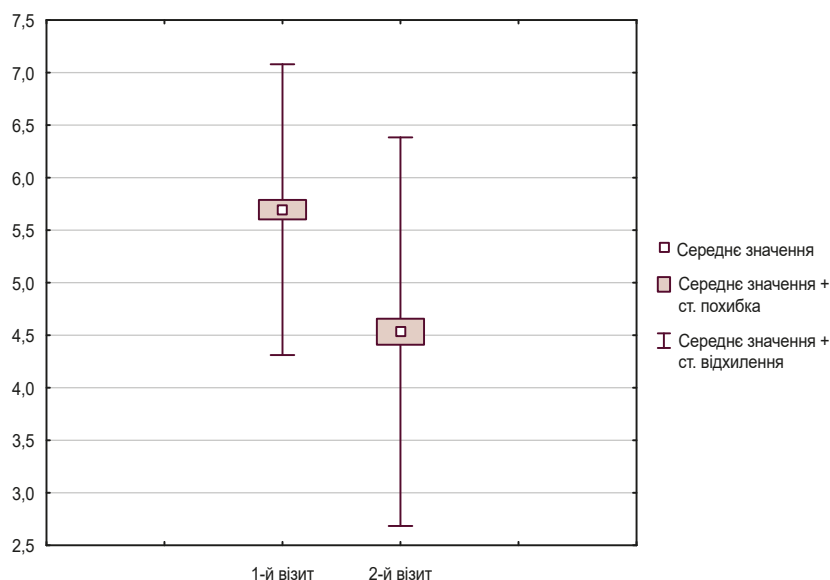


Рис. 3. Діаграма розмаху споживання кількості лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами під час двох візитів на кафедру.

4

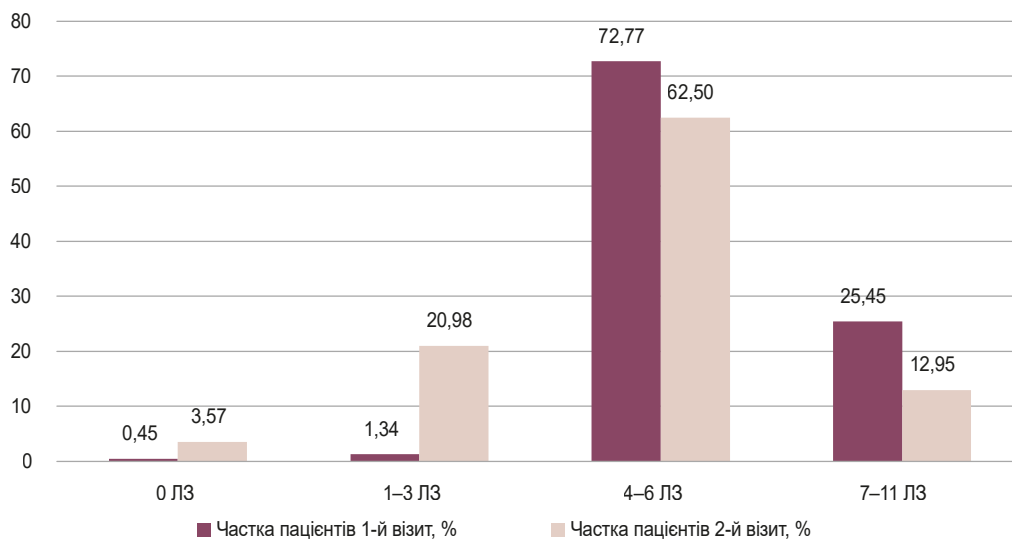


Рис. 4. Тенденції за кількістю прийнятих лікарських засобів хворими на ІХС і супутні АГ, дисліпідемію, ФП, СН, ЦД 2 типу, ХХН після призначеної фармакотерапії.

t-критерію Signed Rank (Sig.). Встановлено, що Sig. $\leq 0,05$. Результати свідчать про відхилення від закону нормального розподілу, тому надалі використано непараметричний тест оцінювання двох зв'язаних вибірок (1 визначення – перший візит, 2 вимірювання – другий візит), враховуючи однакову когорту пацієнтів під час візитів на кафедру, – тест Вілкоксона (аналог парного t-тесту).

Встановлено Z-значення ($Z = -8,112$), що вказує на величину різниці між двома вибірками у стандартних одиницях. Негативний знак свідчить, що дані, отримані на 2 візиті, ймовірно, нижчі, ніж на 1 візиті. Крім того, встановлено р-значення ($p \approx 4,99 \times 10^{-16}$), що вказує на статистично значущу різницю

та свідчить про відсутність випадковості, статистичну значущість різниці між прийомом кількості лікарських засобів під час першого та другого візитів пацієнтів з ІХС і коморбідними станами на кафедру.

Отже, кількість лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами значно змінилася між двома візитами на кафедру. Встановлене значення Z ($-8,112$) підтверджує, що під час 2 візиту кількість лікарських засобів у призначеній фармакотерапії зменшилась. Це підтверджує гіпотезу про динаміку зменшення кількості прийнятих лікарських засобів з часом у хворих на ІХС із коморбідними станами (рис. 3).

Таблиця 1. Відповідність призначень клінічним протоколам, дозуванню, сумісності лікарських засобів з урахуванням метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4

Невідповідність у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами	Кількість невідповідностей, 1 візит, %	Кількість невідповідностей, 2 візит, %
Призначення, що суперечать клінічним протоколам	4,02	4,98
Дози лікарських засобів, які вдвічі перевищують максимальні добові дози	3,13	4,07
Дози лікарських засобів, вдвічі менші за початкові терапевтичні дози для іАПФ, БРА	9,82	7,24
Дози лікарських засобів, вдвічі менші за початкові терапевтичні дози для АМР	18,75	6,33
Сумісність лікарських засобів, пов'язана з метаболізмом через CYP450 ізоферменту 3A4	28,13	18,55
Загалом	63,85	41,17

Достовірно підтверджено різницю за кількістю прийнятих лікарських засобів у призначеній фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами, визначено тенденцію до зменшення кількості прийнятих лікарських засобів з часом. Отримані результати можна пояснити поліпрагмацією лікарських призначень у фармакотерапії (рис. 4). Тенденції до зменшення кількості прийнятих лікарських засобів, імовірно, пов'язані з соціально-економічним статусом хворих на ІХС із коморбідними станами, низькою прихильністю до лікування, недостатнім комплаєнсом між лікарями, пацієнтами та фармацевтами.

Використали критерій Манна–Вітні (U) (t-тест для незалежних вибірок) для перевірки різниці між зв'язком кількості прийнятих лікарських засобів у фармакотерапії хворих на ІХС, групами пацієнтів, прихильних (група 1) до лікування та без прихильності до лікування (група 2). Встановлено, що для групи 1 (прихильні до лікування) сума рангів становила 10,460; розмір вибірки (NNN) пацієнтів – 105. Для групи 2 сума рангів становила 14,740; розмір вибірки – 119. Статистика критерію U – 4,895; Z-значення = -2,793 (без поправки), скориговане Z-значення = -2,844. Рівень значущості (p) без поправки – 0,0052, з поправкою – 0,0045.

Негативні значення Z (-2,793 і -2,844) свідчать, що розподіл у групі 1 (прихильні до лікування) зміщений у бік групи 2 (неприхильні до лікування). Ці результати, імовірно, вказують на інше «положення» значень (наприклад, медіана може бути нижчою або вищою) у групі прихильних до лікування пацієнтів.

Встановлені рівні значущості (p-значення) менші за стандартний поріг значень (0,05), що вказує на різницю між групами статистичної значущості: без поправки p = 0,0052, з поправкою – p = 0,0045. Ці відмінності зберігаються навіть з урахуванням виправлення на можливі порушення умов тесту.

Отже, нульову гіпотезу (про рівність розподілу кількості прийнятих лікарських засобів) відхилили. Результати вказують, що групи (прихильних і неприхильних до лікування) дійсно різняться за кількістю використаних лікарських засобів на другому візиті. Отримані результати можна пояснити різницею приймання лікарських засобів за кількістю в когорті прихильних до фармакотерапії ІХС та неприхильних до неї (рис. 5).

У результаті аналізу фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами визначено, що в дослідженні

EUROASPIRE V показано поліпрагмацію в лікарських призначеннях та ймовірну недостатню прихильність до лікування АГ, ЦД 2 типу [9,10,11,20,21,22].

Враховуючи наведені дані та результати ретроспективного, частотного і контент-аналізів, проаналізували лікарські призначення за складом і цільовим використанням дозування лікарських засобів. Визначено відповідність дозуванню [6,8,14,24], сумісність лікарських засобів, що враховує метаболізм через систему CYP450 ізоферменту 3A4, за інструкціями щодо використання (табл. 1), даними Управління за санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів FDA [27]. Виокремлено призначення АМР, іАПФ, БРА, які вдвічі менші за початкові терапевтичні дози у фармакотерапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III стадій або вдвічі більші за максимальну добову дозу, що може спричиняти несприятливі наслідки [12].

Результати аналізу фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами показали: під час першого візиту у 63,85 % [CI 95 % 63,85 ± 0,01; p < 0,0001] хворих та під час другого візиту (інтерв'ю на кафедрі кардіології) у 41,17 % [CI 95 % 41,17 ± 0,03; p < 0,0001] пацієнтів виявлено призначення не-сумісних внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 лікарських засобів у лікарських рекомендаціях. Крім того, виявлено помилки (невідповідності) дозування лікарських засобів. Разом із тим, зафіксовано позитивну динаміку використання цільових доз лікарських засобів після корекції фармакотерапії співробітниками кафедри кардіології.

Результати використання критерію χ^2 для першого візиту: статистика – $\chi^2 = 1,82$, ступінь свободи – df = 1, p-значення = 0,1772. Очікувані частоти взаємозв'язків з імовірною взаємодією лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 (для групи 1 та групи 2):

- Група 1, Взаємодія 0: 85,53;
- Група 1, Взаємодія 1: 33,47;
- Група 2, Взаємодія 0: 75,47;
- Група 2, Взаємодія 1: 29,53.

Встановлено, що при рівні значущості $\alpha = 0,05$, p-значення (0,1772) більше за α . Це свідчить, що немає статистично значущого зв'язку між загальною прихильністю до фармакотерапії та наявністю взаємодії внаслідок метаболізму лікарських засобів через CYP450 ізоферменту 3A4 під час першого візиту.

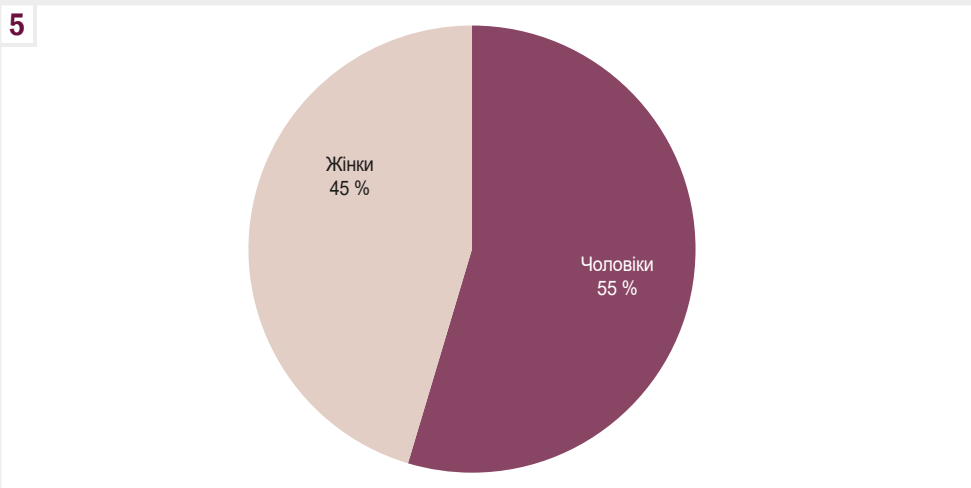


Рис. 5. Зв'язок прихильності до лікування та статі.

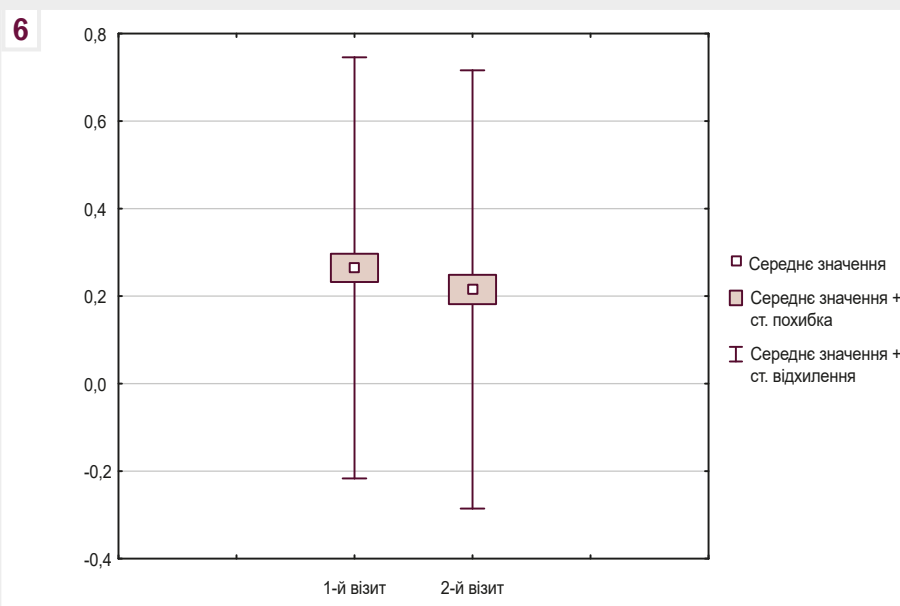


Рис. 6. Діаграма розмаху помилок у рецептах під час візитів на кафедру пацієнтів із когорти дослідження.

Однак результати аналізу за допомогою критерію χ^2 для другого візиту дещо відрізняються: $\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462. Очікувані частоти взаємозв'язків з імовірною взаємодією лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4:

- Група 1, Взаємодія 0: 100,41;
- Група 1, Взаємодія 1: 18,59;
- Група 2, Взаємодія 0: 88,59;
- Група 2, Взаємодія 1: 16,41.

Отже, при рівні значущості $\alpha = 0,05$, p -значення (0,0462) менше за α . Це дає підстави відхилити нульову гіпотезу. Достовірно підтверджено зв'язок між загальною прихильністю до фармакотерапії в пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та наявністю взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту ($\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462).

Вірогідно підтверджено також взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії хворих на ІХС із коморбідними станами та статтю: $\chi^2 = 5,734$, $df = 1$ (для груп чоловіків і жінок), $p \approx 0,0167$.

Отже, p -значення менше за стандартний рівень значущості ($\alpha = 0,05$), а отже відхилено нульову гіпотезу та достовірно підтверджено взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС, коморбідними станами і статтю. Результати вказують на більший рівень прихильності до призначеної фармакотерапії у чоловіків (55 %), ніж у жінок (45 %). Ці дані доцільно використати під час розробки програм, спрямованих на підвищення прихильності до лікування залежно від статі (рис. 5).

Результати тесту Вілкоксона дають інформацію про те, чи є статистично значущою різниця між кількістю невідповідностей під час 1 і 2 візитів. Число (49) вказує на кількість спостережень (пацієнтів або візитів), для яких обраховано кількість невідповідностей на обох візитах.

Отриманий відсоток спостережень (36,73 %), для яких зафіксовано різницю між невідповідностями на 1 та 2 візиті (наприклад, коли кількість невідповідностей під час 2 візиту більша або менша, ніж під час 1), свідчить про рівень варіативності даних. Значення Z-статистики (1,71) для тесту Вілкоксона вказує, наскільки великою є різниця між парними значеннями, його використовують для визначення відхилення різниці від нульової гіпотези (різниця між візитами дорівнює нулю). Чим більше значення Z, тим більше виражена різниця між показниками. Встановлене р-значення (0,086), що оцінює ймовірність різниці між візитами, свідчить: різниця між кількістю невідповідностей під час 1 і 2 візитів не є статистично значущою (при рівні значущості 0,05), а для підтвердження статистичної значущості зазвичай використовують рівень 0,05. Отже, достовірно не підтверджено взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та кількістю невідповідностей у фармакотерапії. Z-значення (1,71) також достовірно не підтверджує різницю між візитами на кафедру, що вказує на ймовірність її випадковості.

Отже, враховуючи р-значення (0,086), нульову гіпотезу не відхилено, що вказує на однакову кількість невідповідностей у призначеній фармакотерапії пацієнтам з ІХС і коморбідними станами в середньому під час 1 і 2 візитів. Відтак, немає достатніх підстав для ствердження, що кількість невідповідностей у призначеній фармакотерапії змінилася між візитами. Такі результати не вплинули на прихильність до лікування (рис. 6).

Обговорення

Зауважимо, що ми не досліджували сумісність лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС через метаболізм інших ізоферментів CYP450. Такі результати спостереження, ймовірно, можуть впливати на ефективність або відмову пацієнтів від призначеної фармакотерапії, внаслідок чого виникає недостатній комплаєнс між пацієнтами, лікарями та фармацевтами [9,10,11,20,21,22]. Відповідно, вартість лікування наслідків некоректної фармакотерапії та використання несумісних лікарських засобів збільшується.

Визначена фармацевтична складова у лікарських призначеннях і наступний аналіз фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами за складом, кількістю та дозуванням лікарських засобів дали змогу встановити, що поширеність поліпрагмазії становила 76,47 % [CI 95 % 76,47 ± 0,03; $p < 0,0001$] у дослідженій когорті під час візитів на кафедру кардіології. Доведено, що поширеність поліпрагмазії зростає з віком [28,29] і залежить від складності лікарських призначень (коморбідних станів пацієнтів з ІХС, яким призначено фармакотерапію) [2]. Згідно з результатами дослідження, хворі на ІХС мали супутні АГ (75,89 %), дисліпідемію (14,29 %), ФП (9,38 %), СН (35,71 %), ЦД 2 типу (21,43 %), ХХН (3,57 %). Отже, використовували переважно складну лікувальну модель у фармакотерапії пацієнтів, що пояснює поширеність поліпрагмазії у дослідженні EUROASPIRE V – 76,47 % [CI 95 % 76,47 ± 0,03; $p < 0,0001$]. Для розв'язання цих питань у клінічних рекомендаціях ESC [6,12,13,14,15], АНА [7], ADA [24] наголошено на

призначенні фіксованих комбінацій лікарських засобів для зменшення кількості таблеток на один прийом. Це сприятиме покращенню прихильності до лікування, а також зниженню ризику рецидивних серцево-судинних подій і загальної смертності під час вторинної профілактики у хворих на ІХС із коморбідними станами [30,31].

Достовірно підтверджено динаміку щодо зменшення кількості прийнятих лікарських засобів з часом у хворих на ІХС із коморбідними станами ($Z = -8,112$), що корелює з результатами обсерваційних досліджень EUROASPIRE V і свідчить про вплив статі ($\chi^2 = 5,734$, $df = 1$ (для груп чоловіків та жінок), $p \approx 0,0167$), соціально-економічного статусу, тривоги, депресії тощо на прихильність до лікування [9,10,11,20,21,22]. У цьому дослідженні не вивчали вплив соціально-економічних факторів, тривоги, депресії та інших факторів, але достовірно підтверджено негативний вплив поліпрагмазії на прихильність до лікування ($\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462).

Відокремлені призначення АМР, іАПФ, БРА, які вдвічі менші за початкові терапевтичні дози у фармакотерапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III стадій або вдвічі більші за максимальну добову дозу (9,05 %), впливають на зниження ефективності фармакотерапії. Це, ймовірно, може призводити до зменшення прихильності до лікування. Зауважимо, що в лікарських призначеннях відокремлювали дозування лікарських засобів, які неможливо поділити в домашніх умовах, і це також може спричинити незручність використання лікарських засобів, надалі – відмову від фармакотерапії. Саме ці фактори впливу на прихильність до лікування у цьому дослідженні не оцінювали.

Результати аналізу інших досліджень сумісності лікарських засобів у лікарських призначеннях показали значно вищу (79 %) частоту виникнення потенційної взаємодії лікарських засобів через метаболізм ключового ізоферменту CYP450 3A4 [32] порівняно з іншими ізоферментами CYP450 внаслідок метаболізму більшої частини лікарських засобів через цей ізофермент цитохрому [3].

Результати перевірки лікарських засобів у 445 лікарських призначеннях на сумісність, враховуючи метаболізм через CYP450 ізоферменту 3A4, у дослідженні EUROASPIRE V (українська когорта пацієнтів) свідчать, що цим показникам не приділено належної уваги. Це підтверджено достовірним зв'язком прихильності до лікування та наявності взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту пацієнтів ($\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462). Ці питання є актуальними в міжнародній клінічній практиці щодо безпечного використання лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами [3,4,5].

Перевірка 445 лікарських призначень на сумісність лікарських засобів та встановлена однакова кількість невідповідностей щодо взаємодії лікарських засобів, враховуючи метаболізм через CYP450 ізоферменту 3A4, у призначеній фармакотерапії пацієнтам з ІХС і коморбідними станами в середньому під час 1 та 2 візитів ($Z = 1,71$; $p = 0,086$) привертають увагу в контексті застосування принципів раціональної фармакотерапії в клінічній практиці.

Порушені питання потребують розробки та впровадження певних механізмів із безпечного використання лікарських засобів та включення фармацевтів до складу мультидисциплінарних команд у закладах охорони здоров'я з наступним розвитком міжпрофесійної взаємодії.

Висновки

1. У дослідженій когорті пацієнтів визначено поширеність поліпрагмації – 76,47 % [CI 95 % 76,47 ± 0,03; $p < 0,0001$]. Пояснюємо це використанням переважно складної лікувальної моделі у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами.

2. Достовірно підтверджено зв'язок між загальною прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та наявністю взаємодії лікарських засобів внаслідок метаболізму через CYP450 ізоферменту 3A4 під час другого візиту ($\chi^2 = 3,97$, $df = 1$, p -значення = 0,0462). Виявлена позитивна динаміка у використанні цільових доз лікарських засобів після корекції фармакотерапії співробітниками кафедри кардіології (1 візит – 27,57 %, 2 візит – 13,57 %).

3. Досліджено взаємозв'язок між прихильністю до фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами та статтю: $\chi^2 = 5,734$, $df = 1$ (для груп чоловіків і жінок); $p \approx 0,0167$. Встановлено, що чоловіки (55 %) більш прихильні до лікування, ніж жінки (45 %). Ці дані доцільно використати під час розроблення програм, спрямованих на підвищення прихильності до лікування залежно від статі.

4. Встановлено достовірний вплив кількості призначених лікарських засобів на прихильність до лікування ($U = 4,895$, Z -значення = -2,793 (без поправки), Z -значення = -2,844 скориговане, при рівні значущості (p) без поправки – 0,0052 та з поправкою – 0,0045). Це свідчить про необхідність застосування фіксованих комбінацій для покращення прихильності до лікування.

5. Достовірно підтверджено однакову кількість випадків несумісності лікарських засобів ($Z = 1,71$, $p = 0,086$) у призначеній фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами під час візитів. Це також свідчить про недостатній комплаєнс між лікарями, пацієнтами та фармацевтами у зв'язку із відсутністю міжпрофесійної взаємодії фармацевтів у складі мультидисциплінарних команд у закладах охорони здоров'я України.

Перспективи подальших досліджень полягають у науковому обґрунтуванні та розробці механізмів оптимізації фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами в аптечних закладах і закладах охорони здоров'я.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-8559-9598

Білоусова Н. А., клінічний фармацевт, канд. пед. наук, докторант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6732-426X

Яковенко Л. І., асистентка каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0003-8811-8782

Несукай В. А., асистент каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0004-7394-3277

Кожухарьова Н. А., канд. мед. наук, доцентка каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0356-7892

Information about the authors:

Dolzenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Bilousova N. A., MPharm, PhD, Postdoctoral Student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Yakovenko L. I., MD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Nesukai V. A., MD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Kozhuharyova N. A., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.



Наталія Білоусова (Nataliia Bilousova)

arinatala@gmail.com

References

- Yurochko T, Skipalskyi A, Kurylo I, Dumcheva A. Pokrashchennia pokaznykiv z neinfektsiynykh zakhvoriuvan: bariery ta mozhlyvosti systemy okhorony zdorovia v Ukraini. Analitichnyi zvit [Improving non-communicable disease indicators: barriers and opportunities for the health care system in Ukraine. Analytical report]. Kyiv; 2023. Ukrainian. Available from: <https://ekmair.ukma.edu.ua/handle/123456789/31664>
- Corica B, Romiti GF, Boriani G, Olshansky B, Chao TF, Huisman MV, et al. Patterns of pharmacological treatment in patients with atrial fibrillation: an analysis from the prospective GLORIA-AF Registry Phase III. BMC Med. 2025;23(1):27. doi: 10.1186/s12916-025-03858-w
- Asiimwe IG, Pirmohamed M. Drug-Drug-Gene Interactions in Cardiovascular Medicine. Pharmgenomics Pers Med. 2022;15:879-911. doi: 10.2147/PGPM.S338601
- Diaconu CC, Cozma MA, Dobrică EC, Gheorghe G, Jichitu A, Ionescu VA, et al. Polypharmacy in the Management of Arterial Hypertension-Friend or Foe? Medicina (Kaunas). 2021;57(12):1288. doi: 10.3390/medicina57121288
- Al-Azayzih A, Kanaan RJ, Altawalbeh SM, Al-Qerem W, Smadi S. Medication Adherence and Its Associated Determinants in Older Adults with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Comorbidities. Patient Prefer Adherence. 2023;17:3107-18. doi: 10.2147/PPA.S437013
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192
- Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(9):e722-59. doi: 10.1161/CIR.0000000000001040
- Ministry of Health of Ukraine. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemichna khvoroba sertsia" [Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease"]. 2021. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_2857_ykpm_d_stabih.pdf
- De Bacquer D, Jennings CS, Mirakhorimov E, Lovic D, Bruthans J, De Smedt D, et al. Potential for optimizing management of obesity in the secondary prevention of coronary heart disease. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022;8(5):568-76. doi: 10.1093/ehjqqo/qcab043
- Vynckier P, Kotseva K, Gevaert S, De Bacquer D, De Smedt D; EURO-ASPIRE V Investigators. Gender differences in cardiovascular risk factor

- awareness: Results from the ESC EORP EUROASPIRE V Registry. *Int J Cardiol.* 2022;352:152-7. doi: [10.1016/j.ijcard.2022.01.059](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.059)
11. Reiner Ž, De Sutter J, Ryden L, Mirrakhimov E, Pogosova N, Dolzhenko M, et al. Peripheral arterial disease and intermittent claudication in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2021;322:227-32. doi: [10.1016/j.ijcard.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.004)
 12. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi: [10.1093/eurheartj/ehae178](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178)
 13. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJ, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-414. doi: [10.1093/eurheartj/ehae176](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176)
 14. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537. doi: [10.1093/eurheartj/ehae177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177)
 15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195)
 16. Medication without harm: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 17. Kim J, De Jesus O. Medication Routes of Administration. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>
 18. Bilousova N. [Justification for expanding the pharmacist's role in the prevention of coronary heart disease at secondary and tertiary levels of medical care. psych-health]. *Modern medicine, pharmacy and psychological health.* 2024;(3):41-50. Ukrainian. doi: [10.32689/2663-0672-2024-3-7](https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-3-7)
 19. Bilousova NA. Primary prevention of a coronary heart disease within the structure of pharmaceutical care provision: functional role fulfillment of the pharmacist. *Farmatsevtichnyi chasopys.* 2024;(3):42-52. Ukrainian. doi: [10.11603/2312-0967.2024.3.14862](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14862)
 20. Ungethüm K, Wiedmann S, Wagner M, Leyh R, Ertl G, Frantz S, et al. Secondary prevention in diabetic and nondiabetic coronary heart disease patients: Insights from the German subset of the hospital arm of the EUROASPIRE IV and V surveys. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(2):285-98. doi: [10.1007/s00392-022-02093-0](https://doi.org/10.1007/s00392-022-02093-0)
 21. Marques-Vidal P, Jankowski P, Reiner Ž, De Bacquer D, Kotseva K; EUROASPIRE EUROASPIRE V collaborators. Dietary management of patients at high risk for cardiovascular disease; EUROASPIRE V. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;55:144-50. doi: [10.1016/j.clnesp.2023.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.03.005)
 22. Ferrannini G, Tuomilehto J, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, et al. Dysglycaemia screening and its prognostic impact in patients with coronary artery disease: experiences from the EUROASPIRE IV and V cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(11):790-8. doi: [10.1016/S2213-8587\(24\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00201-8)
 23. Kotseva K, De Bacquer G, De Backer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Apr;28(4):370-9. doi: [10.1177/2047487320908698](https://doi.org/10.1177/2047487320908698)
 24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S179-S218. doi: [10.2337/dc24-S010](https://doi.org/10.2337/dc24-S010)
 25. Vu NT, Song YM, Tran QT, Yun HY, Kim SK, Chae JW, et al. Beyond the Michaelis-Menten: Accurate Prediction of Drug Interactions Through Cytochrome P450 3A4 Induction. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(5):1048-57. doi: [10.1002/cpt.2824](https://doi.org/10.1002/cpt.2824)
 26. Tesfaye W, Peterson G. Self-reported medication adherence measurement tools: Some options to avoid a legal minefield. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(3):363-8. doi: [10.1111/jcpt.13515](https://doi.org/10.1111/jcpt.13515)
 27. Find Drugs & Conditions [Internet]. Drugs.com. [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://www.drugs.com>
 28. Kardas P, Urbański F, Lichwierzowicz A, Chudzyńska E, Kardas G, Czech M. Prevalence and Age Structure of Polypharmacy in Poland: Results of the Analysis of the National Real-World Database of 38 Million Citizens. *Front Pharmacol.* 2021;12:655364. doi: [10.3389/fphar.2021.655364](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.655364)
 29. Kurczewska-Michalak M, Lewek P, Jankowska-Polańska B, Giardini A, Granata N, Maffoni M, et al. Polypharmacy Management in the Older Adults: A Scoping Review of Available Interventions. *Front Pharmacol.* 2021;12:734045. doi: [10.3389/fphar.2021.734045](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.734045)
 30. Coca A, Castellano JM, Camafort M, Fuster V. Polypill in cardiovascular disease prevention: recent advances. *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(3):16460. doi: [10.20452/pamw.16460](https://doi.org/10.20452/pamw.16460)
 31. Salim H, Musmar B, Saifi M, Ayyad M, Ruzieh M, Azar J, et al. The Impact of Polypill on Adherence and Cardiovascular Outcomes: A Comprehensive Systematic Review with Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2024;20(2):61-71. doi: [10.2174/011573403X283174240110025442](https://doi.org/10.2174/011573403X283174240110025442)
 32. Mourikis P, Polzin A. Dual-Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention: How Short Is Too Short? *J Am Heart Assoc.* 2023;12(2):e028775. doi: [10.1161/JAHA.122.028775](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028775)