

Методические рекомендации:

«Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций»

Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ: Ю.В. ЛУКИНА, Н.П. КУТИШЕНКО, С.Ю. МАРЦЕВИЧ, Р.Н. ШЕПЕЛЬ, О.М. ДРАПКИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

АННОТАЦИЯ

Методические рекомендации «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями, решение проблемы в ряде клинических ситуаций» являются расширенным фрагментом объединенных клинических рекомендаций «Доказательная фармакотерапия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Основные разделы методических рекомендаций, главным образом, посвящены вопросам приверженности пациентов к фармакотерапии. Рассматриваются ведущие аспекты приверженности к лечению: современные данные по вопросам терминологии и классификации различных факторов приверженности, диагностики приверженности, приведен краткий обзор способов улучшения приверженности, предлагаемых современной наукой для использования в клинической практике, в том числе в ряде клинических ситуаций (при оперативных вмешательствах, острых (инфекционных и неинфекционных) заболеваниях, у коморбидных пациентов с полипрагмазией).

Рекомендации предназначены для преподавателей лечебных кафедр и кафедр организации здравоохранения лечебных факультетов медицинских вузов, в том числе факультетов последипломного образования врачей, для сотрудников научных медицинских организаций, занимающихся разработкой образовательных программ для пациентов и лечащих врачей, а также для организаторов здравоохранения и для практических врачей лечебных специальностей.

Оглавление

1. ВВЕДЕНИЕ	43
2. ТЕРМИНОЛОГИЯ	43
2.1. Методы оценки приверженности к терапии	45
2.2. Методы повышения приверженности	50
2.3. Коморбидность, комбинированная терапия и проблема приверженности	53
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	56
4. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	56
5. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	59
6. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ	60

1. Введение

Проблема приверженности к выполнению врачебных рекомендаций (ВР) берет свое начало у истоков медицины. Однако наибольшего развития и значимости вопросы приверженности достигли в эру бурного развития фармакологии и фармакотерапии. Высокую значимость проблемы приверженности подчеркивает посвященный этой теме специальный доклад Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2003 г. [1]. Вопросы приверженности не потеряли своей актуальности и десятилетия спустя.

Несмотря на достигнутые успехи в области изучения этиологии, патогенеза, особенностей течения различных заболеваний, определения риска развития осложнений, выявления наиболее эффективных и безопасных методов лечения, обоснования целей терапии, многие задачи в лечении и профилактике хронических болезней и их осложнений так и остаются недостижимыми, в том числе, в связи с низкой приверженностью пациентов к назначаемой терапии [1]. Результаты целого ряда исследований подтверждают, что низкая приверженность является одной из значимых причин снижения эффективности терапии, качества жизни пациентов, повышения затрат на лечение, увеличения риска развития различных осложнений, ухудшения прогноза заболевания и жизни [1–3].

По оценкам специалистов, долгосрочная приверженность любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50% [4, 5].

Тем не менее наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности к лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями, протекающими малосимптомно или бессимптомно,

требующими длительного (нередко пожизненного) выполнения врачебных рекомендаций [2, 6, 7].

Результаты многочисленных работ выявили ряд фактов и особенностей рассматриваемой проблемы:

- Неоднозначность и многообразие определений, терминов по теме приверженности, а также их трактовки.
- Очень большое количество факторов, оказывающих влияние на приверженность к лечению, — многофакторность проблемы.
- Отсутствие метода «золотого стандарта» диагностики и универсальной стратегии повышения приверженности к лечению.

По данным некоторых исследований и систематических обзоров, за последние 30 лет, в принципе, отмечается стагнация в изучении проблемы приверженности, поэтому большинство задач, связанных с ней, до настоящего времени так и остаются нерешенными [8, 9].

Следует подчеркнуть комплексность проблемы приверженности, которая включает в себя выполнение больным ВР по изменению образа жизни, приему лекарственных препаратов и др., приверженность самих врачей к реализации клинических рекомендаций и следованию официальным инструкциям к препаратам, а также особенности обращения лекарственных средств, лекарственное обеспечение и ведение пациентов на разных этапах лечения, и в целом, — организацию, функционирование и контроль системы здравоохранения. Тем не менее ключевым звеном проблемы приверженности по-прежнему остается пациент. По этой причине основные разделы данных рекомендаций относятся именно к приверженности пациентов ВР.

2. Терминология

Историю изменений научных представлений о приверженности и способах решения этой проблемы можно проследить по истории появления разнообразных терминов, связанных с данной тематикой [10].

Первоначально в научных публикациях применялся термин «compliance» (англ. — податливость), в настоящее время используемый все реже, преимущественно, в случаях отражения факта количественного использования лекарственного препарата.

При смене патерналистской модели поведения в отношениях «врач-пациент» на модель сотрудничества, появился термин — «concordance» (англ. — согласие), подчеркивающий большую вовлеченность

больного в процесс лечения. Если модель отношения врача и пациента по типу «compliance» предусматривает пассивное подчинение врачу и простое выполнение пациентом врачебных инструкций, то модель «concordance» рассматривает процесс терапии как сотрудничество и партнерство врача и пациента с более активным вовлечением последнего в процесс лечения.

Наиболее популярным, пришедшим на смену предшествующим терминам, стало понятие «adherence» (англ. — приверженность, следование), включающее в себе основной смысл словосочетания «приверженность к терапии», как степень соблюдения ВР. Большинство врачей отдают предпочтение



Рис. 1. Терминология по проблеме приверженности (основано на [9]).

именно этому термину. По определению ВОЗ приверженность лечению (treatment adherence) — это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям врача, медицинского работника [1].

Для обозначения продолжительности выполнения больным врачебных назначений в англоязычной научной литературе используется термин «persistence» (англ. — упорство, настойчивость) [11]. Российские авторы вводят близкое к нему понятие «упорства» — продолжительность периода, в течение которого пациент принимал рекомендованное ему лекарственное лечение [12].

Ряд исследователей выделяют в отдельный вид неприверженность к посещению лечащего врача — attendance/non-attendance [13, 14].

Кроме того, появляются различные уточняющие эпитеты, отражающие различные аспекты основного понятия, устойчивые словосочетания:

- потенциальная (готовность пациента выполнять назначения врача) и фактическая (реальное следование ВР) приверженность [15];
- приверженность белого халата (повышение приверженности к лечению перед визитом к врачу) [16];
- «здоровая» приверженность (характеризует модель поведения, свойственную человеку, который самостоятельно стремится к здоровому образу жизни и выполнению всех рекомендаций по улучшению здоровья) [7, 10, 17, 18].

Помимо термина «приверженность» в английском языке появилось антонимичное ему понятие «неприверженности» (nonadherence), которое по аналогии с приверженностью включает ряд терминов:

- «defaulting» (англ. — невыполнение обязательств) — отказ больным начинать прием лекарственных препаратов;

- «nonpersistence» (соответственно, неустойчивость) — несогласие принимать препараты длительно, досрочное самостоятельное прекращение терапии;
- намеренная (intentional) неприверженность — сознательное невыполнение рекомендаций врача, отказ от лечения и непреднамеренная (unintentional) — как правило, связанная с забывчивостью [18, 19];
- рациональная неприверженность — отказ от лечения из-за нежелательных явлений последнего [5, 20].

Основные виды приверженности и термины, используемые для их обозначения, представлены на рис. 1.

Ряд исследователей использует различные термины для обозначения приверженности на разных этапах лечения — фазность приверженности. Впервые о существовании различных фаз в приверженности больных к лечению упоминается в работе В. Vrijens и соавт. (ABC Project Team). Согласно предложенным в этом проекте определению и классификации приверженности, последняя является динамическим процессом, проходящим три взаимосвязанных фазы: начало приема ЛП, соблюдение режима приема ЛП, устойчивость к терапии (initiation, implementation, and persistence) [21]. Данная классификация была поддержана Европейским обществом по приверженности — the European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence (ESPACOMP) и введена в соответствующее руководство — Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE) [21, 22].

Согласно предложенной российскими авторами шкале приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ) выделяют следующие степени нарушения приверженности:

- частичная приверженность — какие-либо изменения ВР в отношении приема препарата пациентом (дозы, кратности, времени и т.д.);

- частичная неприверженность — преждевременное прекращение приема препарата (нарушение фазы устойчивости к лечению);
- полная (абсолютная) неприверженность — отказ начать терапию [23].

Впрочем, все перечисленные термины являются недостаточно информативными для полного описания поведения человека относительно всех нюансов приема лекарственных препаратов.

NB!

Обращает на себя внимание факт, что терминология по проблеме приверженности, главным образом, представлена на английском языке. В русском языке все многообразие терминов вмещает в себя слово «приверженность», используемое иногда с рядом эпитетов (в ряде случаев, также переводных): намеренная, непреднамеренная, «рациональная», «белого халата» и т.д. С точки зрения филологии, использование термина «приверженность (к) лечению» в русском языке неверно, однако других вариантов и замены данному словосочетанию, ошибочному с точки зрения лексической и семантической сочетаемости, не предлагается [24].

2.1. Методы оценки приверженности к терапии

Следует отметить, что метода «золотого стандарта» для диагностики приверженности к лечению до сих пор не существует — ни один из предлагаемых на сегодняшний день способов не является абсолютно надежным. Существующие методы подразделяются на прямые и косвенные (табл. 1) [5, 25].

К прямым методам диагностики приверженности относятся непосредственное наблюдение и врачебный контроль приема пациентом лекарственного препарата, измерение концентраций препаратов и их метаболитов в различных биологических средах (моча, кровь, слюна и др.). Современным прямым методом диагностики приверженности является система мониторинга приема лекарственных препаратов, состоящая из принимаемого внутрь микросенсора, который активируется в желудочном соке, и наружного датчика, регистрирующего сигналы этого микросенсора [26]. Информация с воспринимающего датчика может передаваться лечащему врачу и пациенту на специальные мобильные приложения для смартфонов, что позволяет как отслеживать врачу соблюдение режима приема препаратов больным, так, при необходимости, создать систему напоминания для пациента, срабатывающую при пропуске приема лекарства.

NB!

Прямые методы сложны для применения в рутинной клинической практике, а потому редко в ней используются.

Эти методы дороги, к тому же, в связи с целым рядом этических-правовых моментов, обычно доступны и применимы только в рамках клинических исследований, в которых получено согласие пациента на забор у него биологического материала, введение микросенсора и прочие процедуры.

К косвенным способам оценки приверженности относятся анкетирование, опрос, интервьюирование больных, оценка дневников самоконтроля пациентов, подсчет использованного препарата, учет выписанных и реализованных рецептов, оценка различных физиологических маркеров и клинического ответа пациентов, использование встроенных электронных «чипов» в упаковки препарата — Medication Events Monitoring System (MEMS) [5, 27].

Среди десятка методов диагностики и контроля того, как больной соблюдает врачебные рекомендации (ВР) по приему лекарственных препаратов и изменению образа жизни, нет ни одного, лишённого недостатков, и с высокой точностью дающего ответы на данные вопросы.

Дневники пациентов

Самостоятельное ведение дневника приема препаратов пациентом — простой способ диагностики приверженности, имеющий, однако, большой недостаток — склонность больных переоценивать свою приверженность к лечению (по сравнению с данными электронного контроля препаратов (MEMS) результаты самооценки оказались на 30% завышены), что значительно снижает надежность метода [27].

Прямой опрос и интервьюирование пациентов врачом

Прямой опрос врачом пациента о приеме препарата (direct questioning), а также более расширенное интервьюирование больного для уточнения различных нюансов соблюдения пациентом ВР, в связи с простотой, удобством, хорошей адаптацией к обычным условиям работы врача, низкой стоимостью использования приобрели широкое распространение в клинической практике [28].

NB!

Как и все косвенные методы, прямой опрос и интервьюирование субъективны и полученные с их помощью результаты следует трактовать с осторожностью. Дополнительными преимуществами указанных методов являются «гибкость» исследования — врач может задать дополнительные вопросы пациенту о соблюдении конкретных врачебных рекомендаций (ВР) в отношении приема того или иного лекарственного препарата, и затем, в соответствии с полученными ответами, откорректировать необходимые вмешательства и принять наиболее целесообразные меры по повышению приверженности [18].

Таблица 1. Методы определения приверженности к лечению (адаптировано и дополнено из [5, 16, 25])

Метод	Преимущества метода	Недостатки метода
Прямые методы		
Непосредственное наблюдение за приемом препарата пациентом	Самый точный метод при соблюдении определенных условий*	Пациенты могут прятать таблетки во рту, имитируя прием препарата; метод непрактичен для рутинного применения
Измерение уровня препарата или метаболита в крови	Объективный	Высокая стоимость. Возможны колебания активности метаболических процессов и динамика концентрации препарата (метаболитов); «приверженность белого халата» (улучшение приема препаратов перед визитом к врачу), которые могут дать ложное впечатление о приверженности
Измерение биологических маркеров в крови	Объективный; в клинических исследованиях его можно также использовать для плацебо-контроля	Высокая стоимость, количественные испытания, необходим сбор биологических жидкостей
Система мониторинга приема лекарственных препаратов (Ingestible Sensor System)	Объективный; на данном этапе больше подходит для клинических исследований	Высокая стоимость, сложность биоэтических вопросов, проблема конфиденциальности данных, мало подходит для рутинной клинической практики
Косвенные методы		
Прямой опрос пациентов (direct questioning), сообщения пациентов	Простой; недорогой; самый приемлемый метод в клинической практике	Возможны ошибки при увеличении времени между визитами; пациент может легко менять данные
Дневники пациента	Способ вовлечения пациента в процесс лечения, что повышает приверженность	Легко изменяются пациентом
Опросники и шкалы	Простой; недорогой; достаточно удобный клинической практике	Данные легко изменяются пациентом
Подсчет таблеток, пустых блистеров (комплаенс)	Объективный; количественный метод, который легко выполнять	Пациент может легко изменить данные
Частота выписывания и реализации пациентом новых рецептов, обеспечение пациента препаратом (PDC, MPR**)	Объективный; легко получить данные	Выписывание нового рецепта (и выдача лекарства) не эквивалентно приему препарата; нужна закрытая аптечная система (например, в странах с полным покрытием расходов пациентов на приобретение препаратов) при условии, что контроль осуществляется регулярно
Оценка клинического ответа пациента (по общему клиническому состоянию больного)	Простой; в целом, легко выполним	На клинический ответ могут повлиять другие факторы, а не приверженность к приему лекарств
Измерение физиологических маркеров (например, частоты сердечного ритма во время приема бета-адреноблокаторов, АД при антигипертензивной терапии и т.д.)	Часто легко выполним	Маркеры могут отсутствовать по другой причине (например, ускоренный метаболизм, низкая абсорбция, отсутствие ответа на лечение и др.)
Электронный контроль препаратов (Medication Events Monitoring System (MEMS))	Точный; результаты легко поддаются количественной оценке; можно следить по способу приема препаратов	Высокая стоимость; требует повторных визитов и загрузки данных из флаконов для препаратов; не всегда удобен для пациентов
Если пациент ребенок или недееспособный взрослый — опрос лица, которое оказывает помощь и уход, или учителя, воспитателя, контролирующего прием препаратов в детских образовательных учреждениях	Простой, объективный	Данные легко изменяются и могут искажать реальную ситуацию

Примечание. * — метод непосредственного врачебного контроля перорального приема лекарственного препарата (ЛП) пациентом используется, главным образом, в условиях клинических исследований I фазы или в исследованиях биоэквивалентности ЛП и включает ряд обязательных для выполнения пунктов: выдача пациенту ЛП, прием ЛП под наблюдением врача, последующий тщательный осмотр ротовой полости больного для контроля того, что препарат был проглочен; ** — PDC — proportion of days covered — метод реализуемости выписанных рецептов, MPR — medication possession ratio — метод учета полученных (приобретенных) пациентом лекарственных препаратов

Опросники и шкалы (анкетирование)

Одним из наиболее часто используемых и удобных методов оценки приверженности в условиях реальной клинической практики (РКП) является анкетирование пациентов. Согласно одной из классификаций методов

оценки приверженности, опросники и шкалы выделяются в отдельную группу, наряду с группами клинических, фармакологических и физических методов [5].

Согласно систематическому обзору T.-M. Nguyen и соавт. в настоящее время существует более 40 опрос-

ников, переведенных на английский язык, по оценке приверженности пациентов [29]. Авторы разделили эти опросники на 5 групп: 1) определяющие только поведенческие реакции в отношении приема лекарственных препаратов; 2) оценивающие как поведенческие реакции, так и барьеры, препятствующие высокой приверженности; 3) выявляющие исключительно эти барьеры; 4) диагностирующие факторы, повышающие приверженность к фармакотерапии; 5) в дополнение к факторам, повышающим приверженность, определяют и барьеры, нарушающие приверженность к ВР [29].

Среди опросников наиболее известным, простым и лаконичным признан тест Мориски—Грина, широко применяемый в клинической практике для скрининга приверженности пациентов [30]. Тест включает в себя 4 вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-4), определяющие пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Несомненными преимуществами теста является его краткость и, соответственно, быстрота выполнения, универсальность (что позволяет использовать тест у больных различными заболеваниями), простота интерпретации результатов теста. MMAS-4 часто используется в научных исследованиях при изучении различных аспектов проблемы приверженности, в том числе при разработке новых опросников и шкал, в качестве эталонного теста для валидации новых анкет [31—33].

Однако за видимыми преимуществами шкалы Мориски—Грина скрываются и недостатки этого метода оценки приверженности. По мнению самих авторов, данный тест обладает лишь 44% чувствительностью и 47% специфичностью, т.е. не позволяет выявить практически половину неприверженных пациентов. Эти данные подтвердили F. Pineiro и соавт., проводившие тестирование 6 методик оценки приверженности у больных артериальной гипертензией (АГ). Шкала Мориски—Грина из 4 вопросов показала средние результаты: у приверженных пациентов тест продемонстрировал положительный результат в 66% случаев, а у неприверженных — отрицательный в 44%. Прогностическая ценность теста Мориски—Грина была оценена F. Pineiro и соавт. всего в 39,6% [34].

В 2008 г. M. Green и соавт. провели апробацию нового теста, состоящего из 8 вопросов — MMAS-8 — в группе из 1367 пациентов с АГ [35].

Результаты опроса по новой шкале из 8 вопросов коррелируют с прежним 4-вопросным вариантом (коэффициент корреляции Пирсона = 0,64, $p < 0,05$). Чувствительность и специфичность нового теста составила 93 и 53% соответственно [35, 36].

Тесты Мориски создавались для пациентов, страдающих АГ, однако апробация тестов у больных с другими нозологиями, подтвердило удовлетворительную точность этих шкал и у них. Тем не менее результаты некоторых исследований продемонстрировали не очень высокие показатели чувствительности и отрицательной прогностической способности и усовершенствованной, 8-вопросной версии: 51 и 43% соответственно [37]. По данным российских авторов, оба теста Мориски определяют общую поведенческую реакцию больных в отношении приема лекарственных препаратов, но неудовлетворительно диагностируют приверженность больного в отношении лечения тем или иным конкретным лекарственным препаратом [23, 38].

Шкала Hill—Bone была разработана на Африканском континенте для больных артериальной гипертензией (АГ), поэтому обладает наиболее высокой валидностью при оценке приверженности у темнокожих пациентов с АГ. Шкала включает 14 вопросов, распределенных на 3 субшкалы; определяет поведение пациента в отношении приема антигипертензивных препаратов, уменьшения количества потребляемой соли и посещения лечащего врача [39].

Краткий лекарственный опросник (Brief Medication Questionnaire.) является универсальной шкалой, диагностирующей приверженность к приему конкретных лекарственных препаратов, а также потенциальные и фактические причины неприверженности [40]. Позиционируются очень высокие показатели чувствительности данной шкалы — 80—100%, — которые были подтверждены результатами оценки приверженности с помощью таблеток с встроенными электронными чипами.

The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) — опросник, созданный мультидисциплинарной командой, валидизированный для оценки приверженности у пациентов с различными хроническими заболеваниями, в том числе у людей с низким уровнем грамотности. Существует 2 версии опросника — полная, состоящая из 21 вопроса, и редуцированная, включающая 13 вопросов [41].

Medication Adherence Report Scale (MARS) — шкала по оценке приверженности, также имеющая 2 версии: 10- и 5-вопросную (MARS-10 и MARS-5), может быть использована для диагностики приверженности к фармакотерапии и у людей с психическими заболеваниями. Лаконичность теста обеспечило ему популярность, перевод на многие языки. Тем не менее результаты исследований на валидность данного теста у пациентов с различными хроническими заболеваниями не однозначны [42].

Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) был разработан для определения приверженности к антипсихотическим препаратам у больных шизофренией и валидизирован именно для этой категории больных. Тест включает всего один вопрос об удовлетворенности пациентов получаемой фармакотерапией,

ответы представлены в виде рейтинговой шкалы Ликерта и варьируют от «полностью удовлетворен» до «полностью не удовлетворен» [43].

NB!

1) ни один из известных в настоящее время опросников не лишен субъективизма; 2) практически все опросники переоценивают приверженность пациентов к лечению, не полностью диагностируют неприверженность к терапии, нередко определяют лишь какой-то конкретный вид приверженности, некоторые не выявляют барьеры неприверженности; 3) даже валидизированные опросники при использовании у пациентов разных стран, с разными заболеваниями, демонстрируют различные показатели чувствительности, специфичности и надежности: от отличных до неудовлетворительных; 4) в связи с этим, результаты по оценке приверженности с помощью шкал и опросников следует трактовать с известной долей осторожности; 5) в условиях реальной клинической практики, нередко характеризующихся дефицитом времени врача и ограниченностью технических возможностей (например, предоставления пациентам планшетов или компьютеров для заполнения электронных версий опросников), следует отдавать предпочтение лаконичным шкалам, включающим не более 10 вопросов, не требующим дополнительных технических приспособлений, желателен валидизированным для соответствующей категории больных.

Методы реализуемости выписанных рецептов (PDC) и учета выписанных лекарственных препаратов (MPR)

Метод расчета дней, обеспеченных выданным по рецепту препаратом (от англ. proportion of days covered; PDC), — метод реализуемости выписанных рецептов, так же как и метод учета полученных (приобретенных) пациентом лекарственных препаратов (от англ. medication possession ratio — MPR), часто используется в зарубежных исследованиях и базах данных, но в российской практике в связи с особенностью лекарственного обеспечения сложно применим и для оценки приверженности практически не используется. Методы похожи (по некоторым данным PDC является модификацией метода MPR), в обоих определяется пропорция обеспечения больного препаратом к числу дней, которое прошло от одного до другого визита больного к фармацевту. Результирующие значения PDC и MPR варьируют от 0 до 1 (от 0 до 100%). Тем не менее доказано, что оба метода завышают показатель приверженности и более надежными являются методы опроса пациента о приеме препарата [44—46].

NB!

В заключение рассмотрения различных методов оценки приверженности следует отметить, что диагностика приверженности крайне необходима (так как в случае

неприверженности теряется весь смысл лечения), хотя нередко затруднена в силу дефицита времени у врача и отсутствия единого надежного диагностического метода ее определения. В определенных клинических ситуациях или в условиях клинических исследований можно отдать предпочтение отдельным методам оценки приверженности к лечению. Отмечено, что точность измерения возрастает при сочетании разных методов.

РЕКОМЕНДОВАНО:

Оценивать приверженность следует, применяя несколько подходов. В клинической практике, как правило, реализуемы только косвенные методы диагностики приверженности. Сочетанное использование нескольких способов (ведение дневника, подсчет принятых таблеток по пустым блистерам, опросники и др.) повышает точность диагностики приверженности, а также может способствовать улучшению приверженности больных, т.к. неизбежно вовлекает пациента в процесс лечения и его контроля [47, 48].

Факторы, влияющие на приверженность

Проблема приверженности является многофакторной — идентифицировано более 250 факторов, оказывающих влияние на приверженность к лечению. Согласно докладу ВОЗ, посвященному проблеме приверженности, условно все факторы подразделяются на пять групп [1]:

1. Факторы, связанные с пациентом.
2. Факторы, связанные с врачом и организацией системы здравоохранения.
3. Факторы, связанные с заболеванием.
4. Факторы, связанные с проводимой терапией.
5. Факторы социально-экономические.

Факторы, связанные с пациентом и с заболеванием

Эти группы факторов чрезвычайно тесно связаны между собой.

По уже сложившейся традиции главной фигурой в проблеме приверженности обозначается пациент, что выглядит достаточно логичным — кратко и емко проблему приверженности, обусловленную факторами, связанными с пациентом, сформулировал Чарльз Куп, американский детский хирург: «Лекарство не действует, если больной не принимает его», — однако на современном этапе, по данным достаточно большого количества исследований, такая позиция несколько потеряла свою основательность и аксиоматичность.

Несмотря на то что группа факторов приверженности, связанных с пациентом, на сегодняшний день является самой хорошо изученной, в результатах многочисленных исследований единообразие сведений по данному вопросу отсутствует. Возможными факторами плохой приверженности к выполнению ВР разные авторы называют молодой и старческий возраст, мужской пол, низкий уровень доходов, куре-

ние, забывчивость, недоверие к врачу, неверие в успех терапии, низкий уровень грамотности/образования и многие другие [49, 50].

Было показано, что степень приверженности больного ВР четко ассоциируется с показателем самоэффективности. Самоэффективность — психологический термин, обозначающий веру человека в эффективность и успех достижения целей от реализации собственных действий. Высокая самоэффективность является предиктором хорошей приверженности пациента. Самоэффективность позволяют определить опросники SEAMS, BMQ, шкала Hill—Bone) [18].

Согласно выводам крупного анализа данных, включившего 21 систематический обзор результатов 313 РКИ по изучению факторов приверженности, было показано, что роль многих, считавшихся бесспорно значимыми факторами, остается не доказанной. К таким факторам относятся высокий уровень дохода, семейный статус (проживание в браке), высшее образование, а также факторы, связанные с лечением (режим приема препарата), с продолжительностью заболевания, фактор стоимости лечения и наличия страховки, коморбидности (соматические и психические заболевания, за исключением депрессии). Возможное положительное влияние на приверженность по результатам данного аналитического обзора было подтверждено для социально-экономического статуса и наличия социальной поддержки. На приверженность оказывают доказанное отрицательное действие принадлежность к этническим меньшинствам, наличие депрессии, подростковый и старческий возраст (U-образная зависимость приверженности от возраста пациентов). Влияние пола на приверженность, так же как и занятость на работе, по данным различных исследований, было непостоянным, поэтому также считается неподтвержденным [51].

Факторы, связанные с терапией

По результатам крупного аналитического обзора влияние особенностей фармакотерапии на приверженность было выявлено только для некоторых сердечно-сосудистых средств, для всех остальных лекарственных препаратов такой эффект подтвержден не был [51].

Тот факт, что к разным лекарственным препаратам у одного и того же больного может быть разная приверженность, часто не принимается во внимание. Так, по данным исследования M. Viana и соавт., пациенты с ХСН наиболее привержены к терапии ингибиторами АПФ, а наименее — к приему петлевых диуретиков, приверженность к бета-адреноблокаторам занимает промежуточное положение между обозначенными позициями [52]. Результаты исследования S. T. de Vries и соавт. продемонстрировали различную степень приверженности больных к лечению пероральными антидиабетическими, антигипертензивными и гиполипидемическими препара-

тами: пациенты наиболее часто забывали принимать или полностью прекращали прием гиполипидемических препаратов, уменьшали рекомендованную дозу и намеренно пропускали прием гипогликемических средств (намеренная неприверженность). Меньшее число намеренных нарушений приверженности было выявлено в отношении антигипертензивных препаратов: больные реже пропускали их прием, по другим оцениваемым параметрам приверженность к антигипертензивной терапии заняла промежуточное положение между показателями двух других групп [53].

Целый ряд исследований выявил взаимосвязь и взаимовлияние показателей безопасности фармакотерапии и приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов: так отсутствие у больных нежелательных явлений (НЯ) лекарственного лечения в анамнезе в несколько раз увеличивает вероятность их хорошей приверженности к ВР, касающимся фармакотерапии; а более половины больных называют главной причиной неприверженности — НЯ лекарственной терапии. Помимо этого, у неприверженных и склонных к самостоятельному изменению и отмене лечения пациентов значимо чаще отмечались НЯ фармакотерапии в анамнезе [54—56]. Опасение побочных эффектов лекарственных препаратов пациенты называют одной из самых частых причин неприверженности к фармакотерапии на всех фазах лечения (начало, соблюдение режима лечения, устойчивость к терапии) [23, 57].

Одной из ведущих причин взаимосвязи между показателями безопасности и приверженности к фармакотерапии является полипрагмазия, особенно часто наблюдаемая у пожилых лиц с высокой коморбидностью [58]. Полипрагмазия повышает вероятность неблагоприятных межлекарственных взаимодействий и, соответственно, НЯ лекарственной терапии, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на приверженности к лечению [58, 59].

Отказ пациента от дальнейшего приема лекарственных препаратов при возникновении НЯ фармакотерапии, по мнению J. Garner, следует рассценивать как отдельный вид неприверженности — «рациональную неприверженность» [20].

Факторы, связанные с врачом и организацией системы здравоохранения

Несмотря на то что пациенту в проблеме приверженности отводится «центральная» роль, в настоящее время обнаруживается все большее влияние факторов, связанных с врачами и организацией системы здравоохранения.

Врачи не всегда назначают лекарственные препараты согласно клиническим рекомендациям (КР) или отменяют препараты с доказанным действием, назначенные в других медицинских учреждениях; нередко инертны в достижении целевых уровней показателей эффективности проводимой терапии, часто безынициативны в выявлении, определении и регистрации неже-

лательных явлений лекарственного лечения; не следуют положениям официальных инструкций к лекарственным средствам; иногда рекомендуют медикаментозные препараты с недоказанной эффективностью или относящиеся к III классу КР (что соответствует вреду и/или отсутствию пользы от назначения такого лекарственного средства). В таких случаях хорошая приверженность пациента к выполнению ВР будет скорее во вред, чем во благо его здоровью [47]. По данным российских регистров пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), статины были назначены менее 2% больных, перенесшим мозговой инсульт, только в 5—14% случаев пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) до госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ), в 17,8% случаев — больным с ССЗ и гиперхолестеринемией [60, 61]. Частота достижения целевых уровней показателей липидного спектра, по данным наблюдательных исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики, еще ниже: в среднем целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) достигают 15—30% пациентов, принимающих статины [62, 63].

Опрос врачей поликлинического звена выявил недостаточное знание клинической фармакологии лекарственных препаратов, применяющихся в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), абсолютных противопоказаний к назначению этих препаратов, недостаточную информированность врачей об основных положениях современных клинических рекомендаций по лечению ССЗ [64].

По мнению многих исследователей, большое значение в приверженности пациента к лечению имеют личностные качества лечащего врача: его квалификация, убежденность, заинтересованность в судьбе пациента, а отсутствие постоянного лечащего врача у пациента отрицательно влияет на соблюдение больным любых ВР [65, 66].

Таким образом, для успешного контроля факторов риска необходима не только приверженность пациента к рекомендациям, но и приверженность врача принципам рациональной терапии. Поэтому для врача важно выявить собственные барьеры к приверженности и попытаться их минимизировать.

NB!

При анализе факторов разных групп (согласно классификации ВОЗ), оказывающих различной степени влияние на приверженность, совершенно отчетливо проявляются их тесная взаимосвязь и взаимовлияние. Многофакторность проблемы приверженности, безусловно, является одним из основополагающих аспектов сложности ее решения.

О взаимовлиянии факторов приверженности различных групп упоминается еще в трудах Авиценны: «У постели больного нас двое — врач и болезнь: на чью сторону встанет пациент, тот и победит» [67]. Наибо-

лее близко к идее важности учета взаимовлияния ключевых факторов проблемы приверженности подошел N. Kaplan в книге «Клиническая гипертензиология Каплана» («Kaplan's clinical hypertension»): «Хотя практические врачи в первую очередь обвиняют больных в плохом контроле АД, все три игрока — врач, больной и лекарства — вовлечены в процесс» [68]. И именно эта теория лежит в основе разработки основных направлений по решению проблемы приверженности.

2.2. Методы повышения приверженности

Общие сведения по решению проблемы приверженности

Единая стратегия по повышению приверженности к лечению до настоящего времени также не разработана. Наиболее перспективные методы улучшения приверженности пациентов можно объединить в четыре группы.

РЕКОМЕНДОВАНО:

1) **повышение информированности пациентов, так как доказано, что человек лучше привержен к тем действиям, смысл и цель которых он знает и понимает. С этой целью для больных различными заболеваниями или факторами риска организуют специальные школы здоровья. Привлечение родственников больного к процессу лечения нередко способствует повышению приверженности к терапии;**

2) **оптимизация режима приема лекарственных препаратов. Отмечено, что наилучшим в плане приверженности является режим: «одна пилюля один раз в день». Однако, учитывая обширную коморбидность, имеющуюся у современных пациентов, такой режим лечения является крайне редким. Поэтому для реализации методов данной группы применяют различные напоминания: создание специальных упаковок лекарственных препаратов с указанием дней недели, времени приема (утро-вечер) лекарства; рассылка СМС-сообщений, телефонные звонки больным и др.;**

3) **улучшение доступности медицинской помощи (в том числе, уменьшение времени ее ожидания);**

4) **создание качественных отношений врач-пациент, обеспечивающих высокую степень доверия больных своим лечащим докторам. Главной задачей в осуществлении методов данной группы (а также первой группы) является грамотное, качественное, информативное, достаточное по времени консультирование пациентов [5].**

Для повышения приверженности врачей к внедрению в практику рекомендованы 5 направлений.

РЕКОМЕНДОВАНО:

1) **внедрение инноваций в процесс создания и использования КР: привлечение врачей в процесс разработки и обсуждения КР; проведение новых исследований для дальнейшего развития и улучшения КР; создание «ра-**

ботающих» КР, чему способствует ясность и языковая доступность, простота изложения, высокая доказательность, эффективность в достижении желаемых целей, удобство для использования в клинической практике и гибкость подходов (возможность индивидуализации), применение мультидисциплинарных решений (врачи, организаторы здравоохранения, страховщики и др.), обязательное документирование и регулярные обновления КР в свете введения новых достижений науки;

2) обучение врачей применению КР в своей клинической практике, начиная со студенческой скамьи и на протяжении всей профессиональной карьеры;

3) обмен информацией между врачами, что позволяет работникам практического здравоохранения сравнить данные своей работы с результатами других врачей, способствует повышению приверженности КР;

4) инвестиции в информационные (IT) инновации, упрощающие использование КР в клинической практике и помогающие врачам в принятии клинических решений;

5) совершенствование системы медицинского страхования в ракурсе повышения заинтересованности врачей придерживаться КР на практике [69].

В России также предпринимаются шаги по усовершенствованию образовательной системы в области медицины и здравоохранения, в частности, вводится балльная аккредитация медицинских работников в рамках новой системы непрерывного медицинского образования.

Подтвердившие свою эффективность методы повышения приверженности, как пациентов, так и врачей, представлены в табл. 2.

Возможно, одной из причин низкоэффективного решения проблемы является ускользание из поля зрения большинства исследователей необходимости одновременного учета и воздействия на факторы разных групп, влияющих на приверженность (согласно классификации ВОЗ), которые, безусловно, тесно связаны между собой. Если провести аналогию с тем, что наиболее эффективными методами лечения признаются те, что влияют на максимальное число ведущих этиологических факторов и патогенетических звеньев болезни, то максимально эффективным должен быть путь воздействия на все или большинство факторов приверженности.

NB!

Главная роль в решении проблемы приверженности должна быть отведена лечащему врачу. Именно врач может и должен предоставить пациенту полную информацию о заболевании, осложнениях болезни, прогнозе здоровья и жизни, основных способах лечения и его задачах, с целью создать мотивацию на строгое и регулярное выполнение всех лечебных и профилактических врачебных рекомендаций.

Именно врач должен назначить больному лечение, соответствующее современным КР и учитыва-

ющее все имеющиеся у пациента показания/противопоказания к назначению данной терапии. Именно врач должен создать у пациента мотивацию на сотрудничество и выполнение всех врачебных рекомендаций, тем не менее, не освобождая взрослого дееспособного человека — пациента — от ответственности за свои здоровье и жизнь [71, 72]. Именно с личностью врача в настоящее время связывают эффекты плацебо и ноцебо (соответственно положительного и отрицательного влияния «препарата-пустышки»), достоверного объяснения которым до сих пор не найдено [72]. И только выполнение всех перечисленных задач: назначение пациенту качественной терапии и высокая стойкая приверженность больного этому лечению, позволит достичь основных целей лечения — улучшения прогноза заболевания, жизни, повышение качества жизни [47].

К сожалению, в условиях каждодневной амбулаторно-поликлинической практики лечащий врач, ввиду выраженного дефицита временного, личного, профессионального и других ресурсов, нередко не имеет возможностей для максимально успешного претворения данных целей в жизнь [73].

Методы повышения приверженности к терапии по группам факторов

С учетом предложенной ВОЗ классификацией факторов приверженности [1], все методы улучшения приверженности можно подразделить на соответствующие группы.

РЕКОМЕНДОВАНО:

Воздействие на группу факторов, связанных с пациентом

- Обучение пациентов (Школы для больных АГ, СД, ХСН, бронхиальной астмой и др.; информирование больных лечащим врачом; специальная литература для пациентов и т.д.).
- Вовлечение пациента в процесс лечения и контроля его эффективности, безопасности (например, самоконтроль АД, уровень гликемии и т.д.) — внедрение принципов ответственного самолечения
- На основании первых двух пунктов — повышение самоэффективности пациентов (веры в эффективность и успех достижения целей от реализации собственных действий).
- Поощрение поддержки со стороны семьи, друзей.
- Стимуляция нелекарственного лечения (изменение образа жизни: отказ от вредных привычек, рациональное питание, регулярная физическая нагрузка, нормализация сна и т.д.).

Воздействие на группу факторов, связанных с врачом

- Сознать риск низкой приверженности при неэффективности назначенного лечения.
- Четкое определение целей лечения и способов контроля их достижения.

Таблица 2. Мероприятия, способствующие повышению приверженности у пациентов и врачей (основано на [1, 5, 68, 69])

№	Методы повышения приверженности	
	Приверженность пациентов	Приверженность врачей
1	Подробное информирование пациента о его заболевании, методах лечения и контроля эффективности, о необходимости строгого соблюдения режима приема препаратов (доза, кратность, время, сочетание с пищей и напитками, длительность приема и т.д.). Получение данной информации от лечащего врача или в школах для пациентов	Повышение образовательного уровня врачей, ознакомление их с положениями клинических рекомендаций (КР), своевременное информирование об изменениях, внесенных в положения КР и официальных инструкций к лекарственным препаратам
2	Составление приемлемого для пациента графика посещения врача, обсуждение способов связи с лечащим врачом	Создание доверительных отношений с пациентом, модели сотрудничества в отношениях врач-пациент
3	Улучшение социальной поддержки пациента со стороны семьи, родных, друзей (при желании больного)	Обмен информацией и сотрудничество между врачами одной и разных специальностей об опыте применения КР на практике, успехах, сложностях, согласии/несогласии
4	Увеличение «автономии» пациента в отношениях врач-больной, с вовлечением пациента в процесс принятия решений, поощрение самоконтроля доступных показателей здоровья (уровень АД, глюкозы крови и др.), ведения дневников самоконтроля самочувствия, этих показателей, приема лекарств	Совершенствование информационных вспомогательных технологий, обосновывающих принятие верного врачебного решения на основании данных конкретного пациента (разработка компьютерных программ, обозначающих необходимые лечебные назначения согласно КР (с учетом имеющихся у больного заболеваний, их осложнений, противопоказаний) для подбора рациональной терапии с исключением нерациональных комбинаций и назначений
5	Упрощение режима приема лекарств (по возможности): минимизация числа таблеток и кратности их приема, устранение неудобств, связанных с приемом лекарств, — очень большие, сложно проглатываемые таблетки, горький неприятный вкус лекарств и др.	
6	Совмещение приема лекарств с ежедневными бытовыми действиями: едой, чисткой зубов, бритьем и т.д., работающим в качестве напоминаний	
7	Использование различных систем напоминаний: программ в смартфонах, смс-оповещений, регулярных телефонных звонках автоматизированных систем оповещения, маркировки блистеров лекарств по дням недели, использование таблеток с обозначением дней недели и времени суток, со встроенными электронными чипами, учитывающими прием лекарств и др.	
8	Избрание экономически выгодных стратегий: фиксированные комбинации, дженериковые (аналоговые) препараты, делимые таблетки, упаковки с большим количеством таблеток и др.	
9	Создание и укрепление положительной мотивации у пациента к поддержанию и восстановлению своего здоровья, предупреждение осложнений заболеваний с помощью лечения и хорошей приверженности к нему	

- Делегирование ряда полномочий и ответственности за проводимое лечение пациенту (внедрение принципов ответственного самолечения).
- Совместная работа с фармацевтами.
- Адаптация лечения и поддержки приверженности к нуждам пациента.
- Сохранение контакта с пациентами, пропускающими визиты к врачу.
- Повышение собственного образования в отношении знаний современных клинических рекомендаций, в том числе, по рациональной фармакотерапии пациентов с хроническими заболеваниями.

и с организацией системы здравоохранения:

- Организация удобной медицинской помощи пациентам.

- Усовершенствование взаимодействия между работниками разных звеньев оказания помощи, в том числе между врачами и фармацевтами.
- Повышение образования, квалификации работников здравоохранения, в том числе по вопросам приверженности к лечению.
Способы, связанные с лекарственным лечением
- Стимулировать исключительно рациональное использование лекарственных препаратов (назначение препаратов по показаниям, отказ от назначения «лишних» препаратов, не рекомендованных КР, к которым нет показаний или имеются противопоказания).
- Избегать сложных режимов дозирования.
- Подбирать индивидуальные схемы приема препарата (идеально в отношении приверженности,

но сложно осуществимо на практике: утренний, однократный прием).

- Назначать пролонгированные препараты с минимумом побочных эффектов, отдавать предпочтение комбинированному лечению перед монотерапией в высоких дозах, фиксированным комбинациям перед свободными, что позволяет уменьшить количество принимаемых пациентом таблеток.
- Учитывать стоимость лечения.

Несмотря на многообразие предлагаемых на сегодняшний день способов повышения приверженности, их результативность, особенно по влиянию на клинические исходы, низкая или отсутствует вовсе, что продемонстрировали данные крупного систематического обзора с метаанализом [74]. Несмотря на ряд ограничений данного обзора, отмеченных авторами, — отсутствие единой методологии оценки как воздействия на приверженность, так и качества отобранных РКИ, — очевидно, что высоко эффективное и надежное решение проблемы повышения приверженности к фармакотерапии к настоящему времени не найдено, а лишь намечены некоторые перспективы решения данного вопроса для будущих исследований.

2.3. Коморбидность, комбинированная терапия и проблема приверженности

В связи со все возрастающей актуальностью проблемы старения населения планеты, существенно увеличивается число лиц пожилого и старческого возраста, обремененных большим количеством хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). ХНИЗ, имеющиеся у одного пациента, могут быть как объединены общим патогенезом, так и иметь различные механизмы развития и прогрессирования болезни — коморбидность и полиморбидность, соответственно. В связи со значительным увеличением пациентов с ко- и полиморбидной патологией, закономерно возрастает лекарственная нагрузка, так как лечение различных заболеваний требует назначения большого количества разных препаратов. Это закладывает основу к возникновению проблем полипрагмазии и нерациональных лекарственных комбинаций. При приеме большим более 5 препаратов в день резко возрастает вероятность лекарственного взаимодействия, являющегося одной из ведущих причин развития неблагоприятных лекарственных реакций: при приеме до 5 ЛС в день НЯ развиваются в 4—5% случаев, а при лечении пятью и более лекарственными препаратами риск развития НЯ возрастает до 45—50%, достигая практически 100% при увеличении количества ЛС более 10 [58, 75]. Тем не менее, данные других, более поздних, исследований не подтверждают наличия зависимости НЯ фармакотерапии от количества лекарственных препаратов [59, 76]. Этот факт может быть объяснен, в том числе, и нивелированием риска НЯ терапии при назначении рационального комбинированного лечения.

Концепция комбинированной терапии актуальна для многих областей медицины, но особенно для гипертензиологии и липидологии. В связи с тем, что целевые уровни АД и ХС ЛПНП для различных категорий пациентов согласно современным КР устанавливаются на все более низких значениях, чем в предыдущих версиях КР, очевидно, что их достижение становится практически невозможным при монотерапии этих состояний.

NB!

На сегодняшний день большинство пациентов нуждаются в комбинированной терапии — только она является основой современной стратегии ведения больных ХНИЗ, реально обеспечивающей возможность достижения целевых уровней показателей эффективности лечения: уровня АД, гликемии, гликированного гемоглобина, ХС ЛПНП и др.

Возможно применение как свободных, так и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Фиксированные комбинации бывают двух типов: 1) направленные на лечение одного заболевания и/или коррекцию одного показателя (например, комбинации антигипертензивных препаратов), а также 2) разработанные для коррекции различных факторов риска, обычно сопутствующих основной патологии — различные полипиллы (polipill), включающие, например, антигипертензивные, гиполипидемические препараты, дезагрегант. Как правило, фиксированные комбинации являются рациональными. Входящие в их состав компоненты обычно работают по принципу синергизма, когда происходит не механическое сложение эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцирование их действия, что усиливает основной эффект, на который направлено их действие (например, антигипертензивный). Это дает возможность использовать более низкие дозы этих компонентов. Помимо этого, именно рациональная комбинированная терапия приводит к торможению контррегуляторных механизмов, которые практически всегда запускаются на начальном этапе лечения и могут приводить к уменьшению его эффективности. Признанным считается и тот факт, что комбинированная терапия наиболее эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и приводит к уменьшению числа различных осложнений ХНИЗ [77].

Еще одним достоинством комбинированной терапии является уменьшение частоты появления побочных реакций и улучшение переносимости лечения. Известно, что с увеличением дозы препарата происходит усиление не только его терапевтического эффекта, но и существенно возрастает риск появления побочных действий. Поэтому лекарственное средство, назначенное в низких дозах, значительно реже вызывает нежелательные реакции, чем назна-

чаемое в субмаксимальных и максимальных дозах. Кроме этого, при грамотном подборе препаратов для совместного применения одно из лекарств в комбинации «противостоит» побочным эффектам другого, и наоборот. Это приводит к снижению риска развития побочных реакций при комбинированной терапии. Так, например, в комбинации ингибитора АПФ (иАПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция (ДАК) уменьшается риск периферических отеков, нередко развивающихся при монотерапии ДАК; комбинированные препараты иАПФ и диуретиков редко вызывают нарушения уровня калия крови; а сочетание бета-адреноблокаторов с ДАК — изменения частоты пульса. Дополнительными преимуществами фиксированных комбинаций являются простой и удобный режим приема, упрощение рецептурной прописи, уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме, более низкая цена, чем у нескольких препаратов в свободной комбинации.

К недостаткам относят фиксированность (неизменяемость) доз компонентов, что затрудняет их раздельную коррекцию; ограничения в подборе компонентов (врач ограничен только представленными на фармацевтическом рынке препаратами фиксированных комбинаций); трудности в идентификации нежелательных явлений [78].

Следует еще раз подчеркнуть, что главные преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в усилении основного лечебного действия и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям препаратов.

Для оценки влияния комбинированной терапии на приверженность к лечению было выполнено большое число исследований. Основываясь на концепции, что количество препаратов может влиять на приверженность к лечению, причем оптимальной является стратегия «чем меньше таблеток — тем лучше», а наиболее привлекательной в отношении соблюдения ВР по фармакотерапии является назначение одной пилюли один раз в день, становятся очевидны преимущества использования в РКП фиксированных комбинаций или *rolipill*. В крупной наблюдательной программе американских авторов, включавшей почти полмиллиона пациентов с АГ, было показано, что приверженность и к началу терапии, и к длительному приему препаратов значимо выше при использовании фиксированных комбинаций, чем свободных антигипертензивных препаратов или монотерапии АГ [79]. Перспективность применения *rolipill* для повышения приверженности по сравнению с многокомпонентной терапией была подтверждена результатами систематического обзора А. Baumgartner и соавт., хотя авторами подчеркивается ряд ограничений данной работы, в частности, достаточно узкий круг заболеваний, при которых эта проблема изучалась [80].

По данным С. Melikian и соавт. было отмечено, что перевод пациентов с СД 2-го типа, как с моно-

терапии, так и с комбинированной терапии со свободными компонентами на фиксированную комбинацию антидиабетических препаратов характеризовались более высокой приверженностью к лечению по сравнению с пациентами, которым была назначена свободная комбинация препаратов [81].

Результаты исследования Е. Cersosimo и соавт. продемонстрировали, что применение фиксированных комбинаций у пациентов с вновь диагностированным СД 2-го типа снижает клиническую инертность врачей и позволяет быстрее достичь целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), что, вероятно, позволяет отсрочить прогрессирование СД, предупреждает развитие осложнений болезни. При пошаговой комбинированной терапии, с постепенным увеличением количества антидиабетических препаратов и титрацией доз, отмечалась высокая приверженность пациентов к лечению, однако целевые значения HbA_{1c} достигались позже и, следовательно, удлинялся период гипергликемии. Тем не менее использование фиксированных комбинаций имело свои недостатки, главным из которых была сложность определения препарата, ответственного за недостаточную эффективность и побочные эффекты лечения [82].

РЕКОМЕНДОВАНО:

Использование комбинированной терапии, основанной на рациональных свободных и фиксированных комбинациях (последние предпочтительней), — перспективный путь улучшения приверженности на разных фазах лечения; снижения полипрагмазии при повышении эффективности и безопасности лечения пациентов с ХНИЗ, а также уменьшения клинической инертности врачей в отношении достижения целевых показателей эффективности терапии.

Особенности терапии и приверженности к ней у пациентов с ХНИЗ в период сезонных эпидемий ОРВИ, гриппа, COVID-19

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), грипп, а также новая коронавирусная инфекция — COVID-19, как правило, протекают существенно тяжелее у пациентов с ХНИЗ, приводя к декомпенсации состояния, повышению риска развития различных осложнений, связанных как с ХНИЗ, так и с инфекционным заболеванием. В связи с этим мероприятия по поддержанию приверженности пациентов на удовлетворительном уровне чрезвычайно важны, т.к. временный перерыв или полный отказ от терапии ССЗ сами по себе могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний у таких больных [83].

РЕКОМЕНДОВАНО:

Учитывая возникающие в период эпидемий, карантина и мероприятий по самоизоляции сложности посещения медицинских учреждений, необходимо, по возможности, обеспечить дистанционную связь пациентов

с лечащими врачами для решения вопросов о терапии ХНИЗ и ее необходимой коррекции. При контакте с пациентом врачу в ходе прямого опроса обязательно следует задать вопрос о приеме рекомендованных пациенту препаратов для лечения ХНИЗ (необходимо помнить, что к лечению разными препаратами у больных может быть разная приверженность), регулярности этого приема, непреднамеренных и преднамеренных самостоятельных изменений, перерывов или отмены терапии. Лечащим врачам следует мотивировать пациентов на продолжение приема рекомендованной терапии, соблюдение всех врачебных рекомендаций в отношении приема лекарственных препаратов, пояснив опасность возникновения серьезных осложнений ССЗ при самостоятельных изменениях дозы, кратности приема препаратов, перерывах или отмене лечения.

При ухудшении состояния пациенту следует связаться с лечащим врачом либо обратиться за скорой медицинской помощью (СМП). При возникновении симптомов инфекционного заболевания (повышение температуры, кашель, катаральные симптомы и др.) во время эпидемии COVID-19 больному ССЗ необходимо вызвать бригаду СМП. Учитывая, что все пациенты с ССЗ входят в группу риска тяжелого течения COVID-19, им показано лечение в условиях стационара с отделением интенсивной терапии.

На случай развития острого респираторного заболевания и экстренной госпитализации пациентам рекомендуется иметь при себе список всех принимаемых препаратов (с указанием наименования, дозы и кратности приема каждого лекарственного средства), а также запас лекарственных препаратов, которые следует взять с собой в стационар.

При назначении лечения ОРВИ, гриппа или COVID-19 пациентам с ХНИЗ врачам рекомендуется оценить сочетание уже принимаемых пациентом препаратов и назначаемой терапии на предмет нежелательных лекарственных комбинаций. Список возможных комбинаций лекарственных препаратов при лечении COVID-19 у больных ХНИЗ с указанием их рациональности и потенциальных рисков нежелательных взаимодействий приведен на сайте www.covid19-druginteractions.org

Особенности лечения и приверженности к нему у больных с хроническими заболеваниями при острой патологии и оперативных вмешательствах

Пациенты с ХНИЗ входят в группу риска более тяжелого течения острых заболеваний и периоперационных осложнений.

Острые заболевания часто приводят к декомпенсации ХНИЗ, необходимости усиления проводимо-

го лечения, коррекции доз принимаемых препаратов, иногда — назначения дополнительных лекарственных средств. Кроме того, острая патология требует назначения дополнительных фармпрепаратов, которые необходимо оценить на предмет межлекарственного взаимодействия с уже получаемыми средствами.

Экстренные и плановые оперативные вмешательства также нередко требуют коррекции получаемой пациентом терапии. При оказании анестезиологического пособия, как правило, отменяют ингибиторы моноаминоксидазы, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты. Обычно при хирургических вмешательствах заблаговременно отменяют препараты, действующие на систему гемостаза (для профилактики интра- и постоперационных осложнений): антиагреганты, антикоагулянты. Во избежание развития тромботических осложнений (особенно при высоком/очень высоком риске последних) назначается терапия короткодействующими и поэтому более легко управляемыми аналогами (например, замена оральных антикоагулянтов на препараты гепарина).

Тем не менее все изменения должны выполняться исключительно по рекомендации лечащего врача и под врачебным наблюдением. В то же время значительную роль в успешности лечения острых заболеваний, профилактике постоперационных осложнений и декомпенсации ХНИЗ играет хорошая приверженность пациентов к врачебным назначениям. Результаты исследования K. Norbu и соавт. продемонстрировали, что приверженность больных к выполнению рекомендованных мероприятий по предоперационной подготовке значительно снизило число как интра-, так и постоперационных осложнений, продолжительность госпитализации. Кроме того, результаты работы показали, что предшествующая неудовлетворительная приверженность к лечению пациентов с ХНИЗ часто являлась причиной, по которой оперативное вмешательство вынужденно откладывалось или отменялось [84].

РЕКОМЕНДОВАНО:

Информировать пациентов о строгой необходимости оставаться приверженными к получаемой терапии ХНИЗ в случае острых заболеваний и при подготовке к плановым операциям. Заранее проконсультироваться с лечащим врачом и врачом-анестезиологом о необходимости (или отсутствии таковой) отмены/замены ряда препаратов. Строго выполнять все рекомендации врача по необходимой коррекции терапии ХНИЗ. Для профилактики периоперационных осложнений тщательно выполнять все мероприятия по подготовке к оперативному вмешательству.

3. Заключение

Проблема приверженности к лечению была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, что признают большинство авторов, занимающихся изучением данной темы. Вероятней всего, это объясняется тем, что в приверженность вносят свой вклад очень большое количество факторов, влияющих на совершенно разные стороны этого многогранного понятия. Многофакторность проблемы приверженности к терапии, сложность надежной диагностики и несовершенство методов ее эффективного контроля существенно осложняют, не уменьшая актуальности, решение этой проблемы, а также

подчеркивают необходимость дальнейшего поиска наиболее эффективных методов воздействия на приверженность.

Согласно накопленным сведениям из многочисленных исследований по данной проблеме, их систематических обзоров с метаанализом, обозначается ряд перспектив ее дальнейшего изучения и развития. Возможным путем эффективного решения проблемы приверженности является комплексное воздействие на все или хотя бы большинство ее факторов и аспектов, а «ключевая роль» в данном процессе отводится лечащему врачу.

4. Литература/References

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003.
2. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940-2948.
3. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-3035.
4. Cramer J, Amonkar M, Hebborn A, Altman R. Compliance and Persistence with Bisphosphonate Dosing Regimens Among Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1453-1460.
5. Osterberg, T. Blaschke. Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:487-497.
6. Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Service Research*. 2007;7:55.
7. Pruijm M, Schneider M-P, Burnier M. Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension. *ESH scientific letter*. 2010;11(7). www.viamedical.pl
8. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Intervention for enhancing medication adherence (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
9. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(1):91-95. \ Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91-95. (In Russ.)
10. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence terminology and definition. *Value in Health*. 2008;11(1):44-47.
11. Sung JCY, Nichol MB, Venturini F, et al. Factors affecting patient compliance with antihyperlipidemic drugs in a lipid clinic. *Am J Manag Care*. 1998;4:1421-1430.
12. Зоткин Е.Г., Григорьева А.Л., Пути повышения эффективности терапии остеопороза. *Врач*. 2007;11:40-44. Zotkin EG, Grigorieva AL., Ways to improve the effectiveness of osteoporosis therapy. *Doctor*. 2007;11:40-44. (In Russ.)
13. Cooper NA, Lynch MA. Lost to follow up: a study of nonattendance at a general paediatric outpatient clinic. *Arch Dis Child*. 1979;54(10):765-769.
14. Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. и соавт. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(3):363-369. Semenova YV, Kutishenko NP, Zagrebelyny AV, et al. Influence of patients' prehospital attendance at outpatient clinics on long-term outcomes of acute coronary syndrome: LIS-3 study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):363-369. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-363-369>
15. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *РФК*. 2014;10(6):625-630. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):625-630. (In Russ.)
16. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;217047. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>
17. Laufs U, Retting-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J*. 2011;32:264-268.
18. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, et al. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1198-1203.
19. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the necessity — concerns framework. *J Psychosom Res*. 2008;64:41-46.

20. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol.* 2010;105:1495-1501.
21. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:691-705. PMID: 22486599. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167>
22. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med.* 2018;169(1):30-35. <https://doi.org/10.7326/M18-0543>
23. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и соавт. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(6):864-872. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(6):864-872. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872>
24. Левина И.Л. О понятии «приверженность (к) лечению». *Вестник Кузбасского научного центра.* 2013;17:51-53. Levina IL. On the term «adherence (to) treatment». *Bulletin of the Kuzbass scientific centre.* 2013;17:51-53. (In Russ.).
25. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и соавт. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Рекомендации ВНОК, 2011. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(5):2-72. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Tolpygino SN, et al. Effectiveness and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases Recommendations of the RSSC, 2011. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2011;7(5):2-72. (In Russ.).
26. Eisenberger U, Wüthrich RP, Bock A, et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. *Transplantation.* 2013;96(3):245-250.
27. Straka RJ, Fish JT, Benson SR, Suh JT. Patient self-reporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: an evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacotherapy.* 1997;17(1):126-132.
28. Trindade AJ, Morisky DE, Ehrlich AC, et al. Current practice and perception of screening for medication adherence in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:878-882.
29. Nguyen T-M, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014;77(3):427-445.
30. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care.* 1986;24:67-73.
31. Калашникова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения. *Лечащий врач.* 2015;3:27-33. Kalashnikova MF, Bondareva IB, Likhodey NV. Adherence to treatment in type 2 diabetes: definition of the concept, modern methods of evaluating patients' treatment. *Attending physician.* 2015;3:27-33. (In Russ.).
32. Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и соавт. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист.* 2012;2:45-53. Lukina YuV, Ginzburg ML, Smirnov VP, et al. Adherence to pre-hospital treatment in patients with acute coronary syndrome. *Clinician.* 2012;2:45-53. (In Russ.).
33. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(1):63-65. Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. Morisky-green scale: pros and cons of the universal test, work on errors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(1):63-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65>
34. Pineiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria.* 1997;19(7):372-374.
35. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HD. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-354.
36. Cuevas C, Peñate W. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting. *International Journal of Clinical and Health Psychology.* 2015;18(2):121-129.
37. Sakthong P, Chabunthom R, Charoevisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Annals of Pharmacotherapy.* 2009;43:950-957.
38. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и соавт. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(6):776-786. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Assessment of treatment adherence and factors affecting it in patients with stable coronary heart disease when prescribing nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):776-786. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786>
39. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2000;15(3):90-96. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7117.2000.tb00211.x>
40. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns.* 1999;37(2):113-124. [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(98\)00107-4](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(98)00107-4)
41. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas.* 2007;15(3):203-219.
42. Fond G, Boyer L, Boucekine M. et al. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset. *Schizophr Res.* 2017;182:84-89. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.023>
43. Vernon MK, Revicki DA, Awad AG, et al. Psychometric evaluation of the Medication Satisfaction Questionnaire (MSQ) to assess satisfaction with antipsychotic medication among schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2010;118:271-278.
44. Nau DP. Proportion of days covered (PDC) as a preferred method of measuring medication adherence. 2011. <http://www.pqaalliance.org/images/uploads/files/PQA%20PDC%20vs%20%20MPR.pdf>
45. Sperber CM, Samarasinghe SR, Lomax GP. An upper and lower bound of the Medication Possession Ratio. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1469-1478. Published online 2017 Aug 30. <https://doi.org/10.2147/PPA.S136890>
46. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):565-574.
47. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы забо-

- левания. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):519-524.
- Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. The problem of adherence to the treatment in modern medicine: possibilities of solution, impact on the effectiveness of therapy and disease outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):519-524. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524>
48. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? *Сердечная недостаточность*. 2011;12:4(66).
 - Ageev FT, Smirnova MD, Fofanova TV. Increase adherence to therapy: «the matter of technology»? *Heart failure*. 2011;12:4:66. (In Russ.).
 49. Warren JR, Falster MO, Fox D, Jorm L. Factors influencing adherence in long-term use of statin. *Farmacoeconomics and drug safety*. 2013.
wileyonlinelibrary.com
<https://doi.org/10.1002/pds.3526>
 50. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика*. 2003;4:59-66.
 - Khokhlov AL, Lisenkova LA, Rakov AA. Analysis of the determinants of adherence to antihypertensive therapy. *Good clinical practice*. 2003;4:59-66. (In Russ.).
 51. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019;10:8(1):112.
<https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8>
 52. Viana M, Laszczynska O, Mendes S, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(10):1018-1026.
 53. de Vries ST, Keers JC, Visser R, et al. Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res*. 2014;76(2):134-138.
 54. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П., Киселева Н.В., Марцевич С.Ю. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):72-78.
 - Lukina YuV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, Kiseleva NV, Martsevich SYu. Interrelation and mutual influence of aspects of drug treatment safety and adherence to therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the outpatient register «PROFILE»). *Cardiovascular therapy and prevention*. 2018;17(5):72-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-72-78>
 55. Loporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(suppl 1):41-55.
<https://doi.org/10.1517/14740338.2014.947260>
 56. Berhe DF, Taxis K, Naaijer-Ruskamp FM, et al. Impact of adverse drug events and treatment satisfaction on patient adherence with antihypertensive medication — a study in ambulatory patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2107-2117.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13312>
 57. Jiang Y, Wickersham KE, Zhang X, et al. Side Effects, Self-Management Activities, and Adherence to Oral Anticancer Agents. *Patient Preference and Adherence*. 2019;13:2243-2252.
 58. Furniss L. Use of medicines in nursing homes for older people. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2002;8:198-204.
<https://doi.org/10.1192/apt.8.3.198>
 59. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R, et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(12):1257-1264.
<https://doi.org/10.1007/s00228-010-0866-6>
 60. Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(3):247-252.
 - Suvorov AY, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-252. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-3-247-252>
 61. Малай Л.Н., Марцевич С.Ю., Солохина Л.В. и соавт. Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (Хабаровск). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(1):55-62.
 - Malay LN, Martsevich SY, Solokhina LV, et al. Evaluation of treatment of patients with acute myocardial infarction before reference event and before discharge from the hospital: register data (Khabarovsk city). Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):55-62. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-55-62>
 62. Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и соавт. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):612-616.
 - Ershova AI, Meshkov AN, Yakushin SS, et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612-616. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-6-612-616>
 63. Марцевич С.Ю., Гайсенюк О.В., Трипкош С.Г., Лукина Ю.В., Загребельный А.В. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):362-367.
 - Martsevich SY, Gaisenyuk OV, Tripkosh SG, Lukina YV, Zagrebel'nyy AV. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):362-367. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367>
 64. Хелия Т.Г., Марцевич С.Ю., Селиванова Г.Б., Лукина Ю.В., Дроздова Л.Ю., Воронина В.П. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения Москвы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(5):61-66.
 - Kheliya TG, Martsevich SY, Selivanova GB, Lukina YV, Drozdova LY, Voronina VP. Knowledge of modern principles of rational cardiovascular therapy in Moscow primary care physicians: survey-based assessment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(5):61-66. (In Russ.).
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-61-66>
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-61-66>
 65. Brow MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304-314.
 66. Семенова О.Н., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(1):55-61.
 - Semenova ON, Naumova EA, Schwartz YG. Adherence to long-term treatment of cardiovascular disease and non-compliance with medical recommendations: the opinion of patients and physicians

- by the results of focused interview. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(1):55-61. (In Russ.).
67. Суворова К.Д. *Афоризмы великих врачей. Гиппократ, Гален, Авиценна, Арнольд из Виллановы, Парацельс*. СПб.: ОлмаМедиаГрупп/Просвещение; 2017.
Suvorova KD. *Aphorisms of great doctors. Hippocrates, Galen, Avicenna, Arnold of Villanova, Paracelsus*. SPb.: OlmaMediaGroup/Enlightenment; 2017. (In Russ.).
 68. Kaplan NM, Victor RG, Flynn JT. *Kaplan's clinical hypertension*. Eleventh edition. 2015 Wolters Kluwer — 472 pp.
 69. Improving physician adherence to clinical practice guidelines. Barriers and strategies for change. *New England Healthcare Institute*. 2008;55.
 70. Kleinsinger F. Working with the Noncompliant Patient. *The Permanente Journal*. 2010;14(1):54-60.
 71. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care*. 1998;36(8):1138-1161.
 72. Olshansky V. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):415-421.
 73. Минаков Э.В., Хохлов Р.А., Фурменко Г.И., Ахмеджанов Н.М. Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2009;5(2):39-48.
Minakov EV, Khokhlov RA, Furmenko GI, Akhmedzhanov NM. Doctor inertness as a factor disturbing effective treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(2):39-48. (In Russ.).
 74. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Intervention for enhancing medication adherence (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;20(11):CD000011.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
 75. Manneke CK, Derckx FH, de Ridder MA, et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000;29(1):35-39.
 76. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и соавт. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРО-ФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(3):306-313.
Lukina YuV, Dmitrieva NA, Zakharova AV, et al. Adverse events of drug therapy (first results of the study according to the outpatient registry PROFILE). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):306-313. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313>
 77. Sica D, Ripley E. Low-dose fixed-combination antihypertensive therapy in hypertension. A companion to the Brenner and Rectors' The Kidney. W.B. Saunders. 2000;497-504.
 78. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертонии — надежный путь достижения цели. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(6):859-864.
Lukina YuV, Martsevich SYu. Combined therapy of arterial hypertension — a reliable way to achieve the goal. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(6):859-864. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-6-859-864>
 79. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2017;32(6):619-625.
<https://doi.org/10.1007/s11606-016-3972-z>
 80. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, Airaksinen M. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? *A Systematic Review Pharmaceutics*. 2020;12(2). pii: E190.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020190>
 81. Melikian C, White TJ, Vanderplas A. et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther*. 2002;24(3):460-467.
 82. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):497-507.
<https://doi.org/10.1111/dom.13108>
 83. Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19. Методические рекомендации. Версия 1 от 12.04.2020 г. 17 с.
 84. Norby K, Kainth K, Ganzel R. et al. Medication Adherence and Operating Room Efficiency for a Surgical Subspecialty. *Fed Pract*. 2017;34(3):16-19.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370424/>

5. Список использованных сокращений

MEMS — Medication Events Monitoring System
 MPR — medication possession ratio — метод учета полученных (приобретенных) пациентом лекарственных препаратов
 PDC — proportion of days covered — метод реализуемости выписанных рецептов
 АГ — артериальная гипертония
 АД — артериальное давление
 ВР — врачебные рекомендации
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 КР — клинические рекомендации
 ЛС — лекарственные средства

НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии
 ОИМ — острый инфаркт миокарда
 ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
 РКП — реальная клиническая практика
 СД — сахарный диабет
 СМП — скорая медицинская помощь
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания
 ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность

6. Состав рабочей группы

Лукина Юлия Владимировна — ведущий научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н.

Кутишенко Наталья Петровна — руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н.

Марцевич Сергей Юрьевич — руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, президент Национального общества доказательной фармакотерапии, председатель секции «Рациональная фармакотерапия» РКО, д.м.н., профессор

Шепель Руслан Николаевич — помощник директора по региональному развитию, руководитель отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт ЦФО Минздрава России

Драпкина Оксана Михайловна — директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, проф., д.м.н., член-корр. РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России