

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания

Юлия Владимировна Лукина*, Наталья Петровна Кутишенко,
Сергей Юрьевич Марцевич

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Проблема приверженности остается одной из актуальных, и при этом наиболее сложно решаемых для современной медицины и общества. Несмотря на пять десятилетий научного исследования данной проблемы, многочисленные попытки создания надежных диагностических тестов, поиск методов повышения приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, тем не менее, большая часть вопросов по данной тематике так и остается без ответов. Приверженность является доказанным фактором, в значительной степени влияющим на эффективность лечения и исходы заболевания. В статье рассматриваются некоторые причины, объясняющие отсутствие значимых прорывов в данном направлении: (1) нерешенные вопросы с терминологией, особенно дефицит русскоязычных терминов, отсутствие как единого определения «приверженности», в котором бы учитывалось многообразие включаемых в него аспектов, так и общепринятой классификации терминов по проблеме; (2) дефицит надежных диагностических тестов, удобных для применения в клинической практике, и отсутствие метода «золотого стандарта» диагностики приверженности; (3) неимение валидных тестов диагностики приверженности врачей к выполнению клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным средствам, а также тестов для оценки качества терапии; (4) значительное и постоянно растущее число идентифицированных факторов, которые оказывают влияние на приверженность, и обычно не учитываемое взаимовлияние этих факторов; (5) частое непринятие во внимание факта, что у одних и тех же пациентов может быть разная приверженность к различным лекарственным препаратам, и т.д. Кроме того, обозначаются возможные перспективы для будущих исследований, в частности, необходимости оценки приверженности в неразрывной связке с контролем качества назначаемого лечения, а также важности комплексного воздействия на все или хотя бы на большинство факторов и аспектов приверженности, определенных на сегодняшний день.

Ключевые слова: приверженность, факторы приверженности, качество терапии.

Для цитирования: Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):519-524. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524>

The Problem of Adherence to the Treatment in Modern Medicine: Possibilities of Solution, Impact on the Effectiveness of Therapy and Disease Outcomes

Yulia V. Lukina*, Natalia P. Kutishenko, Sergey Yu. Martsevich

National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The problem of adherence remains one of the currently important and at the same time the most difficult one to solve for modern medicine and society. Despite five decades of scientific research on this issue, numerous attempts to create reliable diagnostic tests, the search for methods to increase patient adherence to the medical recommendations, nevertheless, most of the questions on this topic remain unanswered. Adherence is a proven factor that greatly influences the effectiveness of treatment and the outcomes of the disease. The article discusses some reasons explaining the absence of significant breakthroughs in solving the problem of adherence: (1) unresolved issues with terminology, especially the lack of Russian-language terms, the absence of both a uniform definition of "adherence", which takes into account the variety of aspects included in it and a generally accepted classification of terms by the topic; (2) a lack of reliable diagnostic tests that are convenient for clinical practice, and the absence of a "gold standard" method for diagnosing adherence; (3) a lack of valid diagnostic tests to determine the adherence of physicians to the clinical recommendations and official medicine usage instructions as well as tests to assess the quality of therapy; (4) a large and growing number of identified factors that influence adherence, and usually not taken into account the mutual influence of these factors; (5) frequent inattention to fact that in the same patients there may be different adherence to different medicines, etc. Besides, the possible prospects for future researches are identified, in particular the need to assess adherence inseparably to the quality control of treatment, as well as the importance of a comprehensive impact on all or at least most of the factors and aspects of adherence identified to date.

Keywords: adherence, adherence factors, quality of therapy.

For citation: Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. 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). DOI: [10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524](http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524)

Received / Поступила: 31.07.2017

Accepted / Принята в печать: 07.08.2017

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

Введение

Решением вопросов, связанных с приверженностью к лечению, занимались еще врачи древности: уже тогда светила медицинской науки высказывались о важности регулярного выполнения пациентом всех данных ему рекомендаций, ответственного отношения людей к своему здоровью, придавали большое значение взаимодействию «врач-пациент». Известный врач Древней Греции Гиппократ призывал коллег не только назначать больному необходимое лечение, но и прилагать максимум усилий, чтобы настроить пациента на сотрудничество с врачом [1]. Хотя, по мнению Turner B.J. и Necht F.M., патерналистская модель взаимоотношений «врач-пациент», принятая во времена Гиппократа, противоречит более популярной в современной медицине (особенно в зарубежных странах) модели сотрудничества, тем не менее, спустя более двух тысячелетий, обозначенная «отцом медицины» Гиппократом проблема приверженности и в наши дни остается одной из наиболее остро актуальных и сложно разрешимых [2].

В эру бурного развития фармакологии и фармакотерапии проблема приверженности к лечению приобрела новые грани и еще большее значение для современной медицины и общества, что нашло отражение в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященном основным вопросам этой проблемы [3]. Согласно положениям доклада ВОЗ неудовлетворительная приверженность к лечению признана доказанным фактором риска, снижающим эффективность терапии, увеличивающим риск развития осложнений основного заболевания, ведущим к повышению затрат на лечение, ухудшению прогноза заболевания и жизни. Важным разделом доклада ВОЗ является предложенная классификация факторов, оказывающих влияние на приверженность, которые распределены в 5 групп: 1) факторы, связанные с пациентами, 2) факторы, связанные с врачами и организацией системы здравоохранения, 3) факторы лекарственной терапии, 4) факторы заболевания и 5) группа социально-экономических факторов [3].

Спустя полтора десятилетия после публикации доклада ВОЗ тема приверженности к терапии не теряет лидирующих позиций по числу посвященных ей публикаций, количество которых увеличивается с каждым годом, докладов, симпозиумов, дебатов на европейских, азиатских, американских, всемирных конгрессах и конференциях по проблемам лечения различных заболеваний. Однако большинство специалистов, изучающих вопросы приверженности, отмечают отсутствие заметного прогресса в исследовании проблемы, разочарывающую результативность диагностических способов для оценки приверженности, низкую эффек-

тивность большинства предлагаемых методов по улучшению приверженности. По образному выражению Turner B.J. на современном этапе вероятность того, что пациент будет привержен назначенной терапии, не превышает случайности выпадения «орла-решки» при подбрасывании монеты, и остается практически неизменной на протяжении многих столетий [2].

«Скользкие грани» проблемы приверженности

За несколько десятилетий с момента первой научной публикации по теме приверженности к лечению обозначился ряд важных аспектов изучаемой проблемы, которые вносят весомый вклад в сложность ее решения.

Терминология

Несмотря на давнее исследование вопросов, связанных с приверженностью, до сих пор этому понятию не дано единого определения. Наиболее популярным и часто цитируемым остается определение из доклада ВОЗ, обозначающее приверженность как степень соблюдения пациентом рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов, особенностям диетических предписаний и изменению образа жизни [3]. Однако на современном этапе исследования проблемы становится понятным, что это определение отражает лишь один из многочисленных аспектов приверженности.

Помимо этого, не разработана общая систематизирующая классификация терминов по проблеме приверженности. Причем, если в англоязычных публикациях применяемая по данной тематике терминология достаточно разнообразна и включает различные нюансы основного понятия, то в русскоязычной научной литературе господствует, по сути, единственный термин – «приверженность», удачных синонимов к которому до сих пор не подобрано [4]. Очевидно, что одним термином невозможно отразить многоаспектность и многофакторность изучаемой проблемы.

Методы диагностики

Одним из главных «камней преткновения» при изучении приверженности является отсутствие метода «золотого стандарта» ее диагностики. Также следует подчеркнуть, что большинство методов разработаны исключительно для оценки приверженности пациентов к лечению. Способов для оценки приверженности врачей к современным клиническим рекомендациям (КР) и положениям официальных инструкций к лекарственным препаратам, а также методов оценки качества назначаемого лечения несравнимо меньше.

Существующие на сегодняшний день методы оценки приверженности больных к лечению подразде-

ляются на прямые – которые сложны и не применимы в реальной клинической практике, а предназначены, главным образом, для использования в условиях научных исследований, и косвенные, из которых наиболее удобны и широко распространены различные опросники и шкалы, а также ведение пациентом специальных дневников самоконтроля. Сразу необходимо отметить, что диагностика приверженности крайне необходима (т.к. в случае неприверженности теряется весь смысл лечения), хотя нередко затруднена в силу дефицита времени у врача и отсутствия единого надежного диагностического метода ее определения. Тем не менее, доказано, что использование различных способов косвенной оценки приверженности (ведение дневника, подсчет принятых таблеток по пустым блистерам, опросники и др.), а лучше – применение нескольких методов одновременно может способствовать повышению приверженности больных, т.к. неизбежно вовлекает пациента в процесс лечения и его контроля [5,6].

Из опросников наиболее популярным является тест Мориски-Грина, 4-х вопросная версия которого является самой лаконичной шкалой для оценки приверженности. Однако данный тест обладает не очень высокими показателями чувствительности и специфичности, что признано и авторами данного опросника, попытавшегося улучшить его характеристики в 8-ми вопросной версии [7].

Также следует подчеркнуть, что, хотя о приверженности часто говорят как о дихотомической переменной (привержен/не привержен), она может варьировать от 0 до более 100%. Случаи приема пациентом более 100% от должного количества препарата (согласно врачебным рекомендациям) также расцениваются как неудовлетворительная приверженность к терапии, хотя в реальной клинической практике практически не диагностируются.

Факторы приверженности, их взаимовлияние

По уже сложившейся традиции главной фигурой в проблеме приверженности обозначается пациент, что выглядит достаточно логичным – кратко и емко проблеме 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.

Неразрывно с факторами пациента связаны и факторы заболевания. Проблема недостаточной приверженности больных лечению особенно актуальна при хронических заболеваниях. Наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности к лече-

нию являются пациенты с хроническими заболеваниями, протекающими малосимптомно или бессимптомно, требующими длительного (нередко, пожизненного) выполнения врачебных рекомендаций [8,9].

Тем не менее, по мнению ряда авторов в настоящее время все большее влияние в проблеме приверженности приобретают факторы, связанные с врачами и лекарственной терапией [10,11]. О сложном взаимодействии 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» [12].

Наименее изученными в ракурсе приверженности являются вопросы качества назначаемой терапии, а именно – ее соответствия современным клиническим рекомендациям, т.к. только приверженность к качественному лечению способствует достижению его основных целей: улучшению прогноза здоровья, качества и прогноза жизни пациента. Следует также упомянуть, что, согласно современным клиническим рекомендациям, целесообразности использования целого ряда лекарственных препаратов присвоен III класс рекомендаций, что свидетельствует об отсутствии исследований, подтверждающих пользу и эффективность данных лекарственных средств, а в некоторых случаях – о наличии доказательств о возможном вреде здоровью пациента при применении этих препаратов. Примерами может служить назначение большинства антиаритмиков при ишемической болезни сердца, недигидропиридиновых антагонистов кальция – при хронической сердечной недостаточности, совместное использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II и т.д.

В фармакоэпидемиологии используется термин «рациональная неприверженность», подразумевающий отказ пациента принимать лекарственный препарат из-за нежелательных эффектов последнего [13]. Вероятно, будет правомерно использовать данный термин в ряде ситуаций, связанных с недостаточным качеством терапии: ее несоответствием современным КР, а также имеющимся у больных показаниям/противопоказаниям к приему лекарственных средств, назначением препаратов с недоказанной эффективностью и т.д. В таких случаях терапия и хорошая приверженность пациента к ней не только не окажут желаемого эффекта, но могут нанести существенный вред здоровью больного. Таким образом, качество назначаемого лечения, объединяющее в себе эффективность и безопасность для конкретного пациента, учитывающее имеющиеся у больного показания и противопоказания к назначаемой терапии – тот самый немаловажный аспект проблемы приверженности к лечению, который часто остается неучтенным или рассматривается отдельно от самой проблемы.

Часто не принимается во внимание тот факт, что к разным лекарственным препаратам у одного и того же больного может быть разная приверженность. Так по данным исследования Viana M. и соавт. пациенты с хронической сердечной недостаточностью наиболее привержены к терапии ингибиторами АПФ, а наименее – к приему петлевых диуретиков, приверженность к бета-адреноблокаторам занимает промежуточное положение между обозначенными позициями [14]. Результаты исследования de Vries S.T. и соавт. продемонстрировали различную степень приверженности больных к лечению пероральными антидиабетическими, антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами. 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 [15].

Наиболее близко к идее важности учета взаимовлияния ключевых факторов проблемы приверженности подошел Kaplan N.M. 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» [16]. Следует еще раз подчеркнуть, что раздельная оценка качества терапии и приверженности к лечению, т.е. упущение взаимовлияния данных аспектов, является «ахиллесовой пятой» рассматриваемой проблемы.

Возможный выход их тупика

Несмотря на идентификацию все большего числа факторов, оказывающих влияние на приверженность, и обозначение основных путей повышения приверженности, тем не менее, значительного прорыва в решении обозначенной проблемы до сих пор нет. Это неизбежно порождает некоторый скепсис и разочарование как у специалистов, занимающихся вопросами приверженности, так и у врачей практического здравоохранения.

Можно предположить, что одной из причин такого положения дел 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. В настоящее время определено более 250

факторов, оказывающих влияние на приверженность. 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. Главная роль в решении проблемы приверженности, по всей видимости, 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: доказано, что человек лучше привержен тем действиям, смысл и цель которых он знает и понимает [17,18]. Именно врач должен назначить больному качественное лечение, соответствующее современным клиническим рекомендациям и учитывающее 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. 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 [19]. И только выполнение всех перечисленных задач – назначение пациенту качественной терапии и высокая стойкая приверженность больного этому лечению позволит достичь основных целей лечения – улучшение прогноза заболевания, жизни, повышение качества жизни. К сожалению, в условиях каждодневной амбулаторно-поликлинической практики лечащий врач, ввиду выраженного дефицита временного, личностного, профессионального и других ресурсов, нередко не имеет возможностей для максимально успешного претворения данных целей в жизнь [20].

При попытке решить ряд вопросов приверженности в обозначенном ключе нами было выполнено пилотное исследование с использованием данных проспективной части госпитально-амбулаторного регистра ЛИС-2 – Люберецкого исследования смертности у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [21]. Пациенты, перенесшие ОНМК и включенные в регистр ЛИС-2, после телефонного контакта по выяснению жизненного статуса были приглашены на визит, во время которого заполняли анкету по оценке приверженности к лечению, включающую тест Мориски-Грина [22]. Качество терапии, на-

значенной больным при выписке из стационара после перенесенного референсного ОНМК, оценивалось при помощи специального индекса соответствия терапии современным клиническим рекомендациям [23]. Проспективная часть регистра ЛИС-2 включает наблюдение за его пациентами с периодическими телефонными контактами, определяющими жизненный статус больных, учет сердечно-сосудистых и других значимых нозологических событий. При выполнении анализа выживаемости (учитываемое событие – смерть или повторное ОНМК) с использованием метода построения кривых Каплан-Майера было выявлено расхождение кривых между группами:

1) пациентов, приверженных качественному лечению (соответствующему современным клиническим рекомендациям не менее чем на 75%) – для этих пациентов было характерно наименьшее количество учитываемых событий после перенесенного ОНМК (с поправкой на пол и возраст);

2) пациентов, не приверженных некачественной терапии (кривая Каплан-Майера заняла промежуточное положение между соответствующими графиками для первой и третьей групп);

3) больных, не приверженных качественной терапии или приверженных некачественному лечению, имевших наихудшие показатели выживаемости.

Лог-ранк критерий не выявил значимых различий между сформированными группами, что, вероятно,

объясняется небольшим числом конечных точек в каждой группе пилотного проекта, а обозначенная гипотеза нуждается в дальнейшей разработке и исследовании.

Заключение

Таким образом, проблема приверженности была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, что признают большинство авторов, занимающихся изучением данной темы. Согласно накопленным сведениям из многочисленных исследований по данной проблеме обозначается ряд перспектив ее дальнейшего изучения и развития. Очевидно, что оценка приверженности должна проводиться в неразрывной связке с контролем качества назначаемого лечения ввиду обоюдного вовлечения обоих аспектов в достижение ведущих целей терапии. Возможным путем эффективного решения проблемы приверженности является комплексное воздействие на все, или хотя бы на большинство ее факторов и аспектов, а «ключевая роль» в данном процессе отводится лечащему врачу.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Adams F. The genuine works of Hippocrates. Melbourne, FL: Krieger Publishing; 1972.
2. Turner B.J., Hecht F.M. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Ann Intern Med.* 2001;134(10):1004-6.
3. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003.
4. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2017;16(1):91-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2017;16(1):91-5].
5. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004;164(7):722-32.
6. Ageev F.T., Smirnova M.D., Fofanova T.V. Increase adherence to therapy: "the matter of technology"? *Serdechnaya Nedostatochnost'.* 2011;12(4):66. (In Russ.) [Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Фофанова Т. В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? *Сердечная Недостаточность.* 2011; 12(4):66].
7. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54.
8. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-97.
9. Jin J., Sklar G. E., Oh M.N.S., Li S.C. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269-86.
10. Brow M.T., Bussell J.K. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-14.
11. Semenova O.N., Naumova E.A., Schwartz Y.G. 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.) [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].
12. Suvorova K.D. Aphorisms of great doctors. Hippocrates, Galen, Avicenna, Arnold of Villanova, Paracelsus. St. Petersburg: OlmaMediaGroup / Enlightenment; 2017. (In Russ.) [Суворова К.Д. Афоризмы великих врачей. Гиппократ, Гален, Авиценна, Арнольд из Виллановы, Парацельс. Санкт-Петербург: ОлмаМедиаГрупп/Просвещение; 2017].
13. Garner J.B. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol.* 2010;105:1495-501.
14. 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):1018-26.
15. de Vries S.T., Keers J.C., 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):134-8.
16. Kaplan N.M., Victor R.G., Flynn J.T. Kaplan's clinical hypertension. Eleventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
17. Kleinsinger F. Working with the Noncompliant Patient. *The Permanente Journal.* 2010;14(1):54-60.
18. Roter D.L., Hall J.A., Merisca R., et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care.* 1998;36(8):1138-61.
19. Olshansky B. Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):415-21.
20. Minakov E.V., Khokhlov R.A., Furmenko G.I., Akhmedzhanov N.M. Doctor inertness as a factor disturbing effective treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(2):39-48. (In Russ.) [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].
21. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L. et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):114-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и соавт. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):114-22].

22. Lukina Y.V., Gynzburg M.L., Smirnov V.P. et al. Treatment compliance in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *Clinicist*. 2012;2:41-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и соавт. Приверженность к лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист*. 2012; 2:41-9].

23. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. et al. The way of assessing the adherence to modern drug therapy clinical guidelines aimed at reducing the risk of recurrent stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):45-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и соавт. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Способ оценки соответствия современным клиническим рекомендациям медикаментозной терапии, направленной на снижение риска повторного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015; 11(1):45-52].

About the Authors:

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko - MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ