

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Безопасность фармакотерапии и неприверженность лечению — неоднозначный альянс (исследование в рамках амбулаторного регистра)

Лукина Ю. В.\*, Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю.,  
Драпкина О. М.

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

**Цель.** Проанализировать данные по нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) в анамнезе и по приверженности фармакотерапии (ФТ) у пациентов амбулаторного регистра, исследовать взаимосвязь этих показателей и определить возможный приоритет среди них.

**Материал и методы.** Одномоментное исследование выполнено на основании базы данных амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ», в который за период 2014-2024 гг. были включены 2619 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска ССЗ. Сведения о приверженности ФТ и о наличии в анамнезе у пациентов НЛР собирались при опросе врачами при включении пациента в регистр, заносились в индивидуальную регистрационную карту. Оценивался факт наличия или отсутствия НЛР в анамнезе. Приверженными считались пациенты, ответившие, что регулярно принимают лекарственные препараты (ЛП), частично приверженными — те, кто принимал ЛП нерегулярно, и неприверженными — пациенты, отказавшиеся от приема ЛП. Данные пациентов, которым ФТ на момент включения в регистр назначена не была, в анализ, оценивающий приверженность, не включались.

**Результаты.** Выполнен сравнительный анализ подгрупп пациентов с наличием и отсутствием НЛР в анамнезе. Согласно данным первичного визита, НЛР были зарегистрированы у 492 (18,8%) пациентов регистра. Из этих пациентов троим лекарственная терапия с их слов на момент визита включения назначена не была. Из 489 человек 365 (74,6%) пациентов оказались привержены лечению, 31 (6,3%) человек ЛП не принимали, 93 (19,1%) больных по разным причинам принимали ЛП нерегулярно. Только 9 (7,3%) человек из 124 неприверженных этой подгруппы указали на НЛР в анамнезе в качестве причины неприверженности. Из 2127 пациентов без зарегистрированных НЛР в анамнезе 36 человек отметили, что ФТ им не назначалась. Из оставшихся 2091 человека приверженными были 1397 (66,8%) человек, а нарушения приверженности отмечены в 33,2% случаев: 428 (20,5%) пациентов лекарства не принимали, а 266 (12,7%) принимали ЛП нерегулярно. При этом только 7 человек из этой подгруппы в качестве причины своей неприверженности называли опасение возникновения НЛР. Ведущей причиной нарушения врачебных рекомендаций в отношении ФТ у пациентов обеих подгрупп было нежелание длительно принимать лекарства. Только пять независимых переменных из 10, продемонстрировавших в однофакторном логистическом регрессионном анализе статистически значимую ассоциацию с наличием НЛР, сохранили ее при включении в модель многофакторной логистической регрессии: женский пол: ОШ=1,67; 95% ДИ 1,30-2,14;  $p<0,0001$ , пожилой ( $\geq 60$  лет) возраст: ОШ=1,37; 95% ДИ 1,03-1,81;  $p=0,029$ , наличие хронической сердечной недостаточности: ОШ=1,66; 95%ДИ 1,27-2,17;  $p<0,0001$ , полифармация ( $\geq 5$  ЛП): ОШ=0,74; 95%ДИ 0,56-0,98;  $p=0,037$ , и полная неприверженность ФТ: ОШ=0,47; 95%ДИ 0,29-0,74;  $p=0,001$ .

**Заключение.** По данным амбулаторного регистра среди пациентов без НЛР в анамнезе было больше неприверженных больных, чем в подгруппе больных, имевших НЛР (каждый третий против каждого четвертого). Показано, что НЛР служит непосредственной причиной неприверженности пациентов менее чем в 10% случаев. У пациентов, принимающих ФТ с нарушениями врачебных рекомендаций, выше вероятность наличия НЛР в анамнезе. Таким образом, первенство во взаимосвязи безопасности и приверженности ФТ, вероятней всего, принадлежит последней: любые нарушения врачебных рекомендаций могут приводить к потенциальным рискам лекарственного лечения.

**Ключевые слова:** нежелательные лекарственные реакции, лекарственные препараты, неприверженность лечению, фармакотерапия, безопасность, регистр, сердечно-сосудистые заболевания, первенство неприверженности.



**Для цитирования:** Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Безопасность фармакотерапии и неприверженность лечению — неоднозначный альянс (исследование в рамках амбулаторного регистра). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):457-465. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3231. EDN: USSJEN

### Pharmacotherapy safety and treatment nonadherence: an ambiguous alliance (data from an outpatient registry)

Lukina Y. V.\*, Dmitrieva N. A., Kutishenko N. P., Zagrebelyy A. V., Martsevich S. Y., Drapkina O. M.  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Aim.** To analyze data on adverse drug reactions (ADRs) from medical history and assess pharmacotherapy (PT) adherence among patients within an outpatient registry. This study aims to investigate the relationship between these variables and determine their potential priority.

**Material and methods.** A cross-sectional study was conducted using data from the "PROFILE" outpatient registry, which included 2,619 patients with cardiovascular diseases (CVD) and associated risk factors from 2014 to 2024. Information on PT adherence and the history of ADRs was collected during physician consultations at the point of registry enrollment and recorded on individualized registration forms. ADR presence was assessed based on whether or not patients reported previous reactions. Patients were classified as adherent if they reported regular use of prescribed medications, partially adherent if they used medications irregularly, and nonadherent if they refused medication entirely. Patients not prescribed PT at the time of registry inclusion were excluded from adherence analysis.

**Results.** A comparative analysis was conducted between subgroups of patients based on the ADRs presence or absence in their medical histories. At the initial visit, ADRs were reported in 492 (18.8%) patients. Of these, three patients indicated they had not been prescribed pharmacotherapy. Among the remaining 489 patients, 365 (74.6%) were classified as adherent, 31 (6.3%) were nonadherent, and 93 (19.1%) reported irregular adherence. Only 9 (7.3%) out of 124 nonadherent individuals in this subgroup cited ADRs as the reason for their nonadherence.

Among 2,127 patients without ADRs in their medical histories, 36 indicated that PT had not been prescribed. Of the 2,091 remaining individuals, 1,397 (66.8%) were adherent, while adherence issues were identified in 33.2%: 428 (20.5%) refused medication, and 266 (12.7%) took medications irregularly. In this subgroup, only 7 (9.6%) patients attributed their nonadherence to concerns about ADRs. The primary reason for nonadherence in both subgroups was an unwillingness to follow long-term treatment regimens.

Multivariate logistic regression analysis identified five independent variables out of ten that demonstrated statistically significant associations with ADR presence: female sex ( $OR=1.67$ ; 95% CI: 1.30-2.14;  $p<0.0001$ ), older age ( $\geq 60$  years) ( $OR=1.37$ ; 95% CI: 1.03-1.81;  $p=0.029$ ), the presence of chronic heart failure ( $OR=1.66$ ; 95% CI: 1.27-2.17;  $p<0.0001$ ), polypharmacy ( $\geq 5$  prescribed medications) ( $OR=0.74$ ; 95% CI: 0.56-0.98;  $p=0.037$ ), and complete nonadherence to PT ( $OR=0.47$ ; 95% CI: 0.29-0.74;  $p=0.001$ ).

**Conclusion.** The data from the outpatient registry revealed that nonadherence was more prevalent among patients without documented ADRs in their medical histories compared to those with ADRs (every third patient versus every fourth). ADRs were shown to be a direct cause of nonadherence in less than 10% of cases. Patients who exhibit nonadherence to pharmacotherapy are more likely to have ADRs in their medical histories. Consequently, it appears that adherence takes precedence in the relationship between safety and pharmacotherapy: any deviations from prescribed regimens may lead to increased risks associated with medication use.

**Keywords:** adverse drug reactions, medications, nonadherence, pharmacotherapy, safety, registry, cardiovascular diseases, prioritisation of nonadherence.

**For citation:** Lukina Y.V., Dmitrieva N.A., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Martsevich S.Y., Drapkina O.M. Pharmacotherapy safety and treatment nonadherence: an ambiguous alliance (data from an outpatient registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):457-465. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3231. EDN: USSJEN

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

Received/Поступила: 03.08.2025

Review received/Рецензия получена: 01.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

## Введение

В современных условиях, характеризующихся старением населения, нарастанием бремени коморбидности хронических неинфекционных заболеваний и связанной с этим высокой частотой полифармации, все большую актуальность приобретают вопросы безопасности лекарственного лечения.

В литературе для обозначения параметров безопасности фармакотерапии (ФТ) наиболее часто используются термины «нежелательное явление» (adverse events, AE) и «нежелательная лекарственная реакция» (НЛР) (adverse drug reaction, ADR)<sup>1</sup>.

Нежелательные явления ФТ — это все неблагоприятные эффекты, зарегистрированные у пациента во время лекарственного лечения, даже те, для которых связь с приемом лекарственных препаратов (ЛП) не установлена. Наиболее часто термин используется в клинических исследованиях ЛП.

«Неблагоприятные лекарственные реакции» является термином, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения. Именно как НЛР расцениваются все репортируемые и медицинскими работниками, и самими пациентами сведения о неблагоприятном действии лекарств, так как во всех этих случаях подразумевается причинно-следственная связь между приемом ЛП и отмеченной НЛР<sup>2</sup>.

В ряде исследований была установлена связь между показателями безопасности и приверженности ФТ [1, 2]. С одной стороны, неудовлетворительная приверженность лечению, характеризующаяся нарушением режима дозирования ЛП, несоблюдением сроков лечения, самостоятельной отменой или прекращением ФТ, по мнению ряда специалистов является одной из значимых причин возникновения НЛР [3, 4].

С другой стороны, НЛР могут приводить к снижению дозы ЛП, уменьшению кратности приема ЛП, прекращению приема ЛП (временному или постоянному), полному отказу от приема ЛП, т.е. к различным нарушениям врачебных рекомендаций в отношении ФТ или к неприверженности пациента лечению [5].

По некоторым данным, отрицательного влияния НЛР на приверженность не обнаружено в принципе [6]. Несмотря на описанный в литературе феномен «рациональной неприверженности», при которой пациент отказывается от приема ЛП, вызвавшего НЛР, нередко наличие в анамнезе неблагоприятных реакций при приеме лекарств не приводит к дальнейшему несоблюдению пациентом врачебных рекомендаций по ФТ [6-9].

В связи с отсутствием единого решения данной проблемы у больных хроническими неинфекционными заболеваниями цель исследования — проанализировать данные по НЛР в анамнезе и по приверженности ФТ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

<sup>1</sup> Adverse Event (AE) versus Adverse Reaction (adverse drug reaction ADR) — the distinction. EUPATI Open Classroom. Available at <https://learning.eupati.eu/mod/book/tool/print/index.php?id=811>.

<sup>2</sup> World Health Organization. Briefing Note. Safety of medicines — adverse drug reactions. Available at [https://www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fcfa40\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fcfa40_2).

ми и их факторами риска в рамках амбулаторного регистра, а также изучение взаимосвязи этих показателей и определение в ней наиболее вероятного приоритета.

## Материал и методы

База данных амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» (регистра кардиологического подразделения научного центра) заполнялась на основании индивидуальных регистрационных карт (ИРК) с 2014 по 2024 гг. Подробно протокол, принципы включения пациентов в регистр, этические аспекты исследования, сведения, отраженные в ИРК, изложены в предыдущей публикации [10].

В ИРК фиксировалась и вся информация о лекарственном лечении, которое было назначено пациенту на момент включения в регистр: международное непатентованное название, торговое наименование ЛП, суточная доза, количество рекомендованных ЛП.

Информация о НЛР собиралась врачами при опросе больного во время визита включения в регистр, вносились в ИРК и отражала следующие сведения: 1) наличие НЛР в анамнезе, 2) характер НЛР, 3) тяжесть, 4) предположительный ЛП, вызвавший НЛР, 5) связь с приемом этого ЛП (последние два пункта заполнялись при возможности установить эти сведения на момент включения пациента в регистр).

В данной работе изучался только факт наличия НЛР, согласно анамнестическим сведениям. Рассматривались все НЛР в целом, вне зависимости, какого характера, тяжести они были, каким ЛП они были вызваны.

Таким образом, был выполнен сравнительный анализ подгрупп пациентов с наличием и отсутствием НЛР в анамнезе.

Наличие полифармации определялось при регулярном применении 5 и более препаратов [11].

Приверженность ФТ оценивалась врачом при опросе пациента во время визита включения (данные о приверженности были внесены в ИРК): определялась регулярность приема ранее назначенных пациенту ЛП: регулярный прием свидетельствовал о приверженности больного лечению, нерегулярный прием с различными нарушениями врачебных рекомендаций — о частичной неприверженности, отказ от приема ЛП — о полной неприверженности ФТ.

### Статистический анализ

Подготовка и статистическая обработка данных была выполнена в пакетах программ Excel, MS Office 2019 и SPSS Statistics, IBM, USA, v.23.0.

При помощи критерия Колмогорова–Смирнова определялась нормальность распределения количественных показателей, в случае нормального распределения описание этих данных представлено в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений ( $M \pm \sigma$ ), при распределении, отличном от нормально-

го, — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25%;75%)). Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей, выраженных в процентах.

Аналитическая статистика включала применение непараметрических критериев Манна–Уитни (для 2 групп) и Краскелла–Уоллиса (для 3 и более групп) для сравнения количественных показателей; точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность — для сравнения качественных показателей. Для сравнения пропорций использовался z-критерий. При установлении статистически значимой связи между качественными показателями определялась ее выраженность с помощью коэффициентов Фи и V Крамера и коэффициента сопряженности Пирсона. При помощи однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии оценены предикторные значения для отобранных независимых факторов и зависимых переменных в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Статистическая значимость установлена на уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всего в регистр были последовательно включены 2619 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или их факторами риска, которые обратились за консультацией в указанное подразделение, из этих больных было 1298 (49,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $61,1 \pm 13,1$  лет.

Из 2619 человек ЛП принимали 2140 (81,7%) больных, а 479 (18,3%) пациентов лекарственного лечения на момент включения не получали. Почти трети (773 пациента, 16,8%) больных были назначены 5 и более ЛП. Медиана и интерквартильный размах для количества ЛП составили 3 (1;5). На рис. 1 отражено количество ЛП, принимаемых пациентами регистра.

Согласно данным визита включения, НЛР были зарегистрированы у 492 пациентов регистра. В табл. 1 представлены основные характеристики пациентов регистра в зависимости от наличия или отсутствия у них НЛР. Статистически значимо чаще НЛР отмечались у женщин ( $p < 0,0001$ ). Также пациенты с наличием в анамнезе различных НЛР были старше и имели большую отягощенность по коморбидным заболеваниям (табл. 1).

Из 492 пациентов, имеющих НЛР по данным анамнеза, троим лекарственная терапия с их слов назначена не была. Из оставшихся 489 человек оказались привержены лечению и регулярно принимали рекомендованные ЛП 365 (74,6%) пациентов, 31 (6,3%) человек ЛП не принимали, 93 (19,1%) больных по разным причинам принимали ЛП нерегулярно. Из 124 неприверженных (31+93) больных возникшие НЛР, как причину нарушения врачебных реко-

**Таблица 1. Характеристика пациентов (n=2619)**

Характеристики пациентов	НЛР+, n (%)	НЛР-, n (%)	p
<b>Возраст, лет</b>	65 (57;72)	62 (52;70)	<0,0001
<b>Пожилой возраст (≥60 лет)</b>			
Да	345 (70,3)	1214 (57,1)	<0,0001
Нет	146 (29,7)	912 (42,9)	
<b>Пол</b>			
Женщины	302 (61,4)	993 (46,8)	<0,0001
Мужчины	190 (38,6)	1128 (53,2)	
<b>Курение</b>			
Да	65 (13,2)	375 (17,7)	
Бросил	120 (24,4)	369 (17,4)	<0,0001
Нет	307 (62,4)	1377 (64,9)	
<b>АГ</b>			
Да	444 (90,2)	1650 (77,8)	<0,0001
Нет	48 (9,8)	471 (22,2)	
<b>ИБС</b>			
Да	189 (39,1)	715 (34,0)	0,03
Нет	294 (60,9)	1391 (66,0)	
<b>ОИМ (анамнез)</b>			
Да	84 (17,1)	343 (16,2)	0,62
Нет	408 (82,9)	1778 (83,8)	
<b>ОНМК (анамнез)</b>			
Да	33 (6,7)	101 (4,8)	0,08
Нет	459 (93,3)	2020 (95,2)	
<b>Дислипидемия</b>			
Да	437 (92,0)	1737 (88,0)	0,014
Нет	38 (8,0)	236 (12,0)	
<b>ХСН</b>			
Да	217 (44,4)	575 (27,3)	<0,0001
Нет	272 (55,6)	1534 (72,7)	
<b>СД</b>			
Да	89 (18,1)	278 (13,1)	0,04
Нет	403 (81,9)	1849 (86,9)	
<b>ФП</b>			
Да	106 (21,5)	321 (15,1)	<0,0001
Нет	386 (78,5)	1800 (84,9)	
<b>Ожирение</b>			
Да	212 (44,7)	773 (39,2)	0,026
Нет	262 (55,3)	1201 (60,8)	
<b>Полифармация (≥5 ЛП)</b>			
Да	174 (44,4)	599 (28,2)	0,002
Нет	318 (64,6)	1528 (71,8)	
<b>Приверженность ФТ</b>			
Не привержены (полная неприверженность)	31 (6,3)	448 (21,0)	<0,0001
Частично не привержены (нерегулярный прием ЛП)	96 (19,5)	282 (13,3)	
Привержены	365 (74,2)	1397 (65,7)	

НЛР+ — нежелательные лекарственные реакции в анамнезе, НЛР- — отсутствие нежелательных лекарственных реакций в анамнезе, ЛП — лекарственные препараты, ФТ — фармакотерапия, АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет 2 типа, ФП — фибрillation предсердий

мендаций по приему ЛП, назвали лишь 9 (7,3%) пациентов. Еще 5 человек оказались не привержены ФТ вследствие опасения НЛР.

Из 2127 пациентов без зарегистрированных НЛР в анамнезе 36 человек отметили, что ФТ им не назначалась. Из оставшихся 2091 человека приверженными были 1397 (66,8%) человек, а нарушения приверженности отмечены в 33,2% случаев: 428 (20,5%) пациентов лекарства не принимали (полностью неприверженные), а 266 (12,7%) принимали ЛП нере-

гулярно (частично неприверженные). При этом только 7 (9,6%) человек из этой подгруппы в качестве причины своей неприверженности назвали опасение НЛР.

Следует подчеркнуть, что в группе больных без НЛР в анамнезе каждый пятый пациент оказался полностью неприверженным лечению и ЛП не принимал, в то время как в подгруппе пациентов, имевших НЛР в анамнезе, таких больных было лишь 6%.

Подытоживая результаты анализа приверженности пациентов исследования, всего было определено



Рисунок 1. Распределение пациентов по количеству постоянно принимаемых ЛП



Рисунок 2. Причины неприверженности в подгруппах с наличием и отсутствием НЛР (приведена доля в % от указавших причину неприверженности пациентов)

но 818 (694+124) человек, нарушавших рекомендации врачей в отношении назначенной лекарственной терапии (неприверженных). Причины неприверженности были установлены только у 341 человека: у 91 пациента с наличием НЛР в анамнезе и у 250 человек без НЛР, соответственно. Структура причин неприверженности в подгруппах пациентов с наличием

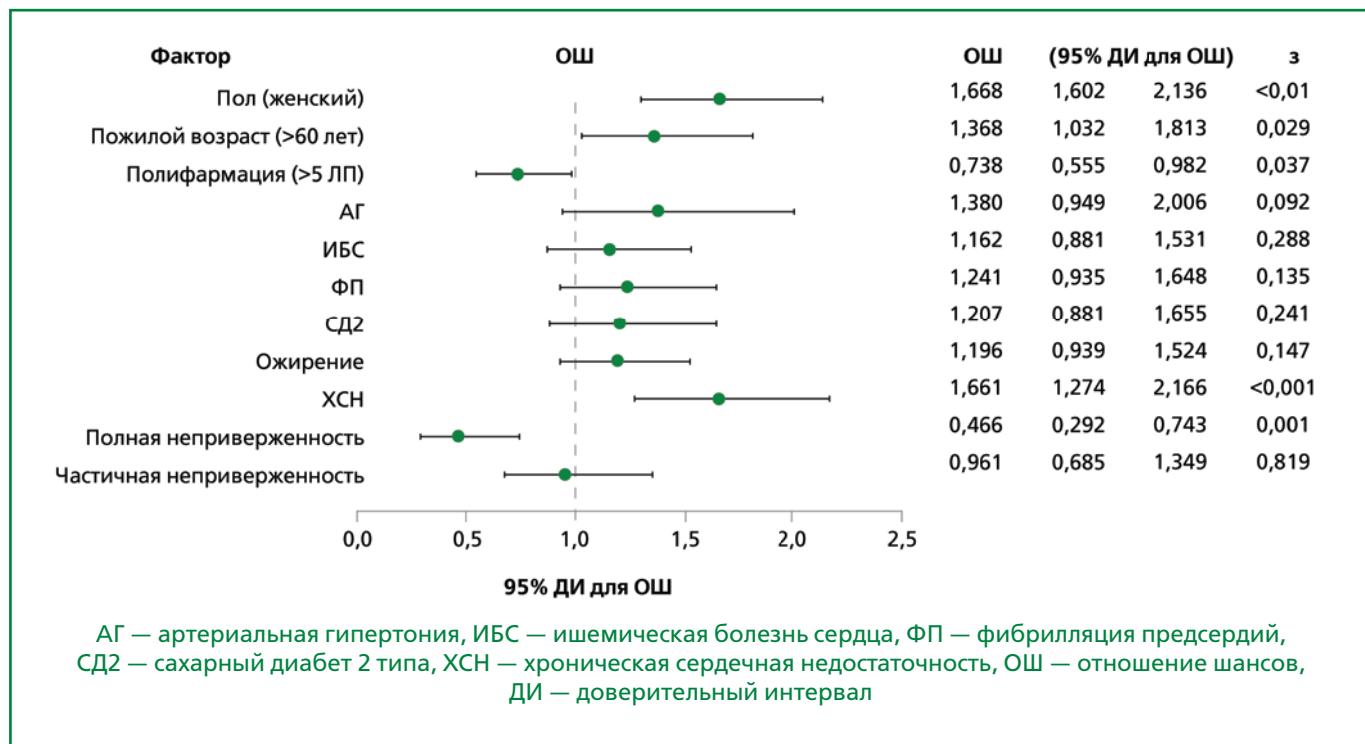
и без НЛР представлена на рис. 2. Ведущей причиной нарушения врачебных рекомендаций в отношении ФТ у пациентов обеих подгрупп было нежелание длительно принимать лекарства.

Согласно статистическому анализу, выявлена высоко значимая связь ( $p < 0,0001$ ) между показателями приверженности и наличием/отсутствием НЛР в ана-

**Таблица 2. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа (зависимая переменная — наличие НЛР в анамнезе)**

Независимые факторы	ОШ; 95%ДИ	Статистическая значимость (р)
Возраст	1,026; 1,02-1,034	<0,0001
Пол (женский)	1,81; 1,48-2,21	<0,0001
Пожилой возраст (60 лет и старше)	1,78; 1,44-2,19	<0,0001
Полифармация (5 ЛП и более)	1,40; 1,13-1,72	0,002
АГ	2,63; 1,92-3,61	<0,0001
ИБС	1,25; 1,92-3,61	0,031
Стабильная стенокардия	1,15; 1,01-1,31	0,032
ФП	1,67; 1,30-2,15	<0,0001
СД 2 типа	1,13; 1,15-1,91	0,004
Ожирение	0,80; 0,65-0,97	0,027
ХСН	2,13; 1,74-2,60	<0,0001
Полная неприверженность (отказ от ФТ или прекращение приема ЛП)	0,27; 0,18-0,39	<0,0001
Частичная неприверженность (прием ЛП с нарушениями врачебных рекомендаций)	1,30; 1,01-1,69	0,045

НЛР — нежелательные лекарственные реакции, ЛП — лекарственные препараты, ФТ — фармакотерапия, АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий



**Рисунок 3. Независимые факторы, ассоциированные с наличием НЛР в анамнезе, по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа**

мнезе, однако, по значениям Фи (0,154), V Крамера (0,154) и коэффициента сопряженности Пирсона (0,153), слабовыраженная.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа был выявлен целый ряд предикторов, ассоциированных с наличием НЛР в анамнезе (табл. 2).

Вероятность наличия НЛР в анамнезе была статистически значимо ниже у полностью неприверженных пациентов: ОШ=0,27; 95% ДИ 0,18-0,39;  $p<0,0001$ , и выше у частично неприверженных больных, принимавших ЛП нерегулярно: ОШ=1,30; 95% ДИ 1,01-1,69;  $p=0,045$  по сравнению с приверженными пациентами.

В модель многофакторной логистической регрессии в качестве независимых предикторов были введены все указанные выше переменные, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторном логистическом регрессионном анализе, за исключением переменных, между которыми была выявлена мультиколлинеарность (возраст и пожилой возраст, наличие ишемической болезни сердца и наличие стенокардии — были оставлены по одной переменной из пары). Полученные результаты многофакторного анализа представлены на рис. 3. Только пять независимых переменных из 10, включенных в модель многофакторной логистической регрессии, сохранили статистически значимую ассоциацию с наличием НЛР: женский пол: ОШ=1,67; 95% ДИ 1,30-2,14;  $p<0,0001$ , пожилой ( $>60$  лет) возраст: ОШ=1,37; 95% ДИ 1,03-1,81;  $p=0,029$ , наличие хронической сердечной недостаточности: ОШ=1,66; 95% ДИ 1,27-2,17;  $p<0,0001$ , полифармация ( $>5$  ЛП): ОШ=0,74; 95% ДИ 0,56-0,98;  $p=0,037$ , и полная неприверженность ФТ: ОШ=0,47; 95% ДИ 0,29-0,74;  $p=0,001$ .

## Обсуждение

По данным проведенного исследования среди факторов, повышающих шанс наличия каких-либо НЛР в анамнезе, фигурируют женский пол, пожилой возраст, коморбидная патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа), полифармация и частичная неприверженность, а снижающих этот шанс — наличие ожирения и полная неприверженность ФТ.

Результаты представленного исследования показали, что среди приверженных пациентов значимо больше тех, у кого были различные НЛР в анамнезе. Это согласуется с данными M. Kekälä и соавт.: несмотря на то, что химиотерапия у пациентов с хроническим миелолейкозом существенно снижала качество жизни и вызывала большое количество НЛР, это практически не оказывало отрицательного вли-

яния на приверженность лечению. Лишь 10% пациентов данного исследования уменьшили дозу ЛП или прекратили их прием из-за НЛР [6]. В ряде исследований продемонстрировано негативное влияние НЛР на приверженность пациентов [12, 13]. Следует отметить, что это были работы по изучению НЛР и приверженности у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Эти больные были моложе пациентов нашей когорты, отличались значительно меньшим количеством коморбидных состояний (сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания были зарегистрированы менее чем у 10% больных) и непродолжительным течением АГ (у большинства — менее года) [12, 13]. Вероятно, тяжесть заболевания и серьезность прогноза (в противоположность менее тяжелым состояниям), особенно при хорошей информированности пациентов о благоприятном влиянии фармакотерапии на данные показатели, предупреждают возникновение неприверженности к лечению даже при развитии НЛР, как показали результаты M. Kekälä и соавт. [6] и нашего исследования.

Следует также отметить, что нередко в качестве причины неприверженности пациенты указывают не возникшие у них НЛР, а лишь опасение этих реакций [12, 13]. Это подтверждают и результаты прошедшего исследования, где у полностью неприверженных пациентов, не принимающих ЛП, отмечено статистически значимо меньшее количество НЛР в анамнезе. При этом ведущими причинами неприверженности сами пациенты наиболее часто называли нежелание длительно принимать ЛП, неверие в их эффективность, но не НЛР.

Согласно литературным данным, нерациональное применение ЛП, в том числе, неприверженность пациентов, является основной причиной НЛР, особенно у пожилых, коморбидно отягощенных больных [1, 2, 14]. Похожие результаты были получены и в нашем исследовании, где частичная неприверженность (т.е. различные нарушения врачебных рекомендаций при приеме ЛП), пожилой возраст и коморбидная патология были ассоциированы с наличием различных НЛР.

Несмотря на то, что обнаруженная связь между показателями приверженности и НЛР у пациентов амбулаторного регистра оказалась слабовыраженной, целым рядом исследований подтверждено, что мероприятия, направленные на повышение приверженности пациентов ФТ, способствуют профилактике НЛР [2, 3]. Косвенно это также подтверждают и результаты выполненной работы: у частично неприверженных пациентов, принимавших ЛП, но с различными нарушениями врачебных рекомендаций, вероятность уже имевшихся в анамнезе НЛР была на 30% выше, чем у приверженных больных. Возможно, различные нарушения этими пациентами рекомендаций в отношении приема ЛП могли послужить причиной некоторых НЛР.

Таким образом, первичной во взаимосвязи безопасности и неприверженности ФТ, вероятней всего, является последняя, причем именно частичная неприверженность (различные нарушения врачебных рекомендаций при приеме ЛП) ассоциирована с наличием НЛР. Сами НЛР, как причина отказа или прекращения лечения, актуальна лишь в небольшой доле случаев. Результаты исследования, продемонстрировавшие, что среди пациентов с наличием НЛР в анамнезе в 3 раза реже встречались полностью неприверженные, не принимающие рекомендованные ЛП, подтверждают этот факт и обосновывают, что основной мишенью, повышающей, в том числе, и безопасность ФТ, является приверженность больных назначенному лечению.

### **Ограничения исследования**

Исследование было одноцентровым, одномоментным (данные оценивались на момент включения пациентов в регистр) с присущими ограничениями, характерными для наблюдательных исследований, выполненных в рамках регистров: ввиду отсутствия анализа данных при проспективном наблюдении, в этом исследовании нельзя было установить причинно-следственные связи, в том числе, между показателями приверженности и безопасности. Также в рамках данного исследования не проводился подробный анализ структуры НЛР, отмеченных в анамнезе у пациентов регистра — такой анализ предполагается выполнить в будущих исследованиях. Тем не менее, тщательное соблюдение правил проведения регистра (последовательное включение всех пациентов, сбор сведений, согласно разработанной ИРК), достаточная полнота данных по оценке приверженности и наличию НЛР в анамнезе у более 2500 пациентов позволили определить характерные закономерности связи этих показателей и первенствующую роль приверженности в изучаемом альянсе.

## **Заключение**

По данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ НЛР в анамнезе были выявлены у 19% больных, из которых каждый четвертый имел различные нарушения приверженности ФТ. Среди пациентов без НЛР неприверженным был уже каждый третий больной. Показано, что НЛР служит причиной неприверженности менее чем в 10% случаев, а взаимосвязь между наличием НЛР и неприверженностью ФТ слабо выражена. Большинство зарегистрированных случаев нарушений врачебных рекомендаций не относились к «национальной неприверженности» (обусловленной НЛР), а были связаны с внутренними установками пациента: нежеланием принимать ЛП и неверием в эффективность назначенной ФТ.

Таким образом, первенство во взаимосвязи безопасности и приверженности ФТ, вероятней всего, принадлежит последней: любые нарушения врачебных рекомендаций могут приводить к потенциальным рискам лекарственного лечения, в то время как НЛР гораздо реже служат причиной неприверженности, в том числе наиболее тяжелых ее форм — полного отказа или прекращения лечения.

Информирование пациентов о возможных неблагоприятных последствиях неприверженности терапии является, в том числе, профилактикой возникновения НЛР и повышения безопасности лечения.

**Отношения и Деятельность.** Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка и аprobация алгоритмов поддержки принятия врачебных и управлений решений при проведении профилактического консультирования и дистанционного сопровождения пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в рамках диспансеризации и диспансерного наблюдения».

**Relationships and Activities.** State assignment “Development and testing of algorithms to support medical and managerial decision-making during preventive counseling and remote monitoring of patients with risk factors for chronic noncommunicable diseases in the framework of medical examinations and follow-up”.

## **References / Литература**

1. Leporini 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:S41-55. DOI:10.1517/14740338.2014.947260.
2. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, et al. The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35 Suppl.1:73-87. DOI:10.1007/BF03319105.
3. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(Suppl 1):S73-7. DOI:10.4103/0976-500X.120957.
4. Lukina YV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):72-8. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутиненко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасно-
- сти лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-5-72-78.
5. Insani WN, Wei L, Abdulah R, et al. Exploring the association of adverse drug reactions with medication adherence and quality of life among hypertensive patients: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2025;47(2):354-64. DOI:10.1007/s11096-024-01832-9.
6. Kekälä M, Peltoniemi M, Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1733-40. DOI:10.2147/PPA.S92125.
7. Laba TL, Brien JA, Jan S. Understanding rational non-adherence to medications. A discrete choice experiment in a community sample in Australia. *BMC Fam Pract.* 2012;13:61. DOI:10.1186/1471-2296-13-61.

8. Galea S. What Can Be Learned From Nonadherent Patients to Promote the Health of Populations? *JAMA Health Forum.* 2024;5(8):e243025. DOI:10.1001/jamahealthforum.2024.3025.
9. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol.* 2010;105:1495-501. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.12.077.
10. Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Prediabetes: problems of diagnostics and treatment of initial carbohydrate metabolism disorders in real-world practice (data from the PROFILE outpatient registry). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2025;24(4):4188. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Предиабет: проблемы диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4188]. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4188.
11. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician.* 2019;100(1):32-8.
12. Insani WN, Wei L, Abdulah R, et al. Exploring the association of adverse drug reactions with medication adherence and quality of life among hypertensive patients: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2025;47(2):354-64. DOI:10.1007/s11096-024-01832-9.
13. Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Abebe TB, et al. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clin Hypertens.* 2019;25:1. DOI:10.1186/s40885-018-0104-6.
14. Jiang Y, Wickersham KE, Zhang X, et al. Side Effects, Self-Management Activities, and Adherence to Oral Anticancer Agents. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:2243-52. DOI:10.2147/PPA.S224496.
15. 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):864-72. (In Russ.). [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. 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):864-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
16. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing.* 1992;21(4):294-300. DOI:10.1093/ageing/21.4.294.

*Сведения об Авторах/About the Authors*

**Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]**

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

**Дмитриева Надежда Анатольевна [Nadezhda A. Dmitrieva]**

eLibrary SPIN 9174-4234, ORCID 0000-0001-8119-9645

**Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]**

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

**Загребельный Александр Васильевич [Alexandr V. Zagrebelnyy]**

eLibrary SPIN 8150-1044, ORCID 0000-0003-1493-4544

**Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]**

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

**Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]**

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