

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Приверженность к терапии: влияет ли на нее участие пациентов в рандомизированных клинических исследованиях?

Наталья Олеговна Васюкова^{1*}, Юлия Владимировна Лукина¹, Наталья Петровна Кутишенко¹, Сергей Юрьевич Марцевич¹, Ольга Игоревна Звонарева²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Сибирский государственный медицинский университет. Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

В статье рассматриваются проблема недостаточной приверженности к лечению среди пациентов в целом и приводятся данные лучшей приверженности среди пациентов в рамках рандомизированных контролируемых исследований. Низкая приверженность остается одной из наиболее обсуждаемых и трудно решаемых проблем в настоящее время. Плохая приверженность больного к назначенному врачом качественному медикаментозному лечению может существенно ухудшить эффективность лечения и приводит к увеличению расходов на здравоохранение. И, хотя факторы, улучшающие приверженность, разнообразны, и включают навыки врача, личностные характеристики пациента, внешние условия, индивидуальный подход к каждому пациенту и др., отсутствие «золотого стандарта» оценки приверженности в клинической практике не позволяет спрогнозировать и значительно улучшить ее среди пациентов. Тем не менее, в статье обсуждается существующая модель взаимодействия «врач-пациент», в которой строго регламентированы алгоритмы и технические средства для достижения лучшей приверженности к лечению. Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются основой доказательной медицины, а результаты, полученные в РКИ, как правило, ложатся в основу существующих клинических рекомендаций (КР). Во время участия в РКИ от лечащего врача пациенты могут получить исчерпывающую информацию о заболевании, об эффективности медикаментозной терапии, о возможных побочных эффектах проводимой терапии, о целях исследования и о прогнозах; пациенты обучаются осознанному дисциплинированному наблюдению рекомендаций врача.

В РКИ в силу ряда объективных причин, применяются разнообразные методы оценки приверженности и способы ее улучшения, что приводит к достижению более высокой приверженности, чем среди пациентов в целом.

Ключевые слова: рандомизированные клинические исследования, приверженность, методы улучшения приверженности.

Для цитирования: Васюкова Н.О., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Звонарева О.И. Приверженность к терапии: влияет ли на нее участие пациентов в рандомизированных клинических исследованиях? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3): 386-392. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-386-392

Medication Adherence: does Patient Participation in Randomized Clinical Trials Affect on it?

Natalia O. Vasyukova^{1*}, Yulia V. Lukina¹, Natalia P. Kutishenko¹, Sergey Yu. Martsevich¹, Olga I. Zvonareva²

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Siberian State Medical University. Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

The article focuses on the problem of low adherence to treatment among patients, in general, and provides data on the high adherence among patients in randomized controlled trials. Low adherence remains one of the most debated and difficult problems to solve nowadays. Poor medication adherence of the patient can significantly worsen the effectiveness of treatment and leads to increased health care costs. And although the factors that improve adherence are varied, and include the skills of the doctor, the patient's personal characteristics, the external environment, an individual approach to each patient and etc., the absence of a "gold standard" for assessing adherence in clinical practice makes it difficult to predict and significantly improve it among patients. Nevertheless, the article discusses the existing doctor-patient interaction model, which strictly regulates the algorithms and technical means to achieve the best medication adherence. Randomized clinical trials (RCT) are the basis of evidence-based medicine, the results obtained in RCT form the basis of existing clinical guidelines. While participating in RCT patients can receive comprehensive information about the disease, the effectiveness of drug therapy, possible side effects of the therapy being conducted, the research objectives and prognosis from their attending physician; patients are trained to be disciplined and adhere to the recommendations of the doctor.

The RCT, for a number of objective reasons, uses a variety of methods for assessing adherence and ways to improve it, which leads to higher patient adherence than among patients in general.

Keywords: randomized clinical trials, adherence, adherence improvement methods.

For citation: Vasyukova N.O., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., Zvonareva O.I. Medication Adherence: does Patient Participation in Randomized Clinical Trials Affect on it? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):386-392. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-386-392

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): natalia_vasyukova@bk.ru

Received / Поступила: 21.05.2019

Accepted / Принята в печать: 17.06.2019

Введение

Многие достижения современной клинической медицины, к сожалению, остаются нереализованными на практике в силу целого ряда причин. Так, в отчете Института медицины США (Institute of medicine, USA) указывается на несоответствие между ожидаемыми показателями успешности лечения и текущими [1]. Этот разрыв объясняется различными причинами, одна из которых – плохая приверженность пациентов к рекомендованному лечению [2]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приверженность к терапии – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием лекарственных препаратов (ЛП) и/или изменение образа жизни [3,4]. Недостаточное соблюдение режима приема ЛП крайне распространено. Исследования показывают, что 20-30% назначений ЛП никогда не выполняются, и примерно 50% лекарств для терапии хронических заболеваний не принимаются в соответствии с предписаниями [5,6].

Было подсчитано, что несоблюдение режима приема лекарств (т.е. бессистемный прием или полное прекращение приема лекарственного препарата) может иметь место у 30-70% пожилых людей, основного контингента медицинских учреждений сердечно-сосудистого профиля, что приводит к значительному росту осложнений основного заболевания и расходов на медицинские услуги [7,8]. Наиболее яркой иллюстрацией необходимости улучшения приверженности к лечению является приведенная статистика по смертности и по дополнительным затратам на здравоохранение в Европейском союзе по вине недостаточной приверженности к лечению (194,5 тыс смертей в год и примерно 1,25 млрд евро в год) [9,10].

Приверженность к приему ЛП является составной частью общей проблемы приверженности пациентов к рекомендациям практических врачей, к которым, в том числе, относятся рекомендации по коррекции факторов риска, изменению образа жизни и пр.

По оценкам ВОЗ, 80% случаев преждевременного развития заболеваний сердца, острого нарушения мозгового кровообращения и сахарного диабета 2 типа можно предотвратить путем улучшения изменяемых поведенческих факторов риска [11]. Непонимание пациентом сути болезни, значимости ЛП и соблюдения режима его приема приводят к недостаточной приверженности к лечению, несоблюдению принципов ответственного самолечения (соблюдение здорового образа жизни, эффективное использование лекарственной терапии, самодиагностика, повышение медицинской грамотности и др.) и, как результат – к снижению качества терапии [12,13].

Тем не менее, плохая приверженность не всегда имеет место исключительно по вине самого пациента.

В 2015 г. в клинике Mayo провели исследование, которое позволило определить осведомленность пациентов о наличии у них избыточной массы тела или ожирения и о клиническом значении этого. Было проанализировано 3680 визитов пациентов к врачам терапевтического профиля, и определили, что только в 20% случаев врач указал пациенту на повышенный индекс массы тела и возможные отрицательные последствия. Дальнейшее анкетирование врачей и пациентов привело к следующим выводам: пациенты не обеспокоены избыточным весом потому, что не осведомлены о его клиническом значении; клиницисты не просвещают пациентов о возможных рисках в связи с иной причиной обращения за медицинской помощью; избыточная масса тела/ожирение не имеют специфических симптомов, что приводит к недооценке данного состояния в сравнении с основной причиной обращения в клинику. После проведения разъясняющей беседы, обучения подсчету индекса массы тела, предоставления обучающего печатного материала, что в сумме заняло 2-5 мин времени приема, 84% респондентов заявили, что стали более заинтересованы в снижении массы тела [14].

В последнее время стали выделять еще один вид приверженности – приверженность пациента к посещению лечебных учреждений. Доказано, что качество медикаментозной терапии улучшается с ростом приверженности к посещению лечебно-профилактических учреждений [15,16].

Говоря о важности приверженности к медикаментозному лечению, назначенному врачом, следует помнить, что оно имеет значение лишь в том случае, если это лечение является качественным, т.е. в первую очередь, соответствует современным клиническим рекомендациям. Соответственно, в последнее время стали обращать особое внимание на приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций [17].

Попытки улучшить ситуацию

Впервые о проблеме приверженности заговорили в 1970-х годах, в Медицинском центре университета МакМастер (McMaster University Medical Centre, Canada) была начата работа, посвященная изучению соблюдения пациентами предписаний врача. В результате была издана книга «Соблюдение режимов лечения» (“Compliance with Therapeutic Regimens” by Sackett & Haynes) [18]. С тех пор совершенствовалась терминология понятия приверженности, методы ее оценки, были определены барьеры к достижению хорошей приверженности, а также создавались новые подходы к ее улучшению [19,20]. Универсальный алгоритм действий для врачей всех специальностей, практикующих в любых уголках мира, был разработан L. Osterberg и T. Blaschke еще в 2005 г.:

Table 1. Evaluation methods for adherence
Таблица 1. Методы оценки приверженности

Контроль приверженности в РКИ	Возможности контроля приверженности в реальной клинической практике
<ul style="list-style-type: none"> • Подсчет количества выданных и принятых таблеток • Измерение концентрации лекарственного средства в крови • Применение электронных устройств (Smart packaging/Smart pills) 	<ul style="list-style-type: none"> • Опрос пациента или его родственников при очной консультации • Анкетирование (напр. шкала приверженности Мориски-Грина MMAS-8 и др.) • Ведение дневников • Учет рецептов
РКИ – рандомизированные клинические исследования	

- выявить плохую приверженность;
- подчеркнуть для пациента важность улучшения приверженности к лечению;
- выслушать пациента по поводу его способности следовать режиму приема ЛП и визитов к врачу;
- предоставить простые, четкие инструкции и максимально упростить режим приема ЛП в соответствии с пожеланиями пациента; заручиться поддержкой семьи, если это необходимо
- обсудить с пациентом побочные эффекты принимаемых препаратов;
- назначить «прощающий» лекарственный препарат (“forgiving” medications) в случае, если улучшить приверженность кажется маловероятным (препарат с более длительным периодом полувыведения, с пролонгированным действием или трансдермальный препарат) [20,21].

Тем не менее, несмотря на длительный интерес к данной проблеме, определение слабых звеньев и разработку алгоритма действий, вопрос приверженности пациентов к лечению был и остается злободневным. Так, G.A. Roth и соавт. в исследовании, куда вышли 15996 пациентов, показали, что каждый пятый пациент прекращает прием клопидогрела в течение 7 дней после установки стента с лекарственным покрытием [22]. По данным отечественных авторов удовлетворительная приверженность (соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни и приему лекарственных препаратов) среди больных хронической сердечной недостаточностью наблюдалась лишь у 15% пациентов [23]. В другом исследовании приверженность к приему статинов в течение первого года среди больных с острым коронарным синдромом не превышала 60% [24]. В исследовании, посвященном изучению приверженности пациентов, перенесших мозговой инсульт, показатели не превысили 30% [25].

Таким образом, проблема недостаточной приверженности к лечению остается одной из наиболее обсуждаемых и трудно решаемых в настоящее время. Отсутствие «золотого стандарта» оценки приверженности не позволяет спрогнозировать и улучшить ее среди пациентов [26,27].

Тем не менее, в медицинской науке есть модель взаимодействия «врач-пациент», в которой строго рег-

ламентированы алгоритмы и технические средства для достижения лучшей приверженности к лечению (табл. 1).

Рандомизированные клинические исследования как модель достижения оптимальной приверженности

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются основой доказательной медицины и на сегодняшний день не имеют альтернатив как способа доказательства эффективности медицинского вмешательства [28,29]. Исследователь обязан действовать в строгом соответствии с протоколом испытания и принципами Good Clinical Practice (GCP) [30]. В рамках исследования в организации, на базе которой проводится испытание, осуществляется регулярный мониторинг всех этапов выполнения РКИ, проводятся независимые аудиты и даже инспекции соответствующих государственных структур, что гарантирует максимальную объективность в отношении полученных данных. Такая сложность и многоэтапность, в первую очередь, связана с необходимостью достижения достоверности и значительными финансовыми затратами на проведение РКИ [31]. Таким образом, плохая приверженность к лекарственной терапии в РКИ не может гарантировать объективность оценки эффективности исследуемого ЛП, затрудняет интерпретацию результатов исследования и, следовательно, делает невозможной оценку соотношения вред/польза. Это приводит к предвзятым результатам, снижению статистической достоверности, нарушению причинно-следственных связей, потере времени и денег, что в совокупности отрицательно влияет на ход и результаты клинического исследования [17,32]. Таким образом, в рамках РКИ в силу ряда объективных причин достигается наилучшая приверженность к лечению среди пациентов. В зависимости от специфики исследования и конкретной группы пациентов улучшение приверженности осуществляется путем всесторонней, многоканальной поддержки участников, а именно – коммуникационных, образовательных и электронных программ [31,33]. Исследователи используют образовательные материалы и различные методы для улучшения приверженности в исследованиях. Кроме методов улучшения привержен-

ности, существуют и методы контроля над приверженностью в рамках РКИ (табл.1). К ним относятся: письменные или электронные дневники, регулярные обязательные визиты к врачу, подсчет принятых таблеток, определение концентрации ЛП в крови, «умные» упаковки/таблетки (Smart packaging/Smart pills) для наиболее точного определения факта и времени приема ЛП [34]. Приверженность к приему изучаемого ЛП считается удовлетворительной, когда количественный показатель приверженности составляет примерно 80-115% и рассчитывается по формуле:

$$\text{Приверженность (\%)} = \frac{\text{Число принятых таблеток}}{\text{количество таблеток, которые необходимо принять за данный период}} \times 100\%.$$

В случае если этот показатель выходит за обозначенные протоколом рамки, с пациентом проводится соответствующая беседа, а если показатели плохой приверженности сохраняются, то решается вопрос о дальнейшем участии такого пациента в РКИ [35].

Кроме этого, есть еще ряд применяемых методов улучшения приверженности: автоматические напоминания, использование возможностей телемедицины и пр. Так, в исследовании COM99, посвященном улучшению приверженности среди пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, в исследуемой группе применялись следующие методы улучшения приверженности: подсчет принятых таблеток, назначение «ответственного» за прием ЛП члена семьи и обеспечение пациента достаточным количеством образовательного материала. После 5-летнего наблюдения достоверно снизились показатели систолического артериального давления и повысилась общая приверженность к лечению [34]. Улучшение приверженности к приему статинов среди пациентов, с которыми проводили образовательные беседы по теме здоровья, было продемонстрировано в исследовании Нидерландских авторов [36].

В РКИ вопрос о повышении грамотности пациента решается различными путями

В недавнем мета-анализе, куда было включено 220 публикаций и анализировалась корреляция между обучением пациентов и улучшением приверженности, указано, что пациенты с более высоким уровнем медицинской грамотности имеют показатели приверженности в среднем на 16% выше, чем у пациентов, не осведомленных о ходе лечения и состоянии своего здоровья [9]. Таким образом, становится очевидным, что, улучшая грамотность пациентов в области медицины, мы потенциально можем улучшить и приверженность, как медикаментозную, так и немедикаментозную [37,38].

В 2017 г. был опубликован мета-анализ, куда было включено 771 исследование, в каждом из которых применялись различные методы улучшения приверженности. Исследователи пришли к выводу, что наиболее эффективными методами для повышения показателей приверженности являются «поведенческие стратегии» (напоминания о приеме лекарств, регулярные визиты, подписание «договоров» о соблюдении режима и пр.), подсчет принятых таблеток и очные консультации со специалистом. Вероятно, высокая приверженность пациентов в рамках модели РКИ связана именно с соблюдением вышеуказанных условий [39].

Преимущества от участия в РКИ

О повышении медицинской грамотности пациентов в рамках клинических исследований заговорили в контексте метода увеличения набора пациентов в испытание. В исследовании, куда было включено 125 пациентов с онкологической патологией, авторы показали, что лучшая осведомленность о своем состоянии и понимание возможной пользы от участия в РКИ была связана с лучшим набором пациентов в клинические испытания [40].

Необходимо отметить, что и для самого пациента участие в клиническом исследовании имеет ряд преимуществ. Осознано соглашаясь на участие в РКИ, помимо исследуемого ЛП, пациент получает подбор качественной терапии основного заболевания, соответствующей современным клиническим рекомендациям [41]. Кроме того, доступной становится и высококвалифицированная медицинская помощь в научных исследовательских центрах [42]. Как уже отмечалось ранее, в рамках РКИ пациент получает исчерпывающую информацию о состоянии своего здоровья, о необходимости приема и важности соблюдения режима приема ЛП, о предполагаемой пользе от терапии и о возможных побочных эффектах [43,44]. Приверженность пациента строго контролируется как при помощи анкетирования, так и с использованием более сложных и высокотехнологичных методов подсчета исследуемого ЛП (рис.1). Что немаловажно, пациент учится нести ответственность за свое здоровье и лечение, так как рискует лишиться возможности принимать дальнейшее участие в РКИ [45,46].

Заключение

Плохая приверженность больного к назначенному врачом качественному медикаментозному лечению является серьезной проблемой, существенно ухудшающей конечный результат лечения. К сожалению, в практической медицине оценка приверженности фактически не используется. Это объясняется как тех-

Medication Adherence
Приверженность к терапии

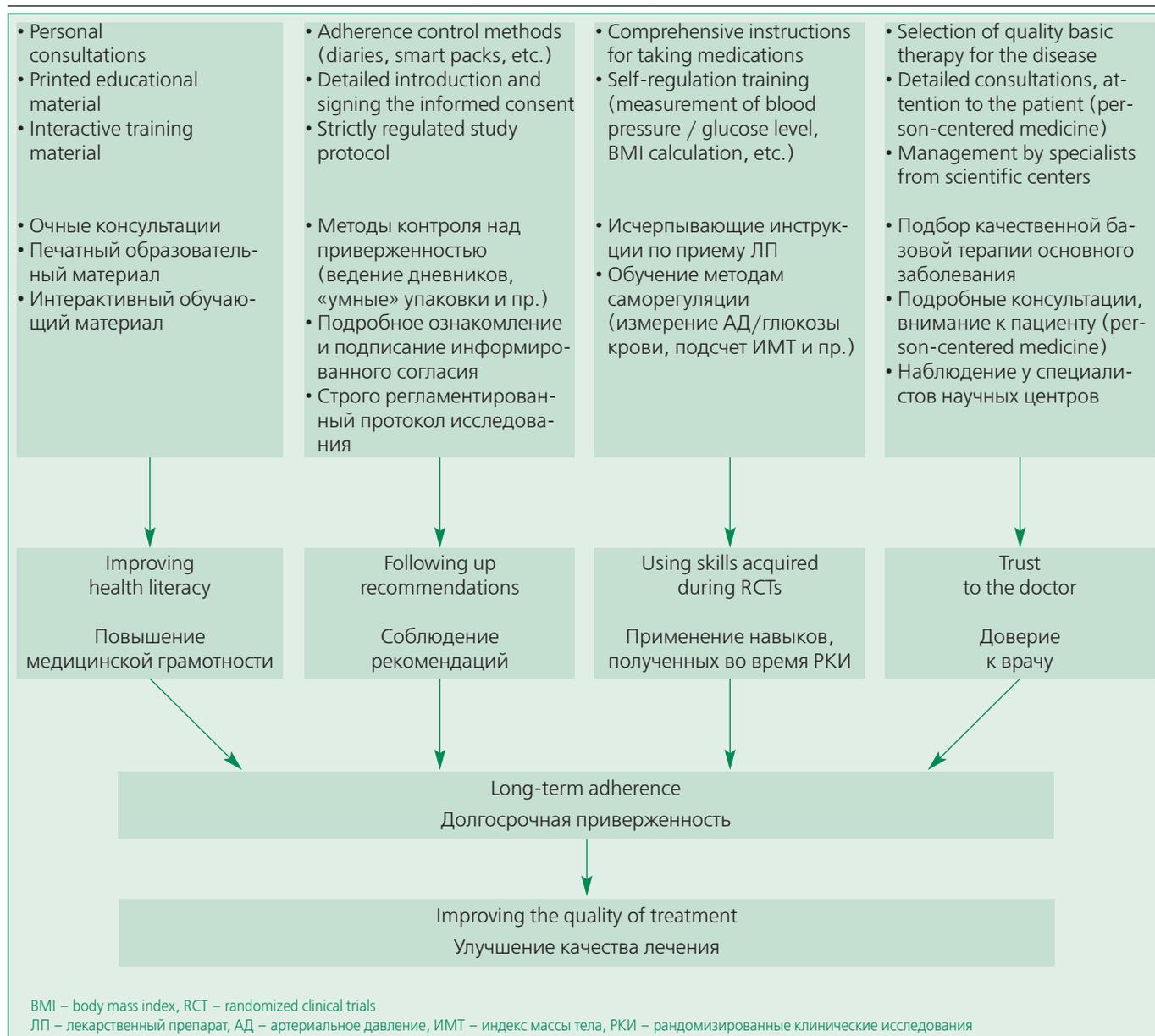


Figure 1. Ways to improve adherence in randomized clinical trials
Рисунок 1. Пути улучшения приверженности в РКИ

ническими ограничениями, так и отсутствием единых подходов к оценке приверженности.

РКИ являются идеальной моделью, в рамках которой достигается высокая приверженность пациентов к лечению. Во время участия в РКИ пациенты могут получить от лечащего врача исчерпывающую информацию о заболевании, об эффективности медикаментозной терапии, о целях исследования и о прогнозах, пациенты обучаются дисциплинированному соблюдению рекомендаций. Хотя большинство методов, применяющихся в РКИ, практически невозможно использовать в реальной клинической практике, тем не менее, сам факт участия пациентов в РКИ, предположительно, может оказать в дальнейшем благоприятное влияние на приверженность больных к лечению. Од-

нако исследований, посвященных этой теме, в мировой и отечественной литературе практически нет.

В настоящее время начато исследование, посвященное изучению влияния участия в рандомизированных контролируемых исследованиях на последующую приверженность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к посещению лечебных учреждений и приему лекарственных препаратов.

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.

Финансирование. Исследование проводится в рамках гранта Российского научного фонда (проект №18-78-10016 «Между надежностью знаний и этической приемлемостью практик их получения: прошлое и настоящее клинических исследований лекарственных средств»).

Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (TRUST Trial Identifier: NCT03883282).

Funding. The study is conducted within the framework of the grant of the Russian Science Foundation (project No. 18-78-10016 “Between the reliability of knowledge and the ethical acceptability of the practices of obtaining them: the past and present of clinical trials of medicines”).

The study is registered at www.clinicaltrials.gov (TRUST Trial Identifier: NCT03883282).

References / Литература

- Ulmer C., Bruno M., Burke S., eds. Future Directions for the National Healthcare Quality and Disparities Reports. Washington, DC: The National Academies Press. 2010.
- Viswanathan M., Golin C.E., Jones C.D., et al. Interventions to Improve Adherence to Self-administered Medications for Chronic Diseases in the United States A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(11):785-795. DOI:10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538.
- Vrijens B., De Geest S., Hughes D.A., Przemyslaw K. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(5):69-705. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
- Sabaté E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva: World Health Organization. 2001.
- Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000011. DOI:10.1002/14651858.CD000011.pub3.
- Marcum Z.A., Gellad W.F. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):287-300. DOI:10.1016/j.cger.2012.01.008.
- Gellad W.F., Grenard J.L., Marcum Z.A. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):11-23. DOI:10.1016/j.amjopharm.2011.02.004.
- Hughes C.M. Medication non-adherence in the elderly: how big is the problem? *Drug Aging*. 2004;21(12):793-811.
- Miller T.A. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016 J;99(7):1079-1086. DOI:10.1016/j.pec.2016.01.020.
- Harris S.M., Kelly C.G. Patient education in clinical trials and throughout the product lifecycle. *Medical Writing*. 2016;25(4):23-30.
- World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva: World Health Organization. 2005.
- Self-care for better individual health and more sustainable healthcare. [cited by Jun 13, 2019]. Available from: <https://www.eurobiz.com.cn/self-care-for-improved-individual-health-and-sustainable-healthcare/>.
- Self-care: a winning Solution. Association of the European Self-Medication Industry [cited by Jun 13, 2019]. Available from: http://www.aesgp.eu/media/cms_page_media/68/Self-Care%20A%20Winning%20Solution.pdf.
- Nanda S., Mohabbat A.B., Nagaraju D., et al. Improving Awareness of Patients with Obesity and its Healthcare Implications. *Quality in Primary Care*. 2015;23(4):201-4.
- Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. Assessment of patients' attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LISS-3 data. *Indian Heart Journal*. 2017; 69(1):105-6. DOI:10.1016/j.ihj.2016.11.005.
- Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelny A.V. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 134:55-60. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-55-60.
- Breckenridge A., Aronson J.K., Blaschke T.F., et al. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(3):149-50. DOI: 10.1038/nrd.2017.1.
- Sackett D.L., Haynes R.B. Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press. 1976.
- Lehane E., McCarthy G. Medication non-adherence - exploring the conceptual mire. *Int J Nurs Pract*. 2009;15:25-31. DOI:10.1111/j.1440-172x.2008.01722.x.
- Osterberg L.G., Rudd P. Medication adherence for antihypertensive therapy. In: Oparil S, Weber M.A., eds. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005; 848. DOI:10.1016/b978-0-7216-0258-5.50131-9.
- Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97. DOI:10.1056/nejmra050100.
- Roth G.A., Morden N.E., Zhou W., et al. Clopidogrel use and early outcomes among older patients receiving a drug-eluting coronary artery stent. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(1):103-12. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962704.
- Efremova E.V., Menzorov M.V., Sabitov I.A. Treatment compliance in patients with chronic heart failure and comorbidities *Klin Med*. 2015;93(9):20-4 (In Russ.) [Ефремова Е.В., Мензоров М.В., Сабитов И.А. Приверженность к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. *Клиническая Медицина*. 2015;93(9):20-24].
- Zykov M.V., Burns S.A., Kashtalal V.V., Barbarash O.L. Adherence to lipid lowering therapy in post-ACS patients during 3 years follow up. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(2):58-67 (In Russ.) [Зыков М.В., Бернс С.А., Кашталал В.В., Барбараш О.Л. Приверженность к гиплипидемической терапии в течение 3х лет после ОКС. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2017;(2):58-67].
- Zhuravskaya N.Y., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y., et al. Study of the physician recommendation adherence in patients after stroke. The role of anxiety and depression (registry LIS-2). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):46-51 (In Russ.) [Журавская Н.Ю., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Изучение приверженности врачевным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии (результаты регистра ЛИС-2). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;14(2):46-51. DOI. 10.15829/1728-8800-2015-2-46-51.
- 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):519-5. (In Russ.) [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):519-24]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.
- Harris M., Taylor G., Jackson D. Clinical evidence made easy. Hockley, Essex: Scion Publishing Ltd.; 2014.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):567-573 (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(5):567-73. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
- MRC guidelines for good clinical practice in clinical trials. London: MRC. 1998.
- Idänpään-Heikkilä J.E. WHO guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products: responsibilities of the investigator. *Ann Med*. 1994;26(2):89-94.
- Blaschke T.F., Osterberg L., Vrijens B., Urquhart J. Adherence to medications. Insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275-301. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247.
- Gul R.B., Ali P.A. Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants. *J Clin Nurs*. 2010;19(1-2):227-33. DOI:10.1111/j.1365-2702.2009.03041.x.
- European Patients' Academy. Assessing participant adherence during clinical trials. [cited by Jun 13, 2019]. Available from: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/assessing-participant-adherence-during-clinical-trials/>.
- Pladevall M., Brotons C., Gabriel R., et al. Multicenter cluster-randomized trial of a multifactorial intervention to improve antihypertensive medication adherence and blood pressure control among patients at high cardiovascular risk (the COM99 study). *Circulation*. 2010;122(12):1183-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.892778.
- Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 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]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
- Eussen S.R., van der Elst M.E., Klungel O.H., et al. A pharmaceutical care program to improve adherence to statin therapy: a randomized controlled trial. *Ann Pharmacother*. 2010;44(12):1905-13. DOI:10.1345/aph.1p281.
- Zhang N.J., Terry A., McHorney C.A. Impact of health literacy on medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2014;48:741-751. DOI:10.1177/1060028014526562.
- Berkman N.D., Davis T.C., McCormack L. Health literacy: what is it? *J Health Commun*. 2010;15:9-19. DOI:10.1080/10810730.2010.499985.
- Conn V.S., Ruppert T.M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269-76. DOI:10.1016/j.ypmed.2017.03.008.
- Brandberg Y., Johansson H., Bergenmar M. Patients' knowledge and perceived understanding - associations with consenting to participate in cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials Comm*. 2016;2:6-11. DOI:10.1016/j.conctc.2015.12.001.
- Harris S.M., Kelly C.G. Patient education in clinical trials and throughout the product lifecycle. *Medical Writing*. 2016;25(4):23-30.
- Di Paolo M., Gori F., Papi L., Turillazzi E. A review and analysis of new Italian law 219/2017: "provisions for informed consent and advance directives treatment". *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):17. DOI:10.1186/s12910-019-0353-2.

43. Doerr M., Grayson S., Moore S., et al. Implementing a universal informed consent process for the All of Us Research Program. *Pac Symp Biocomput.* 2019;24:427-38. DOI:10.1142/9789813279827_0039.
44. Fletcher B., Gheorghie A., Moore D., et al. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open.* 2012;2:e000496. DOI:10.1136/bmjopen-2011-000496.
45. Sacristán J.A., Aguarón A., Avendaño-Solá C., et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Preference and Adherence.* 2016;10:631-40.
46. Gul R.B., Ali P.A., Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants, *J Clin Nurs.* 2010; 227-33. DOI:10.1111/j.1365-2702.2009.03041.x.

About the Authors:

Natalia O. Vasyukova – MD, Postgraduate Student, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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 of Pharmacoepidemiological Research, 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

Olga I. Zvonareva – PhD, Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University

Сведения об авторах:

Васюкова Наталья Олеговна – аспирант, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦ ПМ

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

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

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

Звонарева Ольга Игоревна – н.с., Центральная научно-исследовательская лаборатория, СибГМУ