

Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., Ключев Д.А., Степанян Л.Н.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт,
кафедра общей и клинической фармакологии, Москва

Аннотация. В настоящей статье авторы затрагивают проблему низкой приверженности фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В условиях реальной клинической практики низкая приверженность существенно снижает эффективность фармакотерапии, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и расходы на лечение. Данная проблема впервые была поднята рядом зарубежных учёных ещё в 90-х годах прошлого столетия, а официально признана Всемирной организацией здравоохранения в 2003 году. В статье приведены данные по распространённости явления низкой приверженности в популяции больных сердечно-сосудистой патологией, а также описаны основные факторы, связанные со снижением приверженности фармакотерапии. Представлен обзор широко используемых за рубежом непрямых методов оценки приверженности. С целью решения обсуждаемой проблемы в последние годы активно ведётся разработка и внедрение в практику различных мер, направленных на формирование у пациентов высокой приверженности фармакотерапии. В статье описаны результаты наиболее значимых исследований, посвящённых изучению эффективности таких мер. Показано положительное влияние на приверженность пациентов, однако только в части исследований удалось при этом продемонстрировать снижение риска неблагоприятных клинических исходов сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения проблемы повышения приверженности фармакотерапии, в том числе в условиях отечественной клинической практики.

Ключевые слова: приверженность фармакотерапии; методы оценки приверженности; меры повышения приверженности; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца

Для цитирования:

Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., Ключев Д.А., Степанян Л.Н. Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №4. — С.66—80. DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-66-80.

Medication adherence in patients with cardiovascular disease: current view of the problem

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Stepanyan LN

FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology,
Russian Federation, Moscow

Abstract. In this article the authors address the problem of poor medication adherence in patients with cardiovascular disease. Poor medication adherence significantly reduces efficacy of pharmacotherapy thus increasing risk of cardiovascular complications and higher treatment costs in routine clinical practice. This problem was first raised by a few foreign scientists in the 90s and then officially recognized by the World Health Organization in 2003. The article presents review on the prevalence of low medication adherence in patients with cardiovascular disease and describes key factors associated with decreased adherence. An overview of widely used indirect methods to measure medication adherence is presented as well. On the way to solve this problem, the development and implementation of various measures and interventions to improve medication adherence is actively carried out in recent years. The results of the most significant studies on the effectiveness of such interventions are also presented in the article. Positive influence on patient adherence was demonstrated, however, only a number of studies reported reduction of the risk of unfavorable clinical outcomes of cardiovascular diseases. This confirms the need to further study the problem of medication adherence focusing on routine clinical practice in Russia.

Keywords: medication adherence; methods to measure adherence; interventions to improve adherence; cardiovascular disease; coronary heart disease

For citations:

Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, Kliuev DA, Stepanyan LN. Medication adherence in patients with cardiovascular disease: current view of the problem. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;4:66—80. (In Russ). DOI: 10.1016/2588-0519-2019-4-66-80.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной смертности среди мирового населения [1]. В 2015 году по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек [2]. В развивающихся странах от ишемической болезни сердца (ИБС) ежегодно умирает более 4-5 миллионов человек [3].

Прекрасно известно, что прогрессирование ИБС может быть значительно замедлено с помощью назначения и приёма оптимальной фармакотерапии, а также модификации образа жизни. Рациональная фармакотерапия, безусловно, является ключевым фактором при лечении пациентов с ИБС, но несоблюдение пациентами режима приёма назначенных лекарственных препаратов (ЛП) приводит к недостаточному контролю симптомов заболевания и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений и смерти [4, 5]. Продemonстрировано, что около половины пациентов, которые ранее были госпитализированы по поводу ИБС, впоследствии перенесли рецидивирующие события [6]. При этом, если пациенты, перенёвшие острый коронарный синдром (ОКС), посещают программы вторичной профилактики [7, 8], придерживаются рекомендаций по модификации образа жизни и привержены назначенному режиму приёма ЛП [9, 10], количество их госпитализаций в течение 1 года может быть уменьшено, а их выживаемость улучшена [11, 12]. Показано, что использование эффективных стратегий вторичной профилактики в комбинации с контролем приверженности пациентов фармакотерапии значительно снижает риск смерти от ССЗ [13, 14].

В 2003 году ВОЗ дала определение приверженности как: «степень соответствия поведения человека в отношении приёма лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни рекомендациям медицинского работника» [15]. Позже Международное общество фармако-экономических исследований (англ. *The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR)) разработало собственное гармонизированное определение термина медикаментозной приверженности или приверженности фармакотерапии (англ. *medication adherence*): «Медикаментозная приверженность — это степень соблюдения пациентом предписанного режима приёма лекарственного препарата» [16]. Также введён термин «неприверженность» (англ. *non-adherence*) фармакотерапии, который получил следующее определение: «приём менее 80 % от предписанных доз и/или приём слишком большого количества доз лекарственного препарата». Неприверженность связана с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, включая смерть [17], и дополнительных экономических затрат на лечение [18—20].

Неоптимальный уровень медикаментозной приверженности снижает эффективность фармакотерапии и считается важным препятствием на пути к достижению лучших результатов в лечении пациентов [21—23]. В докладе ВОЗ низкая медикаментозная приверженность была названа «всемирной проблемой поразительной величины» [15]. Само по себе явление плохой приверженности является проблемой, которую следует рассматривать как «диагностируемую и поддающуюся коррекции» [24]. Эта проблема имеет глобальное значение, особенно в более богатых странах, где системы здравоохранения уже находятся на достаточно высоком уровне, и дальнейшее повышение эффективности фармакотерапии может в значительной степени зависеть именно от повышения уровня приверженности пациентов [25]. Однако в настоящее время различные стратегии по выявлению низкой приверженности и её улучшению применяются довольно редко в рутинной клинической и фармацевтической практике. В российской медицинской практике на сегодняшний день роль контроля приверженности пациентов и использования вмешательств для её улучшения также недооценена, хотя данная проблема может быть названа следующим барьером на пути к повышению качества и эффективности оказываемой медицинской помощи пациентам с ССЗ в РФ.

Таким образом, **задачами** настоящего обзора стали: (1) рассмотреть распространённость явления низкой приверженности фармакотерапии ССЗ и его влияние на неблагоприятные клинические исходы и расходы здравоохранения, (2) изучить причины низкой медикаментозной приверженности, (3) проанализировать методы оценки уровня приверженности, (4) оценить вмешательства для улучшения приверженности фармакотерапии.

Распространённость явления низкой медикаментозной приверженности и его влияние на неблагоприятные клинические исходы и расходы здравоохранения

В целом приверженность фармакотерапии хронических заболеваний составляет примерно 50 % во всём мире [26]. Распространённость субоптимальных уровней приверженности при ССЗ составляет примерно 40 % [27, 28]. По оценкам других исследователей, до 50 % пациентов с ИБС в странах с высоким уровнем дохода не принимают ЛП в соответствии с назначениями врача [29].

Так, по данным одного из систематических обзоров, у пациентов с перенесённым инфарктом миокарда (ИМ) приверженность фармакотерапии составила от 13 до 61 % [30]. В другом обзоре показатели приверженности в течение года после госпитализации по причине ИМ варьировали от 54 до 86 % [31]. В свою очередь, *Jackevicius CA, et al.* [32] обнару-

жили, что около 24 % пациентов даже не обращалась за получением назначений к седьмому дню выписки из стационара после перенесённого ИМ. По данным схожего исследования, среди пациентов, которым были выписаны рецепты на ацетилсалициловую кислоту, статины и бета-блокаторы после перенесённого ИМ, было показано, что больше 34 % пациентов прекратили приём хотя бы одного препарата, а 12 % прекратили приём всех трёх препаратов в течение одного месяца после выписки из стационара [33]. *Newby LK, et al.* [34] продемонстрировали, что в течение 6-12 месяцев после диагностики ИБС с помощью коронарной ангиографии (КАГ) примерно три четверти пациентов сообщили о постоянном приёме ацетилсалициловой кислоты (71 %), менее половины сообщили о постоянном приёме бета-блокаторов (46 %) и гиполипидемических средств (44 %), а всех трёх препаратов — лишь пятая часть (21 %). Другое исследование показало, что только 40 % пациентов продолжали принимать статины через 2 года после госпитализации по поводу ОКС [35].

В зарубежной литературе представлено достаточно доказательств того, что низкая приверженность к назначенной фармакотерапии тесно связана с неблагоприятными клиническими исходами и более высокими затратами на лечение больных ИБС [21, 36], а также пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [17, 37].

По данным одного из метаанализов (проанализировано 1 615 126 участников и 135 627 сердечно-сосудистых событий) было показано, что показатель отношение шансов (ОШ) для сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с хорошей приверженностью составил 0,80 (95 % ДИ 0,77-0,84). При хорошей приверженности к статинам, антигипертензивным препаратам и аспирину значения ОШ составили 0,85 (95 % ДИ 0,81-0,89), 0,81 (95 % ДИ 0,76-0,86) и 0,60 (95 % ДИ 0,31-1,16) соответственно. Для смерти от всех причин показатель ОШ в группе с хорошей приверженностью составил 0,62 (95 % ДИ 0,57-0,67). Соответствующие значения ОШ для смерти от всех причин составили 0,55 (95 % ДИ 0,46-0,67), 0,71 (95 % ДИ 0,64-0,78) и 0,45 (95 % ДИ 0,16-1,29) при хорошей приверженности к статинам, антигипертензивным препаратам и аспирину [38]. Результаты метаанализа, проведённого *DiMatteo MR, et al.*, продемонстрировали в среднем 26 % разницу в неблагоприятных клинических исходах при различных ССЗ между пациентами с низким и высоким уровнем приверженности [39].

В крупном ретроспективном исследовании американских учёных, включавшем около 625 000 больных артериальной гипертензией, было установлено, что пациенты с уровнем приверженности к антигипертензивной фармакотерапии менее 60 %, имели шансы на обращение за экстренной помощью и

госпитализацию по причине сердечно-сосудистого события на 30-40 % выше, чем пациенты с уровнем приверженности более 80 %, а годовые затраты на лечение одного пациента при этом были на 813 долларов больше [40]. В схожем по дизайну исследовании влияния приверженности фармакотерапии препаратами статинов на риск госпитализаций по причине ССЗ у пациентов с ИБС ($n = 57\,511$) эти же авторы показали, что пациенты с уровнем приверженности к статинам менее 60 % имели шансы на госпитализацию выше, чем пациенты с уровнем приверженности более 80 % (ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,21-1,31). При этом годовые прямые медицинские затраты, связанные с лечением ССЗ, на одного высоко приверженного пациента были на 294 доллара ниже ($p < 0,001$) [41].

Роль приверженности фармакотерапии статинами также была оценена в ретроспективном исследовании *Aubert RE, et al.*, включившем 10 227 пациентов. Согласно основным результатам данного исследования в группе высоко приверженных пациентов (более 80 %) частота госпитализаций была достоверно ниже (16 % против 19 %, $p < 0,01$), чем в группе пациентов с приверженностью менее 80 %. Объём прямых медицинских затрат (за исключением расходов на препараты статинов) был также достоверно ниже в группе пациентов с высоким уровнем приверженности (4 040 против 4 908 долларов на одного пациента, $p < 0,01$) [42].

Интересно, что по данным заболеваемости среди населения Европейского союза (ЕС), абсолютная разница риска, связанная с низкой приверженностью фармакотерапии при ССЗ, составила 13 на 100 000 смертей от ССЗ в год. Это около 9 % всех случаев сердечно-сосудистых осложнений в ЕС, которые могут быть связаны с низкой приверженностью [38].

Причины низкой приверженности фармакотерапии

ВОЗ классифицировала потенциальные причины неадекватного приёма лекарственных средств на 5 основных групп (табл. 1) [15]. Так, было отмечено, что наличие хронических заболеваний, протекающих бессимптомно и требующих длительной терапии, не мотивируют пациента к постоянному лечению. Также негативно влияют на приверженность сложность режима дозирования ЛП и развивающиеся нежелательные реакции. Среди факторов пациента прежде всего были выделены: молодой возраст, когнитивные нарушения, психические расстройства. Социально-экономические факторы, такие как низкий социальный статус, низкий уровень образования и низкая медицинская грамотность пациентов также зачастую сопряжены с неприверженностью.

В фармакотерапии ССЗ атеросклеротического генеза среди факторов низкой приверженности вы-

Таблица 1

Факторы низкой приверженности пациентов фармакотерапии

Категория факторов низкой приверженности	Примеры
Факторы системы здравоохранения	- затруднённый доступ к услугам здравоохранения; - недостаточная коммуникация между медицинским работником и пациентом; - отсутствие преемственности ухода.
Факторы, связанные с характером заболевания	- бессимптомное хроническое заболевание (отсутствие клинических проявлений); - расстройства психического здоровья (например, депрессия).
Факторы, связанные с пациентом	- физические нарушения (например, проблемы со зрением или координацией); - когнитивные нарушения; - психические расстройства; - возраст; - раса.
Факторы, связанные с назначенным лечением	- сложность режима дозирования; - нежелательные реакции.
Социально-экономические факторы	- низкая грамотность; - высокие затраты на лекарственные препараты; - слабая социальная поддержка.

деляют стоимость ЛП, отсутствие доступности, нежелательные реакции и неправильное понимание пациентами потенциальных выгод от назначенной терапии [21, 43]. Например, было показано, что увеличение частоты дозирования препарата обратно пропорционально приверженности назначенной фармакотерапии [44].

В западных странах достаточно широко распространены исследования приверженности с использованием электронных устройств мониторинга, которые позволяют получить достаточно подробную информацию о поведении пациентов в отношении приёма ЛП. Результаты таких исследований продемонстрировали шесть различных моделей приёма препаратов среди пациентов с хроническими заболеваниями:

- примерно одна шестая пациентов близка к идеальному соблюдению режима;
- одна шестая принимают почти все дозы, но с некоторой нерегулярностью;
- одна шестая пропускает случайную однодневную дозу и имеет некоторое временное несоответствие назначенному режиму приёма;
- одна шестая уходит на «лекарственные каникулы» (временный полный отказ от приёма ЛП) три-четыре раза в год и периодически пропускает приём;
- одна шестая уходит на «лекарственные каникулы» ежемесячно или чаще, а также часто пропускает приём;
- и ещё одна шестая принимает ЛП регулярно, но не соблюдает рекомендованные дозы, тем самым создавая ложное впечатление о надлежащей приверженности [45, 46].

Также было выявлено, что пациенты обычно более внимательно соблюдают режим приёма ЛП в течение 5 дней до и после посещения врача, по сравнению с периодом через 30 дней после визита — данное явление известно, как «приверженность белого халата» [47, 48].

Несмотря на то, что во многих наблюдательных исследованиях была продемонстрирована связь между неадекватным приёмом ЛП и неблагоприятными клиническими исходами, была выражена некоторая обеспокоенность тем, что эта связь может быть, по крайней мере частично, обусловлена эффектом «здорового приверженца». Эффект «здорового приверженца» подразумевает, что более низкий риск неблагоприятных исходов, связанных с хорошей приверженностью, может быть суррогатным маркером общего здорового поведения пациента. Это подтверждается последующими результатами рандомизированных контролируемых исследований, в которых даже соблюдение пациентами режима приёма плацебо связано с лучшими результатами, чем у пациентов, неприверженных активному лечению. В одном из метаанализов было показано, что хорошая приверженность к приёму плацебо сопровождалась снижением смертности по сравнению с плохой приверженностью к приёму плацебо, причём отношение шансов и доверительный интервал оказались весьма близкими к значениям, установленным в группе активного лечения (ОШ 0,56; 95 % ДИ 0,43—0,74) [49].

Различные факторы низкой приверженности фармакотерапии и модели поведения пациентов в отношении приёма ЛП являются полезной информацией для медицинских работников, которые должны выявлять пациентов с низким уровнем приверженности и предпринимать необходимые меры.

Методы оценки приверженности фармакотерапии

Низкая медикаментозная приверженность всегда должна учитываться в качестве одной из основных причин неэффективности проводимой фармакотерапии. Таким образом, клиницисты и исследователи, нуждающиеся в недорогих, относительно простых в применении методах, точно определяющих текущее поведение пациента, принимающего ЛП, а также потенциальные внешние барьеры или личные убеждения, которые могут повлиять на приверженность пациента. Неспособность адекватно выявлять и устранять плохую приверженность может привести к повышению частоты случаев назначения более высоких дозировок лекарств, тем самым увеличивая риск нежелательных реакций [50], способствуя появлению ошибочных диагнозов, ненужных рекомендаций и дальнейшего ухудшения течения уже имеющихся заболеваний [22].

Существует множество подходов для оценки приверженности фармакотерапии. Методы, доступные для измерения приверженности, могут быть разделены на прямые и косвенные (табл. 2). Прямые методы потенциально обладают наиболее высокой точностью в оценке приверженности, но при этом являются наиболее дорогостоящими и трудоёмкими. Такие методы сложно применимы в рутинной клинической практике, к тому же, в связи с целым рядом этического-правовых моментов, доступны к использованию только в рамках клинических исследований, в которых получено согласие пациента на забор биологического материала [51]. В свою очередь, косвенные методы являются наиболее простыми в использовании и дешёвыми при реализации, а их точность хоть и более подвержена воздействию со стороны пациента, но всё равно достаточно сильно коррелирует как с результатами прямых методов, так и с риском неблагоприятных клинических исходов и степенью достижения целевых уровней фармакотерапии при хорошо спланированном дизайне исследования.

В условиях отсутствия «золотого стандарта» выбор метода оценки приверженности в конкретной ситуации зависит от ряда факторов: особенности популяции пациентов и назначенной фармакотерапии, амбулаторное или стационарное наблюдение, рутинная практика или клиническое исследование, уровень организации системы лекарственного обеспечения [21]. Определённые методы оценки приверженности могут быть предпочтительными в конкретных клинических или исследовательских условиях, при этом комбинация методов обеспечивает максимальную точность [52–54].

За рубежом особое внимание уделяется методам оценки медикаментозной приверженности с помощью электронных систем учёта отпуска ЛП по рецептам (англ. *patient refill record*). Как правило, именно таким методам отдаётся предпочтение при проведении научных исследований, посвящённых оценке привер-

женности и её влиянию на эффективность фармакотерапии. Кроме того, в США данный метод часто используется в рутинной практике аптечных учреждений, которые составляют отчёты о приверженности пациентов по запросу служб здравоохранения.

Наиболее распространёнными методами оценки приверженности лекарственной терапии с использованием систем учёта рецептов являются: расчёт показателей «коэффициент обеспеченности лекарственным препаратом» (англ. *Medication Possession Ratio, MPR*) и «доли покрытых дней» (англ. *Part of Days Covered, PDC*). Оба данных показателя отражают «обеспеченность» отдельного пациента или популяции больных назначенными ЛП. Так, показатель MPR определяется как отношение общего количества (суммы) дней по всем рецептам на определённый препарат в определённом временном периоде к количеству дней в данном периоде, а показатель PDC — как отношение общего количества дней, обеспеченных рецептами, в определённом временном периоде к количеству дней в периоде [55].

$$MPR = \frac{\text{Общее количество дней по рецептам за период наблюдения}}{\text{Количество дней в периоде наблюдения}}$$

$$PDC = \frac{\text{Общее количество дней в периоде наблюдений, «покрытых» рецептами}}{\text{Количество дней в периоде наблюдения}}$$

При интерпретации результатов оценки с помощью данных показателей, в большинстве случаев категория приверженного пациента соответствует уровню приверженности фармакотерапии не менее 80 %, что является общепринятым пороговым значением и для ряда других методов оценки приверженности [16].

Важно отметить, что показатель MPR может завышать приверженность фармакотерапии. Например, если пациент будет обращаться за новым рецептом, не дожидаясь конца действия старого, в таком случае количество дней, обеспеченных препаратом согласно рецептам, будет превышать количество дней в периоде наблюдения, то есть показатель MPR может превышать 100 %. Особенно значимым это может быть при расчёте среднего значения MPR в популяции пациентов: уровень приверженности может оказаться искажённым в лучшую сторону. Иногда, чтобы этого избежать, индивидуальные показатели MPR «округляются» до 100 %. В свою очередь показатель PDC лишён данного недостатка, так как не учитывает дни, когда старый рецепт накладывается на новый.

Не менее распространённым в зарубежной практике косвенным методом оценки приверженности фармакотерапии является оценка с использованием различных опросников, предназначенных для пациента. При этом некоторые опросники в англоязычной литературе обозначаются английским термином «scale» («шкала»), как бы подчёркивая, что направлены на «измерение» или количественную оценку приверженности пациента фармакотерапии. Следует отметить, что метод оценки приверженности с использованием

Таблица 2

Методы оценки приверженности фармакотерапии

Категория метода	Метод	Преимущества	Недостатки
Прямые методы	Непосредственное наблюдение за терапией	Высокая точность	Пациент может намеренно не проглотить препарат; непрактично для рутинного использования
	Измерение концентрации препарата и/или его метаболитов в крови	Объективность	Вариабельность метаболизма и явление «приверженность белому халату» могут дать ложное мнение о приверженности пациента; высокая стоимость
	Измерение концентрации «биологических маркеров» в крови	Объективность; возможность использования при приёме плацебо	Вариабельность метаболизма и явление «приверженность белому халату» могут дать ложное мнение о приверженности пациента; высокая стоимость
Косвенные методы	Анкеты, опросники, шкалы для пациентов	Простота; низкая стоимость; применимо для рутинной клинической практики	Результаты могут быть искажены пациентом; затруднена оценка приверженности к отдельным ЛП
	Подсчёт остаточных количеств препарата	Объективность; простота; возможность количественного анализа	Результаты могут быть искажены пациентом (например, пациент может просто выбрасывать ЛП)
	Оценка количества препарата, полученного по рецепту	Объективность; лёгкий доступ к данным	Количество ЛП, полученного по рецепту, не всегда эквивалентно количеству, принятому пациентом; требуется специальная аптечная система учёта
	Оценка клинического ответа пациента на фармакотерапию	Простота	Возможно влияние других факторов
	Электронное мониторингирование	Высокая точность; возможность количественного анализа; возможность отслеживания закономерностей приёма ЛП	Высокая стоимость; необходимость синхронизации данных
	Измерение физиологических параметров пациента	Простота	Возможно влияние других факторов
	Дневник приёма препаратов	Возможность получения более детальной информации	Информация может быть искажена пациентом

шкал и опросников рекомендуется многими западными специалистами как один из наиболее предпочтительных для мониторинга приверженности в рутинной клинической практике, особенно у пациентов с ССЗ [56—58]. Преимущества применения опросников очевидны: низкие затраты, простота в управлении, ненавязчивость, возможность получить информацию об отношении и убеждениях пациентов относительно назначенной фармакотерапии. Потенциальные ограничения заключаются в том, что способность пациента понимать элементы опросника и его готовность раскрывать информацию могут повлиять на точность ответов, а следовательно, на достоверность оценки. Однако анализ гетерогенности результатов оценки медикаментозной приверженности в одном из исследований показал отсутствие статистически значимой разницы ($p = 0,82$) при применении шкал (опросников) и других методов оценки [44].

В настоящее время существует достаточно большое количество шкал и опросников для измерения приверженности пациентов, среди которых с точки зрения характера получаемой информации можно выделить пять основных групп. В табл. 3 указаны основные представители каждой группы, а также указаны типы популяций пациентов, в которых проводились крупные валидационные исследования соответствующих шкал. Шкалы группы 1 позволяют получить информацию только об особенностях поведения пациента, связанного с приёмом ЛП; шкалы группы 2 — информацию об особенностях поведения пациента и о барьерах к высокой приверженности, с которыми сталкивается пациент; шкалы группы 3 — информацию только о барьерах к приверженности; шкалы группы 4 — информацию только об убеждениях пациентов, связанных с приверженностью; шкалы группы 5 — информацию о барьерах и убеждениях.

Таблица 3

Классификация шкал оценки приверженности фармакотерапии

ИБС	ХСН	АГ	ДЛП	СД	Название шкалы	Группа
		+	+	+	Adherence Self-Report Questionnaire	Группа 1: Поведение
+					Gehi et al. Adherence Question	
		+			Medication Adherence Rating Scale-5	
		+			Stages of Change for Adherence Measure	
		+			Adherence to Refills and Medications Scale	Группа 2: Поведение и Барьеры
	+			+	Adherence Starts with Knowledge-12	
	+			+	Adherence Starts with Knowledge-20	
		+			Brief Medication Questionnaire	
		+			Choo et al. Questionnaire	
		+			Fodor et al. Adherence Questionnaire	
		+			Hill-Bone Compliance Scale-10	
		+			Hill-Bone Compliance Scale-14	
+	+	+	+	+	Morisky Medication Adherence Scale	
+	+	+	+	+	Reported Adherence to Medication Scale	
	+	+	+	+	Medication Adherence Questionnaire	Группа 3: Барьеры
		+			Medication Adherence Self-Efficacy Scale	
		+			Medication Adherence Self-Efficacy Scale-Revised	
			+		Medication Adherence Reasons Scale	
+		+	+	+	Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale	
+	+	+		+	Beliefs about Medicines Questionnaire	Группа 4: Убеждения
		+			Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension	Группа 5: Барьеры и Убеждения

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; ДЛП — дислипидемия; СД — сахарный диабет.

Как правило, большинство оценочных шкал разделяет изучаемую популяцию пациентов на группы приверженных и неприверженных фармакотерапии. Также существуют опросники, которые помогают оценить так называемую «самоэффективность приверженности» пациента (англ. *medication self-efficacy*), возможные барьеры к тому, чтобы быть приверженным, или убеждения пациента касательно терапии, назначенной врачом. В контексте проблемы приверженности термин «самоэффективность» отражает «веру» пациента в способность быть приверженным лечению в течение длительного времени, несмотря на воздействие различных факторов.

Однозначного «золотого стандарта» при выборе шкалы для измерения приверженности не существует. Тем не менее, наиболее близким к «золотому стандарту» является шкала оценки приверженности фармакотерапии Мориски-Грина (*Morisky DE, et al.* — Morisky Medication Adherence Scale, MMAS)

[59]. Существует две версии данного опросника. Более ранняя первая версия состояла из 4 вопросов, обладала умеренной надёжностью (англ. *internal consistency reliability*), описываемой коэффициентом альфа Кронбаха ($\alpha = 0,61$), хорошим рейтингом ответа у пациентов (70-80 %), чувствительностью (0,81), специфичностью (0,44), а также хорошей корреляцией с критериями валидации [60, 61]. Каждый вопрос шкалы подразумевает ответ в формате «ДА» (0 баллов) или «НЕТ» (1 балл), что позволяет выделить три уровня приверженности пациента фармакотерапии: низкий (0-1 балл), средний (2-3 балла) и высокий (4 балла). Шкала MMAS-4 направлена в первую очередь на выявление неприверженности, ассоциированной с невнимательностью, забывчивостью, проявлением побочных эффектов ЛП или наоборот их выраженной эффективностью. Следует отметить, что данная шкала изначально разрабатывалась и валидировалась на популяции пациентов с артери-

альной гипертензией, а уже позднее проходила валидацию в других популяциях, прежде всего при хронических ССЗ.

В дальнейшем этими же авторами была разработана более совершенная версия шкалы Мориски-Грина, состоящая из 8 вопросов. Шкала MMAS-8 показала более высокие показатели валидации: надёжность $\alpha = 0,83$, показатель отклика пациентов 98 %, чувствительность 0,93, специфичность 0,53, а также сохранила высокую корреляцию с критериями валидации [62]. Принцип интерпретации результатов аналогичен предыдущей версии — шкала также позволяет выделить три уровня приверженности фармакотерапии: низкий (менее 6 баллов), средний (6-7 баллов) и высокий (8 баллов). Таким образом, использование шкалы MMAS-8 является предпочтительной методикой для оценки медикаментозной приверженности у пациентов с хроническими ССЗ, но при необходимости более детального анализа факторов, ассоциированных с низкой приверженностью, возможно рассмотрение и других шкал как наиболее предпочтительных.

Так, шкала SEAMS (англ. *Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale*) [63] является представителем группы шкал, предназначенных для идентификации различных барьеров, препятствующих высокой приверженности пациента. Шкала SEAMS была направлена на оценку «самоэффективности» приверженности. Примечательно, что шкала была валидирована в популяции пациентов с установленной ИБС и показала высокий показатель надёжности ($\alpha = 0,89$) и значительную корреляцию с критериями валидации [64]. Опросник состоит из 13 вопросов, ответ на каждый из которых представлен в виде шкалы Лайкерта: абсолютно уверен — 3 балла, в некоторой степени уверен — 2 балла, совершенно не уверен — 1 балл. Таким образом, данный опросник позволяет количественно (в диапазоне от 13 до 39 баллов) оценить самоэффективность пациента в отношении медикаментозной приверженности. Шкала SEAMS является надёжным и эффективным инструментом для выявления барьеров к приверженности у пациентов с различными хроническими ССЗ и уровнями грамотности [61].

При выявлении факторов, ассоциированных с низкой медикаментозной приверженностью, не стоит забывать и про возможные убеждения пациентов относительно назначенной им фармакотерапии. Так, опросник BMQ (англ. *Beliefs about Medicines Questionnaire*) [65] является гибким инструментом для сбора информации, касающейся «веры» пациентов в необходимость приёма ЛП и отношения к терапии в целом. Данный инструмент состоит из 18 элементов, обладает хорошими рейтингом ответа пациентов (57-93 %), высокой надёжностью ($\alpha = 0,70$) и так же, как и рассмотренные выше шкалы, показал значительную корреляцию с критериями валидации [62].

Помимо описанных выше шкал в таблице 4 представлены также и другие инструменты, которые используются для оценки приверженности фармакотерапии у пациентов с различными ССЗ.

Таким образом, метод применения шкал (опросников) для оценки приверженности является достаточно эффективным, достоверным и удобным способом выявления неприверженных фармакотерапии пациентов, а также факторов с этим ассоциированных. Данный метод применим как в исследовательских целях для подтверждения эффективности вмешательств, направленных на повышение уровня приверженности, так и в рутинной практике для контроля приверженности назначенной фармакотерапии.

Виды вмешательств, направленных на повышение приверженности фармакотерапии

Вышеописанные методы оценки позволяют выявлять пациентов с низкой приверженностью фармакотерапии, что даёт возможность разрабатывать стратегии вмешательств, нацеленных на её повышение. Подобные вмешательства могут оказывать значимое влияние на эффективность фармакотерапии [96]. Большинство методов, направленных на повышение уровня приверженности, включают в себя комбинации различных категорий вмешательств [97], и такой многофакторный подход показал свою эффективность для большинства пациентов [98, 99]. В табл. 5 перечислены основные категории данных вмешательств.

По данным литературы за рубежом широкую распространённость приобрела стратегия мобильного здравоохранения (англ. *mHealth*), например с использованием технологий телемедицины с акцентом на двустороннюю связь между пациентом и специалистом здравоохранения. Также, одной из самых популярных категорий вмешательства в медикаментозную приверженность является система напоминаний о необходимости приёма ЛП. Часто вышеперечисленные категории могут комбинироваться в одной комплексной программе вмешательств [100]. Тем не менее было установлено, что комплексные вмешательства дают схожие результаты по сравнению с простыми однокомпонентными, которые могут стать многообещающим способом улучшения приверженности к лечению в группе больных с ССЗ, поскольку они проще для реализации в различных условиях и в больших масштабах [44].

Принципы доказательной медицины диктуют необходимость в оценке эффективности предлагаемых стратегий повышения приверженности с целью их дальнейшего внедрения в рутинную клиническую практику. В качестве критериев эффективности, как правило, используются результаты оценки приверженности косвенными методами, такими как шкалы (опросники) и системы учёта отпуска ЛП (показате-

Таблица 4

Характеристика основных шкал, используемых для оценки приверженности фармакотерапии

Название шкалы	Ссылка на оригинальное исследование	Кол-во вопросов	Кол-во исследований по разработке и поиску корреляций	Корреляция (по критериям валидации)	Критерии валидации	Объём выборки в оригинальном исследовании
Группа 1: Поведение						
Stages of Change for Adherence Measure	[66]	2	1	Значительная	Электронный мониторинг и другие шкалы	731
Medication Adherence Rating Scale-5	[67]	5	3	Значительная	Концентрация препарата и самоотчёты пациентов	255
	[68]			Незначительная	Аптечные записи	128
Grymonpre, et al. Adherence Question	[69]	1	1	Значительная	Аптечные записи и подсчёт доз	135
Gehi, et al. Adherence Question	[20]	1	1	Значительная	Клинические исходы	1015
Adherence Self-Report Questionnaire	[70]	1	Значительная Незначительная	Электронный мониторинг	245	
	[71]	2		Электронный мониторинг и другие шкалы	78	
Группа 2: Поведение и Барьеры						
Reported Adherence to Medication Scale	[65] [72]	4	2	- Значительная	- Другие шкалы	524 271
Morisky Medication Adherence Scale	[62]	8	3	Значительная	Клинические исходы	1367 87 151
	73 [74]			Значительная Значительная	Аптечные записи Аптечные записи	
Hill-Bone Compliance Scale-14	[75]	14	1	Значительная	Клинические исходы	718
Hill-bone Compliance Scale-10	[19]	10	1	Значительная	Клинические исходы	98
Fodor, et al. Adherence Questionnaire	[76]	9	1	Значительная	Клинические исходы	359
Choo, et al. Questionnaire	[77]	5	1	Значительная	Электронный мониторинг	286
Brief Medication Questionnaire	[78]	9	1	Значительная	Электронный мониторинг	43
Adherence Starts with Knowledge-20	[79]	20	2	Значительная	Самоотчёты пациентов	605
	[80]			Незначительная Значительная	Аптечные записи Другие шкалы	112
Adherence Starts with Knowledge-12	[81]	12	1	Значительная	Аптечные записи и другие шкалы	112
Adherence to Refills and Medications Scale	[82]	12	1	Значительная	Клинические исходы, аптечные записи и другие шкалы	435

Группа 3: Барьеры						
Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale	[63]	13	1	Значительная	Другие шкалы	436
Medication Adherence Reasons Scale	[83]	15	1	Значительная	Другие шкалы	840
Medication Adherence Self-Efficacy Scale-Revised	[84]	13	1	Значительная	Электронный мониторинг и другие шкалы	168
Medication Adherence Self-Efficacy Scale	[85]	26	1	Незначительная	Клинические исходы	72
Medication Adherence Questionnaire	[60]	4	8	Значительная	Клинические исходы	290
	[86]			Значительная	Аптечные записи	377
	[87]			Незначительная	Аптечные записи	128
	[88]			Значительная	Электронный мониторинг, подсчёт доз и концентрация препарата	385
	[89]			Значительная	Клинические исходы	186
	[90]			Незначительная	Подсчёт доз	319
	[91]			Значительная	Подсчёт доз	413
	[61]			Значительная	Клинические исходы	294
	Группа 4: Убеждения					
Beliefs about Medicines Questionnaire	[65]	18	4	Значительная	Другие шкалы	524
	[92]			Значительная	Другие шкалы	324
	[93]			Значительная	Другие шкалы	192
	[94]			Значительная	Другие шкалы	275
Группа 5: Барьеры и Убеждения						
Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension	[95]	10	2	Значительная	Электронный мониторинг, аптечные записи и другие шкалы	255

ли MPR или PDC). Продолжительность мониторинга эффективности вмешательств также заслуживает внимания. Оценку приверженности необходимо осуществлять не только в первичной и конечной точках исследования, но и через определенный период времени от окончания вмешательства. Измерение отдалённых результатов важно для того, чтобы определить, сохраняются ли эффекты вмешательства с течением времени [44].

По данным одного из крупных систематических обзоров (10 706 пациентов), программы вмешательств, независимо от их типа, значительно улучшали медикаментозную приверженность (ОШ 1,52; 95 % ДИ 1,25-1,86; $p < 0,001$). Результаты отдельных исследований, вошедших в данный обзор, представлены в табл. 6. Примечательно, что программы вме-

шательств продемонстрировали даже большую эффективность по результатам выборочного анализа только высококачественных исследований (ОШ 1,70; 95 % ДИ 1,20-2,41; $p = 0,003$). В этой же работе было показано отсутствие статистически достоверной разницы между эффективностью простых и комплексных вмешательств ($p = 0,60$) [44].

По данным другого систематического обзора [101], включившего 17 исследований (17 448 пациентов), эффективность вмешательств оценивали не только по уровню приверженности, но и по динамике артериального давления (АД) и холестерина ЛПНП. Среднее изменение значений систолического АД в контрольных группах варьировалось от -13,2 мм рт. ст. до +7,3 мм рт. ст. и от -22,0 мм рт. ст. до 0,3 мм рт. ст. в группах вмешательств, а холестерина ЛПНП —

Таблица 5

Классификация категорий вмешательств для улучшения приверженности пациентов фармакотерапии

Категория вмешательства	Определение
1. Обучение пациентов.	Предоставление любой устной, письменной или визуальной информации и учебных материалов при индивидуальных встречах или групповых занятиях.
2. Консультации.	Обсуждение с пациентом важности приёма лекарств, возможных побочных эффектов, барьеров к приверженности, а также методов изменения поведения в отношении приёма ЛП.
3. Усиление амбулаторной помощи.	Регулярный контакт с пациентом с целью контроля за соблюдением режима приёма ЛП (посредством очных/телефонных консультаций).
4. Медицинские вспомогательные средства.	Предоставление медицинских памяток (карточки, содержащие информацию о наименовании ЛП, дозировке и времени приёма), лекарственных органайзеров и различного вида «таблетниц».
5. Упрощение режима приёма препаратов.	Уменьшение кратности приёма ЛП, назначение фиксированных комбинаций ЛП.
6. Напоминания.	Телефонные звонки, автоматические голосовые сообщения, текстовые сообщения (SMS), электронная почта.
7. Финансовые стимулы.	Увеличения доли цены ЛП, покрываемой страховой компанией, в случае высокой приверженности пациента.
8. Мультидисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи.	Сотрудничество медицинских работников разных специальностей при оказании медицинской помощи пациентам (например, взаимодействие врача и фармацевта).
9. Организация медицинского «наставничества».	Индивидуальная или групповая поддержка пациентов, предоставляемая родственниками, коллегами или близкими людьми.
10. Постоянное наблюдение за терапией.	Непосредственное наблюдение за приёмом ЛП медицинскими работниками или членами семьи.

Таблица 6

Эффективность комплексных вмешательств, направленных на повышение медикаментозной приверженности пациентов

Исследование	ОШ	ДИ	p	Компоненты вмешательств (см. таблицу 5)							
				1	2	3	4	5	6	7	8
Bond et al.	1,001	0,798-1,257	0,990	+		+					+
Calvert et al.	1,840	0,875-3,867	0,108	+	+	+	+				+
Castellano et al.	1,486	1,101-2,005	0,010					+			
Choudhry et al.	1,314	1,197-1,442	0,000							+	
Gould et al.	3,086	0,121-78,430	0,495	+			+				
Gujral et al.	0,849	0,395-1,824	0,675		+	+					+
Ho et al.	2,954	1,458-5,983	0,003	+	+	+	+		+		+
Jiang et al.	1,673	0,962-2,908	0,068	+	+	+					
Khonsari et al.	12,273	3,405-44,236	0,000						+		
Kripalani et al.	1,088	0,600-1,972	0,782		+	+		+			
Lourenco et al.	2,044	1,046-3,994	0,036		+	+					
Ma et al.	1,093	0,732-1,633	0,664	+	+	+	+				+
Ostbring et al.	0,514	0,085-3,109	0,469	+	+	+					+
Park et al.	2,861	0,954-8,584	0,061	+					+		
Polack et al.	2,309	0,133-40,209	0,566	+	+						+
Rinfret et al.	2,321	1,519-3,547	0,000	+	+	+					
Итого	1,520	1,245-1,856	0,000								

от -25,1 мг/дл до 2,2 мг/дл и от -33,2 мг/дл до 5,3 мг/дл соответственно. Исследование «UMPIRE» продемонстрировало улучшение приверженности пациентов опытной группы на 21 % в сравнении с контрольной (ОШ 1,33; 95 % ДИ 1,26-1,41, $p < 0,001$) с одновременным снижением САД (-2,6 мм рт. ст., 95 % ДИ -4,0 — -1,1 мм рт. ст.) и холестерина ЛПНП (-4,2 мг/дл; 95 % ДИ -6,6 — -1,9 мг/дл) [113]. Исследование «SPREAD» продемонстрировало улучшение приверженности в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой (ОШ 2,62; 95 % ДИ 1,32-5,19), а также снижение средних показателей САД (124,4 по сравнению с 128,0; $p = 0,002$) и индекса массы тела (24,4 кг/м² по сравнению с 25,0 кг/м², $p < 0,0001$) в группе вмешательства [112]. Таким образом, на данный момент трудно сделать однозначный вывод о влиянии подобных вмешательств на эффективность фармакотерапии, выраженной в изменении целевых показателей.

Особый интерес представляют работы, в которых изучалось влияние вмешательств в приверженность фармакотерапии на неблагоприятные клинические исходы у пациентов с ССЗ. Так, по данным пяти исследований, не было выявлено никаких существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий, повторных госпитализаций и смертей [102—105, 107]. С другой стороны, Choudhry NK, et al. показали значительное снижение частоты проявления основных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенёвших ИМ [108]. Также еще в трёх исследованиях с различными программами вмешательств (короткие сообщения-напоминания, консультации медицинских работников, использование фиксированных комбинаций ЛП) был продемонстрирован положительный эффект не только на приверженность, но и на частоту одного или более клинических исходов у пациентов с ИБС [106, 112, 113].

Таким образом, на данный момент показано однозначное улучшение показателей медикаментозной приверженности среди пациентов с ССЗ при применении специально разработанных программ вмешательств, при том, что сам метод оценки приверженности не играет существенной роли. Однако о прямом влиянии данных программ вмешательств на целевые уровни и клинические исходы говорить однозначно нельзя в силу того, что сложно оценить самостоятельный вклад высокой приверженности в изменение данных показателей. В свете этого встаёт вопрос о необходимости проведения длительных рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности разработанных программ вмешательств.

Заключение

Исходя из представленных в обзоре данных распространённость низкой приверженности фармакотерапии среди пациентов с ССЗ достаточно высока и примерно одинакова для всех назначаемых при дан-

ной патологии фармакологических групп ЛП, в среднем составляя около 40-50 %. Причины, приводящие к формированию низкого уровня приверженности, в равной степени могут возникать как на стороне пациента, так и на стороне системы здравоохранения. В таких условиях возникает острая необходимость в конкретных действиях со стороны медицинских работников, направленных на выявление пациентов с низкой приверженностью в рутинной клинической практике.

Следовательно, практическое здравоохранения нуждается в эффективных и доступных методах оценки приверженности, при этом прямые методы в данном случае по стоимости и трудоёмкости проигрывают косвенным, что делает маловероятным их рутинное использование. Наиболее рациональным представляется использование таких косвенных методов, как шкалы (опросники) для пациентов и электронные системы учёта рецептов. Важным преимуществом шкал является простота использования и возможность выявления различных факторов, ассоциированных с низким уровнем приверженности. В то время как оценка приверженности с помощью системы учёта рецептов лишена погрешности, связанной с ответами пациента на отдельные вопросы, а также позволяет установить уровень приверженности к конкретным ЛП.

Поскольку плохая приверженность фармакотерапии остаётся одним из ключевых препятствий в реализации полного потенциала эффективных сердечно-сосудистых ЛС, разработка экономически эффективных мер по повышению приверженности должна считаться одним из приоритетов развития системы оказания медицинской помощи. Многие исследования, проведённые западными коллегами, продемонстрировали определённую результативность комплексных программ, направленных на повышение приверженности пациентов с ССЗ. Однако существует острая необходимость в дальнейшем проведении рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния таких программ на эффективность фармакотерапии (достижение целевых уровней, снижение риска неблагоприятных клинических исходов), в том числе с учётом экономической составляющей, на различных уровнях системы здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Участие авторов. Фитилёв С.Б. — разработка концепции работы, финальное утверждение рукописи; Возжаев А.В. — разработка плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; Шкрёбнёва И.И. — редактирование текста рукописи; Ключев Д.А., Степанян Л.Н. — анализ литературных данных, написание текста рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович

SPIN-код: 8287-8456

д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва

Возжаев Александр Владимирович**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

SPIN-код: 8637-8963

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Шкребнёва Ирина Ивановна

SPIN-код: 1105-5760

доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Клюев Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: 0000-0003-2400-3938

SPIN-код: 8960-7798

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Степанян Люсинэ Наириевна

ORCID ID: 0000-0002-6012-8917

аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Fitilev Sergey

SPIN code: 8287-8456

D.M., professor, Department of General and Clinical Pharmacology, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Russian Federation, Moscow

Vozzhaev Alexander**Corresponding author**

e-mail: alex.vozzhaev@gmail.com

SPIN code: 8637-8963

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Shkrebniova Irina

SPIN code: 1105-5760

associate professor, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Kliuev Dmitry

ORCID ID: 0000-0003-2400-3938

SPIN code: 8960-7798

post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Stepanyan Liusine

ORCID ID: 0000-0002-6012-8917

post-graduate student, FGAOU VO «RUDN University», Medical Institute, Department of General and Clinical Pharmacology, Russian Federation, Moscow

Литература / References

1. World Health Organization (2004) Atlas of Heart Disease and Stroke, Vol. 2015. WHO, Geneva.
2. WHO media centre. Cardiovascular diseases. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (accessed 10 Jan 2016).
3. Okrainec K, Banerjee DK & Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *American Heart Journal*. 2004;148(1):7-15. DOI:10.1016/j.ahj.2003.11.027
4. Baroletti S & Dell'Orfano H. Medication Adherence in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2010;121(12):1455-1458.
5. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125:882-7.
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29—322.
7. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern*. 2005;143:659-72.
8. Clark AM, Haykowsky M, Kryworuchko J, et al. A meta-analysis of randomized control trials of home-based secondary prevention programs for coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:261-70.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
10. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
11. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
12. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177-86.
13. Smolina K, Wright FL, Rayner M, et al. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:532-40.
14. Briffa TG, Hobbs Ms, Tonkin A, et al. Population trends of recurrent coronary heart disease event rates remain high. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:107-13.
15. World Health Organization (WHO). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO, 2003.
16. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-47. DOI:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
17. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(11):1-730.
18. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005;43:521-30.
19. Lambert EV, Steyn K, Stender S, et al. Cross-cultural validation of the hill-bone compliance to high blood pressure therapy scale in a South African, primary healthcare setting. *Ethn Dis*. 2006;16:286-91.
20. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart

disease: the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1798-803.

21. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-497.
22. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J.* 2011;162:412-424.
23. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox-medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med.* 2010;362:1553-1555.
24. Marcum ZA, Sevik MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA.* 2013;309:2105-2106.
25. Ascertaining Barriers for Compliance: Policies for Safe, Effective and Cost-effective Use of Medicines in Europe. ABC Project newsletter [Internet]. 2009; Available from: http://abcproject.eu/img/ABC_newsletter_06_03_2009.pdf (29 July 2013).
26. Schmittiel JA, Nichols GA, Dyer W, et al. Health care system-level factors associated with performance on Medicare STAR adherence metrics in a large, integrated delivery system. *Med Care.* 2015;53(4):332-7.
27. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a metaanalysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34:2940-8.
28. Bowty AD, shrank WH, Lee JL, et al. A systematic review of adherence to cardiovascular medications in resource-limited settings. *J Gen Intern Med.* 2011;26:1479-91.
29. Laba T-L, Bleasel J, Brien J-A. Strategies to improve adherence to medications for cardiovascular diseases in socioeconomically disadvantaged populations: a systematic review. *International Journal of Cardiology.* 2013;167(6):2430-2440.
30. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013;73(6):545-62.
31. Chen H-Y, Saczynski JS, Lapane KL, Kiefe CI, & Goldberg RJ. Adherence to evidence-based secondary prevention pharmacotherapy in patients after an acute coronary syndrome: A systematic review. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care.* 2015;44(4):299-308. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2015.02.004
32. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:1028-1036.
33. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2006;166:1842-1847.
34. Newby LK, LaPointe NMA, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation.* 2006;113:203-212.
35. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:462-467.
36. Zullig LL, Ramos K & Bosworth H.B. Improving Medication Adherence in Coronary Heart Disease. *Current Cardiology Reports.* 2017;19(11). DOI: 10.1007/s11886-017-0918-y
37. Poluzzi E, Piccini C, Carta P, et al. Cardiovascular events in statin recipients: impact of adherence to treatment in a 3-year record linkage study. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2011;67(4):407-414.
38. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European Heart Journal.* 2013;34(38):2940-2948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295
39. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* 2002;40(9):794-811.
40. Pittman DG, Tao Z, Chen W, Stettin GD. Antihypertensive medication adherence and subsequent healthcare utilization and costs. *Am J Manag Care.* 2010;16(8):568-576
41. Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ, Foody JM. Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *Am J Cardiol.* 2011;107(11):1662-1666
42. Aubert RE, Yao J, Xia F, Garavaglia SB. Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care.* 2010;16(6):459-466
43. Rosenbaum L. Beyond belief — how people feel about taking medications for heart disease. *N Engl J Med.* 2015;372:183-7.
44. Santo K, Kirkendall S, Laba T-L, et al. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: A systematic review and

meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Preventive Cardiology* 2016;23(10):1065-1076. DOI: 10.1177/2047487316638501

45. Urquhart J. The electronic medication event monitor: lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:345-56.
46. Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:212-20.
47. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med.* 1990;150:1377-8.
48. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med.* 1990;150:1509-10.
49. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333:15.
50. Dragomir A, Cote R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care.* 2010;48:418-425.
51. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(1):91-95. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
52. Spilker B. Methods of assessing and improving compliance in clinical trials. In: Cramer JA, Spilker B, eds. Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press. 1991:37-56.
53. Liu H, Golin CE, Miller LG, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001;134:968-77. [Erratum, Ann Intern Med 2002;136:175.]
54. Turner BJ, Hecht FM. Improving on a coin toss to predict patient adherence to medications. *Ann Intern Med.* 2001;134:1004-6.
55. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. *Annals of Pharmacotherapy.* 2006;40(7-8):1280—1288. DOI:10.1345/aph.1h018.
56. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e5641.
57. Horne R, Weinman J, Barber N, et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. *London: NCCSDO.* 2005;40-6.
58. Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, et al. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. *London: NICE* 2009.
59. Čulig (Culig), Josip & Leppée, Marcel. From Morisky to Hill-Bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Collegium antropologicum.* 2014;38:55-62.
60. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
61. Wang Y, Lee J, Tang WE, Toh MP, Ko Y. Validity and reliability of a self-reported measure of medication adherence in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med.* 2012;29:338-44.
62. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens.* 2008;10:348-54.
63. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and Psychometric Evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in Low-Literacy Patients With Chronic Disease. *Journal of Nursing Measurement.* 2007;15(3):203-219. DOI: 10.1891/106137407783095757
64. Nguyen T-M-U, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014;77(3):427-445. DOI: 10.1111/bcp.12194
65. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health.* 1999;14:1-24.
66. Willey C, Redding C, Stafford J, et al. Stages of change for adherence with medication regimens for chronic disease: development and validation of a measure. *Clin Ther.* 2000;22: 858-71.
67. Jonsdottir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, et al. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:169-75.
68. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychol Health.* 2002;17:17-32.
69. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. *Ann Pharmacother.* 1998;32: 749-54.

70. Schroeder K, Fahey T, Hay AD, Montgomery A, Peters TJ. Adherence to antihypertensive medication assessed by self-report was associated with electronic monitoring compliance. *J Clin Epidemiol*. 2006;59:650-1.
71. Zeller A, Ramseier E, Teagtmeyer A, Battegay E. Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertens Res*. 2008; 31:2037-43.
72. Schuz B, Wurm S, Ziegelmann JP, et al. Changes in functional health, changes in medication beliefs, and medication adherence. *Health Psychol*. 2011;30:31-9.
73. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, et al. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15:59-66.
74. Wang Y, Kong MC, Ko Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thromb Haemost*. 2012;108:1-7.
75. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the hill-bone compliance to high blood pressure therapy scale. *Summer*. 2000;15:90-6.
76. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K, Dorner T, Lietava J, Sonkodi S, Rieder A, Turton P. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hypertens* 2005; 23: 1261—6.
77. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, Canning C, Platt R. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care* 1999; 37: 846—57.
78. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999; 37: 113—24.
79. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Yu-Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, Flowers PW. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2127—38.
80. Matza LS, Yu-Isenberg KS, Coyne KS, Park J, Wakefield J, Skinner EP, Wolever RQ. Further testing of the reliability and validity of the ASK-20 adherence barrier questionnaire in a medical center outpatient population. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3197—206.
81. Matza LS, Park J, Coyne KS, Skinner EP, Malley KG, Wolever RQ. Derivation and validation of the ASK-12 adherence barrier survey. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1621—30.
82. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health* 2009; 12: 118—23.
83. Unni EJ, Farris KB. Development of a new scale to measure self-reported medication nonadherence. *Res Social Adm Pharm*. 2015 May-Jun;11(3):e133-43. doi: 10.1016/j.sapharm.2009.06.005. Epub 2009 Oct 9.
84. Fernandez S, Chaplin W, Schoenthaler AM, Ogedegbe G. Revision and validation of the medication adherence self-efficacy scale (MASES) in hypertensive African Americans. *J Behav Med* 2008; 31: 453—62.
85. Ogedegbe G, Mancuso CA, Allegrante JP, Charlson ME. Development and evaluation of a medication adherence self-efficacy scale in hypertensive African-American patients. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 520—9.
86. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1363—8.
87. van de Steeg N, Sielk M, Pentzek M, Bakx C, Altiner A. Drug-adherence questionnaires not valid for patients taking blood-pressure-lowering drugs in a primary health care setting. *J Eval Clin Pract* 2009; 15: 468—72.
88. Toll BA, McKee SA, Martin DJ, Jatlow P, O'Malley SS. Factor structure and validity of the Medication Adherence Questionnaire (MAQ) with cigarette smokers trying to quit. *Nicotine Tob Res* 2007; 9: 597—605.
89. Hill-Briggs F, Gary TL, Bone LR, Hill MN, Levine DM, Brancati FL. Medication adherence and diabetes control in urban African Americans with type 2 diabetes. *Health Psychol* 2005; 24: 349—57.
90. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Romonko-Slack L. Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12: 152—64.
91. Elm JJ, Kamp C, Tilley BC, Guimaraes P, Fraser D, Deppen P, Brocht A, Weaver C, Bennett S, Investigators NN-P, Coordinators. Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: the NET-PD experience. *Mov Disord* 2007; 22: 822—7.
92. Mardby AC, Akerlind I, Jorgensen T. Beliefs about medicines and self-reported adherence among pharmacy clients. *Patient Educ Couns* 2007; 69: 158—64.
93. Brown C, Battista DR, Bruehlman R, Sereika SS, Thase ME, Dunbar-Jacob J. Beliefs about antidepressant medications in primary care patients: relationship to self-reported adherence. *Med Care* 2005; 43: 1203—7.
94. Gatti ME, Jacobson KL, Gazmararian JA, Schmotzer B, Kripalani S. Relationships between beliefs about medications and adherence. *Am J Health Sys Pharm* 2009; 66: 657—64.
95. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000; 42: 241—7.
96. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000011.
97. Feldman R, Bacher M, Campbell N, Drover A, Chockalingam A. Adherence to pharmacologic management of hypertension. *Can J Public Health* 1998;89:116-118.
98. Cramer JA. Optimizing long-term patient compliance. *Neurology* 1995;45:Suppl 1:S25-S28.
99. Crespo-Fierro M. Compliance/adherence and care management in HIV disease. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1997;8(4):43-54.
100. Connor J, Rafter N and Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 935—939.
101. Fuller, R. H., Perel, P., Navarro-Ruan, T., Nieuwlaet, R., Haynes, R. B., & Huffman, M. D. (2018). Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart*, 104(15), 1238—1243. doi:10.1136/heartjnl-2017-312571.
102. Jiang X, Sit JW and Wong TK. A nurse-led cardiac rehabilitation programme improves health behaviours and cardiac physiological risk parameters: Evidence from Chengdu, China. *J Clin Nurs* 2007; 16: 1886—1897.
103. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 186—193.
104. Ma Y, Ockene IS, Rosal MC, et al. Randomized trial of a pharmacist-delivered intervention for improving lipid-lowering medication adherence among patients with coronary heart disease. *Cholesterol* 2010; 2010: 383281. DOI: 10.1155/2010/383281.
105. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: Results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071—2082.
106. Khonsari S, Subramanian P, Chinna K, et al. Effect of a reminder system using an automated short message service on medication adherence following acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2015; 14: 170—179.
107. Rinfret S, Rodes-Cabau J, Bagur R, et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013; 99: 562—569.
108. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 2088—2097.
109. Bond C. The MEDMAN study: A randomized controlled trial of community pharmacy-led medicines management for patients with coronary heart disease. *Fam Pract* 2007; 24: 189—200.
110. Gould KA. A Randomized Controlled Trial of a Discharge Nursing Intervention to Promote Self-Regulation of Care for Early Discharge Interventional Cardiology Patients. *Dimens Crit Care Nurs*. 2011 Mar-Apr;30(2):117-25. doi: 10.1097/DCC.0b013e3182052324.
111. Park LG, Howie-Esquivel J, Chung ML, et al. A text messaging intervention to promote medication adherence for patients with coronary heart disease: A randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2014; 94: 261—268.
112. Xavier D, Gupta R, Kamath D, et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:244—53.
113. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918.