УДК: 615.036.8
DOI: 10.37489/2588-0519-2024-4-70-81
EDN: ZPUZCZ

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ
SCIENTIFIC METHODOLOGY ARTICLE

CC BY 4.0

Методология расчёта «доли обеспеченных дней» для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС

Фитилёв С. Б.[1,2], Клюев Д. А.[1], Шкребнёва И. И.[1,2], Возжаев А. В.[1,2], Оваева А. О.[1]

[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
[2]ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Приверженность пациентов врачебным рекомендациям является одной из определяющих детерминант качественной и эффективной фармакотерапии. Наравне с поиском оптимальных методов улучшения приверженности пациентов фармакотерапии и изучением факторов, оказывающих на неё влияние, не менее актуальной задачей остаётся выбор оптимального способа её оценки. В условиях активно протекающей во многих странах, в том числе в России, цифровизации систем здравоохранения, среди всех известных методов оценки приверженности наибольший интерес вызывает подход, основанный на анализе данных рецептурного отпуска. Наибольшее распространение среди вариантов данного подхода получил расчёт «доли обеспеченных дней» (ДОД). Однако, заимствование у зарубежных коллег опыта оценки приверженности с помощью ДОД оказалось затруднено наличием значимых проблем, связанных с недостаточной стандартизацией методики расчёта и интерпретации получаемых результатов. Целью данной работы являлась разработка стандартной методологии расчёта ДОД на базе данных рецептурного отпуска ЕМИАС для повышения соответствия требованиям, предъявляемым к качественным исследованиям приверженности фармакотерапии. Анализ литературы позволил выделить и описать следующие наиболее значимые элементы методологии расчёта ДОД: (1) критерии включения данных рецептурного отпуска; (2) продолжительность расчётного периода; (3) дата обращения за отпуском лекарственного препарата; (4) расчёт общего количества дней в расчётном периоде; (5) расчёт количества дней, обеспеченных рецептами; (6) интерпретация результатов расчёта ДОД; (7) оценка приверженности комплексной фармакотерапии. По результатам проведённого анализа, а также — опыта, проведённого ранее пилотного исследования, в заключении данной работы были представлены рекомендации, позволяющие проводить качественную оценку приверженности пациентов фармакотерапии с помощью расчёта ДОД.

Ключевые слова: ЕМИАС; приверженность фармакотерапии; учёт реализованных рецептов; доли обеспеченных дней; электронные медицинские данные; электронный рецепт

Для цитирования: Фитилёв С. Б., Клюев Д. А., Шкребнёва И. И., Возжаев А. В, Оваева А. О. Методология расчёта «доли обеспеченных дней», для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС. *Качественная клиническая практика.* 2024;(4):70–81. https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-70-81. EDN: ZPUZCZ.

Поступила: 17.10.2024. **В доработанном виде:** 18.11.2024. **Принята к печати:** 10.12.2024. **Опубликована:** 30.12.2024

Methodology for calculating the "proportion of days covered" to determine adherence to pharmacotherapy using data from the accounting of implemented electronic prescriptions of the EMIAS

Sergey B. Fitilev[1,2], Dmitry A. Kliuev[1], Irina I. Shkrebniova[1,2], Alexander V. Vozzhaev[1,2], Anna O. Ovaeva[1]
[1] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation
[2] City Polyclinic No 2 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Abstract

Adherence is one of the crucial determinants of high-quality and effective pharmacotherapy. Along with the search for optimal methods to improve adherence and with the study of factors influencing it, it remains an equally urgent task to choose the optimal method to evaluate it. In the context of the digitalization of healthcare systems that is actively taking place in many countries, including Russia, the approach based on the analysis of prescription data is of the greatest interest among all known methods of measuring adherence. The calculation of the «proportion of days covered» (PDC) has become the most widespread

among the variants of this approach. However, the local adoption of foreign experience of assessing adherence by PDC turned out to be hampered by the presence of significant problems associated with insufficient standardization of the calculation methodology and interpreting the results obtained. The purpose of this work was to develop the standard PDC calculation method based on the EMIAS prescription claims data to increase compliance with the requirements for qualitative studies of medication adherence. The analysis of the literature made it possible to identify and describe the following most significant elements of PDC calculation methodology: (1) minimum fill criterion; (2) evaluation period; (3) method for identifying fill date; (4) calculation of the total number of days in the evaluation period; (5) calculation of the number of days covered with prescriptions; (6) interpretation of PDC calculation results; (7) assessment of multiple adherences. Based on the results of the literature analysis and on the experience of conducted pilot study, in the summary of this paper, an optimal list of recommendations was presented that allows for a qualitative assessment of adherence by PDC methodology.

Keywords: EMIAS; adherence; pharmacy refill records; prescription claims data; proportion of days covered; electronic healthcare data; electronic prescription

For citations:

Fitilev SB, Kliuev DA, Shkrebniova II, Vozzhaev AV, Ovaeva AO. Methodology for calculating the "proportion of days covered" to determine adherence to pharmacotherapy using data from the accounting of implemented electronic prescriptions of the EMIAS. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2024;(4):70–81. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-4-70-81. EDN: ZPUZCZ.

Received: 17.10.2024. **Revision received:** 18.11.2024. **Accepted:** 10.12.2024. **Published:** 30.12.2024.

Введение / Introduction

Соблюдение пациентами врачебных рекомендаций по приёму лекарственных препаратов значительно влияет на терапевтическую и экономическую составляющие общей эффективности систем здравоохранения в мировой практике [1]. Сама по себе проблема низкой приверженности пациентов фармакотерапии хорошо известна ещё со времён публикации фундаментальных материалов ВОЗ в 2003 году [2]. Однако, несмотря на большое количество проведённых международных исследований, до настоящего времени средний показатель приверженности пациентов лечению составляет от 50 до 60%, что не может считаться удовлетворительным результатом. Во многом отсутствие успеха в данном вопросе, возможно, обусловлено ограничениями методических подходов, базирующихся на использовании принципа анкетирования пациентов, которые весьма затратны и, главное, не позволяют апеллировать данными больших популяций [3, 4].

Ситуация принципиально изменилась только в последнее время в связи с внедрением в широкую практику принципа цифровизации медицинского документооборота и появлением различных баз данных и электронных платформ.

В международной практике для научных исследований стало возможным широкое использование «электронных медицинских данных» (ЭМД), где происходит регулярный сбор информации о назначении и/или выдаче лекарств, которая содержится в электронных медицинских картах (ЭМК), специализированных базах данных аптечных учреждений и системах медицинского страхования. Эти данные могут быть использованы для ретроспективной оценки того, как пациенты соблюдали врачебные рекомендации в течение определённых промежутков времени.

При этом доступность ЭМД также позволяет проводить в этом направлении широкомасштабные исследования и подготавливать инфраструктуру для реализации в будущем программ по повышению и поддержанию оптимального уровня приверженности.

Анализ ЭМД — это объективное и недорогое решение для оценки приверженности фармакотерапии («adherence») и её продолжительности («persistence») в больших выборках пациентов [1, 5, 6].

Информация из баз данных рецептурного отпуска, анализ которой активно используется последнее время в исследовательской и рутинной практиках немалого количества стран для оценки уровня приверженности пациентов назначенному лечению, в англоязычной литературе часто обозначается как «patient refill record» или «pharmacy refill data» или «prescription claims data» или «administrative claims data» [7, 8]. Помимо научного интереса, это имеет серьёзное практическое значение, так как на основании таких данных осуществляется оценка эффективности работы специализированных аптек, внедряются технологии по взаимодействию медицинских учреждений и страховых компаний с пациентами для повышения степени их вовлечённости в процесс лечения.

В этом контексте необходимо подчеркнуть успехи отечественных исследователей, поскольку в России также внедряются несколько крупных информаци-

онно-аналитических проектов [9]. В частности, для успешной реализации государственной программы «Цифровая экономика» на 2011–2024 гг. предусмотрено развитие цифрового здравоохранения в рамках государственной программы «Здоровая нация — здоровая Россия» и национального проекта «Цифровая медицина», а также федеральная программа создания единого цифрового контура на основе Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), которая предполагает объединение 85 регионов страны. Во многих территориальных единицах последовательно решаются поставленные задачи. В рамках данной программы в Москве в 2011 году была запущена Единая медицинская информационно-аналитическая система — ЕМИАС, которая является интегрированной компонентой ЕГИСЗ и образует единое информационное пространство системы здравоохранения. В 2021 году мобильное приложение «ЕМИАС. инфо» вошло в пятёрку победителей международной премии eHealthcare Leadership Awards, получив почётный приз в категории «Лучшее платформенно-ориентированное приложение» [10].

Таким образом, с одной стороны, наметился принципиально новый вектор научных исследований приверженности пациентов фармакотерапии, основанный на использовании цифровых технологий, а именно данных электронных систем рецептурного отпуска. С другой стороны, имеющийся опыт, преимущественно зарубежных исследований, позволил констатировать наличие значимых проблем методического характера, которые могут быть разделены на две группы: (1) проблемы, связанные со стандартизацией методологии расчёта показателей, отражающих приверженность; (2) проблемы, связанные с интерпретацией и использованием результатов расчёта.

Обозначенные ограничения приводят к путанице и невозможности сравнить результаты отдельных исследований [11, 12]. Хотя в зарубежной литературе имеются работы, посвящённые стандартизации и гармонизации расчёта параметров приверженности фармакотерапии на основе данных учёта реализации рецептов [8, 13–15], ни одна из крупных профильных организаций стран, в которых данный метод уже длительное время взят на вооружение, не смогла представить свои исчерпывающие методические рекомендации. Так, Pharmacy Quality Alliance, International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, National Association of Specialty Pharmacy, American Society of Health-System Pharmacists и др. обращались к идее стандартизации методологии, но единообразного и последовательно описанного подхода представить так и не смогли [16].

Попытки обобщения разных подходов к оценке приверженности продемонстрировали, что все необходимые для расчёта параметры были корректно указаны и описаны менее, чем в 10% изученных публикаций [17]. При этом, в немалом количестве работ содержались неясные методологические допущения, приводившие к невозможности подтвердить воспроизводимость всего метода, и включить исследование в общий массив для дальнейшего сопоставления [18].

Таким образом, в настоящее время следует признать актуальным необходимость стандартизации методологии оценки приверженности пациентов фармакотерапии с использованием расчёта «доли обеспеченных дней» (ДОД; *англ.* Proportion of Days Covered; PDC) на основании отечественной платформы ЕМИАС.

Целью / Purpose данного анализа была разработка стандартной методологии расчёта ДОД на основе данных рецептурного отпуска ЕМИАС для повышения соответствия требованиям, предъявляемым к качественным исследованиям приверженности фармакотерапии.

Для достижения поставленной цели нами был проанализирован опыт проведения подобных исследований в мире, изучены возможности ЕМИАС в свете выявления наличия/отсутствия проблем при проведении подобных изысканий на базе отечественных ЭМД, а также использован личный опыт пилотного исследования (первого в РФ) для изучения приверженности лечению у пациентов кардиологического профиля.

«Доля обеспеченных дней» — предпочтительный метод измерения приверженности

Общепринятым подходом изучения приверженности является «continuous multiple-interval measures of medication availability» (CMA) — «непрерывные измерения доступности лекарств с несколькими интервалами» [19]. В свою очередь, одной из самых активно применяемых вариаций метода CMA является расчёт «доли обеспеченных дней (ДОД)» (*англ.* Proportion of Days Covered; PDC), которая отражает «обеспеченность» отдельного пациента или когорты больных назначенными лекарственными препаратами (ЛП) [12, 20]. Организация The Pharmacy Quality Alliance (PQA), ответственная за разработку «показателей, описывающих процесс лечения», для федеральных программ медицинского страхования в США (Medicare и Medicaid), а также организация National Association of Specialty Pharmacy (NASP)

одобрили ДОД в качестве предпочтительного метода измерения приверженности [16, 21].

При использовании «непрерывных измерений доступности лекарств с несколькими интервалами» (CMA) методика расчёта ДОД имеет 4 вариации (CMA3-CMA6). Такая вариативность расчёта продиктована наличием «опций» при выборе способа учёта расчётного периода и сценария учёта «излишков» лекарственного препарата [15].

Для расчёта ДОД исследователям в первую очередь необходимо иметь доступ к данным отпуска пациентам препаратов по рецептам: международные непатентованные названия (МНН) препаратов, даты их реализации, количество отпущенных единиц, а также дозы и кратность приёма [7]. Расчёт может осуществляться в почти полностью автоматическом режиме с помощью программного обеспечения и вручную — используя стандартное уравнение из двух переменных. Существующая методология расчёта ДОД может быть реализована на программном обеспечении SAS (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина) [22] и на базе языков программирования R (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) [14] и Python (Python Software Foundation, Delware, США) [22].

Результаты расчёта ДОД могут быть представлены для отдельного пациента на разных уровнях фармакотерапии: (1) отдельное МНН препарата, (2) фармакологическая группа, (3) вид терапии, (4) комплексная терапия. Далее, обобщённая оценка ДОД для популяции может быть представлена с помощью расчёта описательных статистик (среднее, медиана, межквартильный размах и т.д.) или подсчёта доли пациентов, достигших установленного порогового значения.

Показатель ДОД рассчитывается как общее количество дней, обеспеченных лекарственными препаратами между начальной и конечной датами рассматриваемого периода, разделённое на общее количество дней в указанном периоде. Результат расчёта можно представлять как в виде доли, так и в виде процента дней при умножении на 100. Формула расчёта ДОД показана ниже:

$$\text{ДОД} = \frac{(\text{количество дней,обеспеченных рецептами})}{(\text{общее количество дней в расчётном периоде})}$$

Оценка приверженности фармакотерапии с помощью расчёта ДОД на основе анализа данных только рецептурного отпуска имеет определённые ограничения [23]. Пациенты с «пробелами» в данных рецептурного отпуска могут быть «ошибочно идентифицированы» как несоблюдающие врачебные рекомендации, даже при наличии у них «клинически обоснованной» причины. *Paolella D, et al.* в своей работе показали, что у 40% пациентов специализированных аптек, идентифицированных, как неприверженные лечению (ДОД <80%), были объективные причины отказа от приёма ЛП [24]. Примеры причин идентификации «ложной не приверженности» (список не является исчерпывающим) приведены в табл. 1.

Таблица 1

Потенциальные причины неправильной идентификации неприверженности лечению

Table 1

Potential causes of incorrect identification of non-adherence to treatment

Клинические причины	Административные причины
• Лабораторные отклонения • Временное противопоказание • Непереносимость препарата • Беременность/лактация • Госпитализации, операции и/или иные процедуры • Замена лечения по рекомендации врача • Титрация дозы в процессе лечения • Побочные эффекты лекарственного препарата • Осложнения заболеваний и/или инфекции • Проблемы, связанные с лекарственной формой	• Выдано другой аптекой • Предоставлено производителем в рамках программы помощи пациентам • Размер упаковки

Причины «ложной неприверженности» не регистрируются нигде отдельно и требуют ручного анализа **первичной медицинской документации (ПМД)**, доступ к которой может быть затруднён на отдельных уровнях организации здравоохранения.

В этом плане наиболее ценными являются информационные системы, объединяющие медицинские и фармацевтические организации. В России Приказом МЗ РФ от 24.12.2018 г. № 911Н были определены цели создания и требования к интегрированным

в единую базу информационным системам регионов (ГИС), медицинских организаций (МИС МО) и фармацевтических организаций (ИС ФО), которые, в частности, предназначены «для сбора, хранения и обработки информации об обеспеченности отдельных категорий граждан лекарствами», а также «учёта отпуска лекарств и рецептов на препараты» [25].

Следует отметить, что в одной из своих предыдущих работ мы уже успели продемонстрировать жизнеспособность данного метода оценки уровня приверженности фармакотерапии среди пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, в рамках региональной программы обеспечения ЛП отдельных категорий граждан при амбулаторном наблюдении, используя данные ЕМИАС [26].

Приведённая выше формула в полной мере не отражает всю методологию расчёта ДОД, которую можно было бы затем рекомендовать к использованию учреждениями и исследователями для получения согласуемых результатов. В этом вопросе имеются методологические расхождения [7, 8, 16, 27], что не позволяет свободно сравнивать результаты отдельных исследований.

Проблема отсутствия стандартизации в расчёте ДОД на достойном уровне обсуждается лишь в небольшом количестве актуальных работ [7, 8, 28]. Анализ приведённых в данных работах рекомендаций и обоснований позволяет выделить перечень наиболее важных элементов методологии расчёта ДОД: (1) критерии включения данных рецептурного отпуска; (2) продолжительность расчётного периода; (3) дата обращения за отпуском ЛП; (4) расчёт общего количества дней в расчётном периоде; (5) расчёт количества дней, обеспеченных рецептами; (6) интерпретация результатов расчёта ДОД; (7) оценка приверженности комплексной фармакотерапии.

1. Проблемы, связанные со стандартизацией методологии расчёта

1.1. Критерии включения данных рецептурного отпуска

Считается, что оценку приверженности фармакотерапии по значению ДОД предпочтительно проводить для пациентов, у которых данные об отпуске ЛП содержат информацию о хотя бы трёх обращениях в аптеку.

Данная рекомендация в первую очередь мотивирована некоторыми региональными особенностями ведения пациентов. В США база данных рецептурного отпуска не всегда централизована, из-за чего может возникать ситуация, когда пациент признаётся «бросившим лечение», хотя он сам или обслуживающая его страховая компания всего лишь поменяли аптечное учреждение, в котором происходит выдача препарата. Такой пациент может быть ложно идентифицирован, как не приверженный лечению. Считается, что пациент, получивший препарат по рецепту хотя бы три раза в одной аптеке, имеет более надёжный результат оценки приверженности по ДОД. При этом результаты статистического исследования показали, что делать более строгим данный критерий не имеет никакого смысла [27].

Авторы отдают себе отчёт, что данные «показатели» не могут достоверно подтвердить факт применения пациентом ЛП в полном соответствии с предписаниями врача, однако они могут дать представление о том, как часто пациент имел доступ к назначенному ему лечению, а, значит, принимал его — в каком-то смысле можно использовать подход «презумпция приверженности» [29, 30].

Для пациентов, прикреплённых к ЛПУ г. Москвы «потеря пациента» из-за смены аптеки маловероятна. Поэтому оценка приверженности с помощью данного метода возможна для лиц, у которых есть хотя бы одно обращение за отпуском ЛП. Так, по данным пресс-службы столичного департамента здравоохранения от 03.03.2023 г. «с 2021 года во всех московских поликлиниках начали выписывать электронные рецепты с QR-кодом, по которым можно получить лекарства в столичных аптеках как за полную стоимость, так и по рецептам бесплатно». Также эта опция доступна в ряде коммерческих точек отпуска. За 2 года в Москве выписали уже свыше 37 млн таких рецептов». Кроме того, «с января 2022 года лекарства по льготным электронным рецептам стало возможным получать в коммерческих аптеках, подключённых к ЕМИАС». Москвичи при желании могут выбрать препарат по действующему веществу от конкретного производителя и доплатить лишь разницу в цене. К пилотному проекту уже присоединились 340 аптек из 16 аптечных сетей» [31].

1.2. Минимальная продолжительность расчётного периода

Значение ДОД характеризует степень соблюдения пациентом врачебных рекомендаций в установленном периоде наблюдения. Полученную таким образом оценку приверженности нельзя привязать к одному моменту времени, например, как «некое конечное значение» к концу года.

Правильный выбор продолжительности расчётного периода должен налагаться на знание о том, на какой дистанции при полном соблюдении схемы лечения возможна фиксация клинической и/или

суррогатной эффективности. Однако, организация NASP и ряд исследователей дают общую рекомендацию — не устанавливать продолжительность расчётного периода менее, чем на 12 месяцев, тем самым сохраняя точность оценки приверженности на приемлемом уровне [8].

1.3. Дата обращения за отпуском лекарственного препарата

Подходы к определению даты обращения за отпуском ЛП могут существенно различаться между собой. Например, эта дата может быть установлена как «adjudication date» — датой назначения лечения, датой отпуска или продажи ЛП, датой выписки рецепта и т. д. В системе здравоохранения США дата адъюдикации (adjudication date) — это дата, когда аптека выставляет счёт страховой компании или государственному плательщику за отпущенный пациенту лекарственный препарат. Другими словами, это дата, когда аптека получает оплату за отпущенное лекарство.

Рабочая группа NASP выбрала «adjudication date» в качестве даты «пополнения» в качестве стандартной рекомендации для своей практики, поскольку информация об этой дате гарантированно доступна в базах аптек и страховых служб. Однако в качестве «наилучшей практики» рабочая группа NASP рекомендует использовать дату отпуска/продажи ЛП пациенту при определении даты «пополнения» в расчёте ДОД. Следует сказать о том, что в рамках отечественной практики отпуска ЛП по льготным программам, следование этой «наилучшей практике» затруднений не вызывает, т. к. базы данных гарантированно содержат нужную информацию.

1.4. Расчёт общего количества дней в расчётном периоде

«Общее количество дней в расчётном периоде» — знаменатель в формуле расчёта ДОД — можно получить, суммировав общее количество дней между датами начала и конца расчётного периода. Дату начала расчётного периода рекомендуется установить, как дату первого обращения за отпуском ЛП, даже в случае, если она наступает позже «идеальной» даты, установленной дизайном исследования.

Например: целью исследования было изучение 12-месячной приверженности статинотерапии пациентов, перенёсших инфаркт миокарда.

Пациент № 1 перенёс инфаркт 29.06.2022 г. Первый рецепт отоварен 15.07.2022 г.

Таким образом, дата начала расчётного периода — 15.07.2022 г., дата конца расчётного периода — 29.06.2023 г., а общее количество дней в расчётном периоде — 350 (табл. 2).

Таблица 2

Пример ввода данных для расчёта ДОД

Table 2

Example of data entry for the calculation of PDC

№ пациента	Наименование ЛП	Дата выдачи ЛП	Доза выданного ЛП	Кол-во выданного ЛП	«Обеспеченные» дни	ДОД, %
Режим дозирования:			**80 мг 1 раз в день вечером**			
1	Аторвастатин	15.07.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	17.08.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	08.11.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	27.12.2022	40 мг	60	30	
1	Аторвастатин	16.02.2023	40 мг	120	60	
1	Аторвастатин	01.04.2023	40 мг	120	60	
1	Аторвастатин	19.05.2023	40 мг	120	60	
Обеспеченные дни согласно количеству выданного препарата всего:					300	
Количество обеспеченных дней со смещением даты рецепта					282	**80,6**
Количество обеспеченных дней без смещения даты рецепта					254	**72,6**
Дата начала расчётного периода:		*15.07.2022*	**Конечная дата расчётного периода:**		*29.06.2023*	
Общее количество дней в расчётном периоде:					*350*	

Не рекомендуется в качестве даты начала расчётного периода использовать данные рецепта, «активированного» до начала установленного периода наблюдения, т. к. это может привести к искажению и ложному завышению показателей.

Дату конца расчётного периода также в ряде случаев устанавливают, как дату последнего обращения за отпуском ЛП в этом же периоде [8]. В этом случае существует риск того, что пациент, «ушедший» в другую аптеку или отказавшийся от лечения до конца периода наблюдения, окажется ложно идентифицирован как неприверженной фармакотерапии.

Соответственно, в условиях централизованного сбора данных об отпуске ЛП и наличия доступа к первичной медицинской документации, нет крайней необходимости в привязке конца расчётного периода к дате последнего обращения за отпуском ЛП.

Следует учитывать, «что работа ЕМИАС позволяет решать проблему интеграции следующих общегородских информационных систем:

— система управления потоками пациентов (СУПП);

— система персонифицированного учёта пациентов (СПУП);

— централизованный лабораторный сервис (ЦЛС);

— льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО);

— консолидированный пользовательский интерфейс (КПИ)» [9].

Здесь реализуются базовые наборы различных функций медицинского учреждения, которые моделируются различными объектами, в том числе: базой данных «Реестра единых медицинских документов», «Электронной медицинской картой» и пр. Подобная преемственность в программных решениях даёт основание для утвердительного ответа на вопрос о возможностях эффективного использования данного ресурса в области проведения масштабных исследований, посвящённых анализу приверженности пациентов фармакотерапии.

1.5. Расчёт количества дней, обеспеченных рецептами

«Количество дней, обеспеченных рецептами» — числитель в формуле расчёта ДОД — можно получить, суммировав обеспеченные запасом ЛП дни в периоде, ограниченном датами начала и конца расчётного периода. Для каждого зарегистрированного в базе данных обращения в аптеку можно подсчитать количество дней, на которое хватит полученного ЛП с учётом полного соблюдения предписанного врачом режима дозирования.

На первый взгляд, согласно таблице 2, подсчитав общее количество выданного препарата (300 таблеток), можно автоматически установить количество «обеспеченных дней» — 300. Это более примитивный подход, не учитывающий «реальный календарь» и обеспеченность каждого календарного дня лекарственным препаратом (фактически это числитель для определения другого показателя приверженности — «коэффициент обеспеченности лекарственным препаратом» (medication possession ratio; MPR)[1]). Он более далёк от реальной практики, т. к. если препарата сегодня у пациента нет, из будущей закупки (пополнения) его принять невозможно. Поэтому рекомендуется суммировать полученные обеспеченные дни с учётом дат обращения за отпуском ЛП.

С другой стороны, встречаются ситуации, когда необходимо идентифицировать случаи, в которых обеспеченные дни двух «соседних» обращений за ЛП, накладываются друг на друга (пациент пришёл в аптеку раньше). Существуют два подхода к разрешению ситуации, когда «рецепты» накладываются друг на друга:

Дату начала действия последующего рецепта следует изменить на день, следующий после окончания периода, обеспеченного предыдущим рецептом. В этом сценарии мы можем столкнуться с ситуацией, когда из-за сдвига начала действия рецепта на конец расчётного периода у нас останется «излишек» препарата, который в числитель не войдёт. *При реализации данного подхода в расчёте на примере данных, представленных в табл. 2, числитель составит 282 дня, а ДОД будет равен 0,806 или 80,6%.*

Дату начала действия последующего рецепта изменять не следует, а остаток препарата от предыдущего рецепта в числитель не войдёт вовсе.

При реализации данного подхода в расчёте на примере данных, представленных в табл. 1, числитель составит 254 дня, а ДОД будет равен 0,725 или 72,5%.

При наличии программ для расчёта ДОД с корректировкой перекрытия рецептов («overlap adjustment»), качественными считаются данные, когда предоставляются оба показателя приверженности («со смещением» и без него).

[1] **Коэффициент обеспеченности лекарственным препаратом** высчитывается следующим образом: количество дней, на которые был выдан запас ЛП, делят на количество дней наблюдения. Если MPR достигает 80% и более, можно говорить о высокой приверженности лечению, при MPR меньше 60% приверженность лечению низкая.

Определённые сложности оценки приверженности представляют случаи, когда идёт речь о периоде подбора доз (эскалации). Подсчёт ДОД в данном временном периоде либо не считается целесообразным, либо требует «ручного управления» с использованием данных первичной медицинской документации. Например, пациенту рекомендован приём ЛП в удвоенной дозе, выписан соответствующий рецепт. Рецепт реализован. Больной принял решение завершить приём препарата из имеющейся у него в наличии упаковки, удвоив количество таблеток, а затем начать приём из новой упаковки. Следовательно, за очередным рецептом (или запасом препарата) он может прийти позже. В данном случае он считается приверженным лечению, т. к. следует рекомендациям врача.

«Adherence», «Persistence», «Льготный период»

Существуют некоторые расхождения в понимании сути терминов при изучении приверженности пациентов лечению. Речь идёт о понятиях «persistence» и «adherence», которые зачастую ошибочно отождествляются. «Adherence» (приверженность) — степень, в которой пациент соблюдает врачебные рекомендации по поводу режима дозирования назначенных ему лекарственных препаратов [32]. «Persistence» (непрерывность лечения) — обозначается как продолжительность периода, в течение которого пациент не прекращал приём назначенного ему лечения. Он определяется через подсчёт времени, в течение которого пациент без опозданий пополнял запасы назначенных ему препаратов.

В методологию расчёта ДОД при оценке «persistence» может вводиться понятие «льготного периода». «Льготный период» — это дополнительные дни, в течение которых после исчерпания запаса ЛП, пациент должен обратиться в аптеку за его пополнением, чтобы сохранить свой статус «persistence» лечения. В одном из литературных обзоров приводится информация о том, какая продолжительность «льготного периода» устанавливалась в подборке из 12 работ: 14 дней (1 работа), 15 дней (2 работы), 30 дней (4 работы), 60 дней (2 работы), 90 дней (1 работа) и 120 дней (1 работа) [33]. Достаточно серьёзный разброс в продолжительности «льготного периода», вероятно, можно объяснить тем, что в подобных работах, как правило, отсутствовало обоснование выбора его конкретной продолжительности [34].

1.6. Расчёт ДОД при отмене ЛП по медицинским показаниям

Достаточно дискуссионным, по данным иностранной литературы, является отношение при подсчёте ДОД к факту госпитализации пациента и её продолжительности. Зачастую авторы о способах коррекции ДОД в этом случае просто умалчивают.

Вполне объяснимо, что у пациента могут образоваться «излишки» ЛП, если он лечился госпитальным препаратом (а если принимал свой, а если вообще не принимал?). При наличии доступа к ПМД эта информация обязательно должна быть использована для коррекции расчёта ДОД. Например, если такой пациент приходит в аптеку за «пополнением» запаса ЛП на 15 дней позже, то в отсутствие доступа к ПМД пациент может быть ошибочно идентифицирован как не приверженный лечению («ложная неприверженность»).

Оптимальным (по мнению большинства специалистов) подходом в случае госпитализации считается коррекция расчёта ДОД с помощью исключения периода госпитализации из числителя и знаменателя. Это позволяет минимизировать возможность получения искажённых результатов. Об этом следует обязательно указывать в своих работах.

Следует отметить, что такой подход оправдан и в других ситуациях: временная отмена приёма ЛП по медицинским показаниям (например, развитие побочных эффектов, инфекционное заболевание, диагностические процедуры и т. п.), снижение дозы препарата в составе комбинированной терапии. Наличие доступа к первичной медицинской документации и её анализ в работах является крайне важным преимуществом в оценке приверженности методом расчёта ДОД. В противном случае авторы, отмечая факт отсутствия информационного доступа к медицинским учреждениям, указывают это как недостаток своих работ [7, 8].

Учитывая интегрированность информационных систем медицинских и фармацевтических организаций в ЕМИАС, коррекция расчёта ДОД с учётом выявленных медицинских показаний для отмены препарата или госпитализаций не является затруднительной, хотя и более трудоёмкой.

2. Интерпретация результатов расчёта ДОД

2.1. Определение порогового значения ДОД

При проведении фармакотерапии достижение целевого клинического результата требует от пациента определённого уровня приверженности назначенному лечению. Приверженность фармакотерапии отдельного пациента обычно выражается в процентах от 0 до 100. Используя пороговое значение, мы можем поделить пациентов на две группы: тех, кто принимает свои лекарства в соответствии с предписаниями (т. е. привержены), и тех, кто каким-либо образом отклоняется от рекомендаций (т. е. не привержены).

Пороговое значение уровня приверженности — это минимальный уровень приверженности, при котором существует разумная вероятность достижения наибольшего клинического эффекта от лечения. *Loucks J, et al.* в своей работе на тему стандартизации методологии расчёта PDC рекомендуют устанавливать пороговые значения, соответствующие оптимальной приверженности только после завершения надёжных исследований с указанием подробно описанных методов расчёта PDC и поиском корреляций между выявленным уровнем приверженности и показателями, характеризующими результативность лечения. На данный момент существует выраженная необходимость в проведении большего количества качественных исследований связи между значения ДОД и клиническими результатами лечения пациентов [8].

Существуют теоретические подходы по определению пороговых значений приверженности с помощью компьютерных моделей, построенных на использовании имитированных фармакодинамических и фармакокинетических параметров отдельных препаратов группы статинов для моделирования уровня приверженности, необходимого для достижения уровня ХС-ЛПНП ниже 70 мг/дл [35]. Однако, более распространён подход по определению пороговых значений приверженности по достижению целевых клинических результатов лечения.

Для установления связи между целевым клиническим результатом и показателями приверженности, как правило, применяются два метода: логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости [36]. Логистический регрессионный анализ — поиск корреляции между независимой переменной «приверженность» и зависимой дихотомизированной переменной «результат» [37–39]. Достижение «результата» в такого типа анализе, как правило, оценивается по изменению значений суррогатных показателей (артериальное давление, липиды, глюкоза и т. д.). Другими словами, мы хотим выяснить то, при каких значениях ДОД достигается поставленная задача лечения (например, достижение целевых уровней ХС-ЛПНП). Преимуществом данного способа определения пороговых значений является возможность его реализации в исследованиях с относительно небольшой продолжительностью периода наблюдения около года.

Анализ выживаемости — сравнение времени до наступления события или общей частоты событий среди пациентов, разделённых на группы по уровню приверженности фармакотерапии [40–42]. Т. е. мы пытаемся выяснить значение ДОД, по достижению которых наблюдается либо наиболее выраженное снижение частоты событий (например, количество приступов стенокардии за год) либо значительное удлинение периода без событий. Считается, что данный тип анализа даёт наиболее точное определение пороговых значений приверженности, но и требует проведения более масштабных и длительных исследований (около 3-х лет) [36].

В некоторых случаях уже имеются рекомендации по величине порогового значения ДОД. Так, The Pharmacy Quality Alliance (PQA) рекомендует устанавливать пороговое значение ДОД, равное 80%, для биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита и рассеянного склероза. В то же время в отношении антиретровирусных препаратов пороговое значение ДОД рекомендуется устанавливать равным 90% [43]. В исследованиях приверженности лечению кардиологических больных большинство исследователей традиционно использует значение ДОД ≥80%.

Исследователи выражают мнение о том, что представление результатов оценки приверженности не следует ограничивать только лишь описанием распределения пациентов на приверженных и не приверженных, т. к. пороговые значения в отдельных работах могут значительно отличаться [36]. Уровень приверженности фармакотерапии является непрерывной переменной, которая также должна быть представлена в результатах исследования в формате графика распределения, т. к. одни лишь средние значения и стандартное отклонение не способны в должной мере описать анализируемую выборку пациентов.

2.2. Оценка приверженности комплексной фармакотерапии

В некоторых публикациях термин «обеспеченный» дополнительно применяется к тем дням, в которые пациент имеет доступ ко всем препаратам, назначенным пациенту в рамках комплексной фармакотерапии.

Для создания единых рекомендаций по стандартизованной методологии расчёта ДОД необходимы дальнейшие исследования влияния корректировок расчётных параметров на получаемую оценку приверженности фармакотерапии.

Заключение / Conclusion

На основе проведённого анализа и собственных исследований можно предложить следующие рекомендации по методике расчёта ДОД при оценке приверженности фармакотерапии на основе данных рецептурного отпуска ЕМИАС:

1. Подробное описание методики расчёта ДОД является обязательным и служит качественной характеристикой проведённого исследования.
2. Для расчёта ДОД необходимо иметь доступ к данным отпуска пациентам лекарственных препаратов по рецептам: международные непатентованные названия (МНН) препаратов, даты реализации рецептов, количество отпущенных единиц препаратов, а также дозы и кратность приёма.
3. В качестве стандарта при расчёте ДОД осуществлять следующие подходы:
   3.1. *критерии включения данных рецептурного отпуска* — оценку приверженности фармакотерапии по значению ДОД предпочтительно проводить среди пациентов, относительно которых имеется информация хотя бы об одном обращении в аптечное учреждение;
   3.2. *в качестве начальной даты расчётного периода* использовать дату первой реализации рецепта;
   3.3. при определении *даты «пополнения»* в расчёте ДОД использовать дату отпуска/продажи ЛП пациенту;
   3.4. *дату последней реализации рецепта* не использовать в качестве даты окончания расчётного периода;
   3.5. *минимальная продолжительность периода наблюдения* — 12 месяцев начиная с события, предусмотренного дизайном исследования.
4. Рассчитывать и представлять данные ДОД с корректировкой перекрытия дат отпуска рецептов («со смещением» и без него).
5. Исключать периоды госпитализаций и отмены препарата по медицинским показаниям из числителя и знаменателя формулы расчёта ДОД.
6. Уровень приверженности фармакотерапии следует представлять в формате графика распределения, т. к. одни лишь средние значения и стандартное отклонение не способны в должной мере описать анализируемую выборку пациентов.
7. Наличие доступа к первичной медицинской документации и её анализ в работах для выявления ложной неприверженности лечению является важным фактором в оценке приверженности с помощью показателя ДОД. Факт отсутствия информационного доступа к медицинским учреждениям авторами должен быть отмечен.
8. Определение продолжительности «льготного периода» при оценке устойчивости приверженности должно быть обосновано.
9. Для установления связи между целевым клиническим результатом и показателями приверженности фармакотерапии достаточным является применение таких методов статистического анализа, как логистический регрессионный анализ и анализ выживаемости.
10. При оценке приверженности комбинированной терапии термин «обеспеченный» следует применять к тем дням, в которые пациент имеет доступ ко всем назначенным препаратам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов
Фитилёв С. Б. — разработка концепции работы, написание текста рукописи, финальное утверждение рукописи; *Клюев Д. А.* — разработка концепции и плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; *Шкребнёва И. И.* — разработка плана работы, написание текста рукописи; *Возжаев А. В.* — разработка концепции и плана работы, анализ литературных данных, написание текста рукописи; *Оваева А. О.* — анализ литературных данных.

Финансирование
Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests
The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation
Fitilev SB — development of the concept of work, writing the text of the manuscript, final approval of the manuscript; *Kliuev DA* — development of the concept and work plan, analysis of literary data, writing the text of the manuscript; *Shkrebniova II* — development of the work plan, writing the text of the manuscript; *Vozzhaev AV* — development of the concept and work plan, analysis of literary data, writing the text of the manuscript; *Ovaeva AO* — analysis of literary data.

Funding
The study was performed without external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фитилёв Сергей Борисович — д. м. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8395-419X
РИНЦ SPIN-код: 8287–8456

Клюев Дмитрий Алексеевич — к. фарм. н., ассистент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kliuev_da@pfur.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2400-3938
РИНЦ SPIN-код: 8960–7798

Шкребнёва Ирина Ивановна — к. м. н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0070-3115
РИНЦ SPIN-код: 1105–5760

Возжаев Александр Владимирович — д. фарм. н., профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2687-5986
РИНЦ SPIN-код: 8637–8963

Оваева Анна Олеговна — заведующий лабораторией, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Медицинский институт, кафедра общей и клинической фармакологии, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-5245-3791
РИНЦ SPIN-код: 8881–0294

ABOUT THE AUTHORS

Sergey B. Fitilev — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: https://orcid.org/ 0000-0001-8395-419X
RSCI SPIN code: 8287–8456

Dmitry A. Kliuev — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), assistant professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: kliuev_da@pfur.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2400-3938
RSCI SPIN code: 8960–7798

Irina I. Shkrebniova — PhD, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0070-3115
RSCI SPIN code: 1105–5760

Alexander V. Vozzhaev — Dr. Sci. (Pharm.), professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2687-5986
RSCI SPIN-code: 8637–8963

Anna O. Ovaeva — laboratory manager, Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Medical Institute, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-5245-3791
RSCI SPIN code: 8881–0294

Список литературы / References

1. Hughes D, Cowell W, Koncz T, et al. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health.* 2007 Nov-Dec;10(6):498-509. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00205.x.
2. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003 Dec;2(4):323. doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
3. Basu S, Garg S, Sharma N, Singh MM. Improving the assessment of medication adherence: Challenges and considerations with a focus on low-resource settings. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019 Apr-Jun;31(2):73-80. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_177_18.
4. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047.
5. Williams AB, Amico KR, Bova C, Womack JA. A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. *AIDS Behav.* 2013 Jan;17(1):284-97. doi: 10.1007/s10461-012-0172-7.
6. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014 Feb;36(1):55-69. doi: 10.1007/s11096-013-9865-x.
7. Canfield SL, Zuckerman A, Anguiano RH, et al. Navigating the Wild West of Medication Adherence Reporting in Specialty Pharmacy. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Oct;25(10):1073-1077. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.10.1073.
8. Loucks J, Zuckerman AD, Berni A, et al. Proportion of days covered as a measure of medication adherence. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Mar 7;79(6):492-496. doi: 10.1093/ajhp/zxab392.
9. Заболотная Н.В., Гатилова И.Н., Заболотный А.Т. Цифровизация здравоохранения: достижения и перспективы развития. *Экономика. Информатика.* 2020;47(2):380-389. [Zabolotnaya NV, Gatilova IN, Zabolotny AT. Digitalization of health: achievements and prospects for development. *Economics. Information technologies.* 2020;47(2):380-389. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2687-0932-2020-47-2-380-389.

10. Приложение «ЕМИАС.ИНФО» признано одним из лучших экспертами международной премии. Сайт Москвы 2021. [The application "EMIAS.INFO" is recognized as one of the best experts of the international award. Moscow 2021 website. (In Russ.)]. https://www.mos.ru/news/item/98533073/ (accessed October 13, 2024).
11. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Aug;15(8):565-74; discussion 575-7. doi: 10.1002/pds.1230.
12. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother.* 2006 Jul-Aug;40(7-8):1280-88. doi: 10.1345/aph.1H018.
13. Arnet I, Kooij MJ, Messerli M, et al. Proposal of Standardization to Assess Adherence With Medication Records: Methodology Matters. *Ann Pharmacother.* 2016 May;50(5):360-8. doi: 10.1177/1060028016634106.
14. Dima AL, Dediu D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. *PLoS One.* 2017 Apr 26;12(4):e0174426. doi: 10.1371/journal.pone.0174426.
15. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, et al. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res.* 2012 Jun 12;12:155. doi: 10.1186/1472-6963-12-155.
16. Nau DP. Proportion of Days Covered (PDC) as a Preferred Method of Measuring Medication Adherence. Published 2011. http://ep.yimg.com/ty/cdn/epill/pdcmpr.pdf (accessed October 13, 2024).
17. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. How to use pharmacy claims data to measure patient nonadherence? The example of oral diabetics in therapy of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Health Econ.* 2013 Jun;14(3):551-68. doi: 10.1007/s10198-012-0410-y.
18. Pednekar PP, Ágh T, Malmenäs M, et al. Methods for Measuring Multiple Medication Adherence: A Systematic Review-Report of the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health.* 2019 Feb;22(2):139-156. doi: 10.1016/j.jval.2018.08.006.
19. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jan;50(1):105-16. doi: 10.1016/s0895-4356(96)00268-5.
20. Spreafico M, Gasperoni F, Barbati G, et al. Adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients Hospitalized for HF: Findings from a Community-Based Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Apr;20(2):179-190. doi: 10.1007/s40256-019-00367-z.
21. NASP 2019 Annual Meeting & Expo 4th Annual Specialty Pharmacy Law Conference 2019. https://www.quarles.com/newsroom/events/nasp-2019-annual-meeting-expo-4th-annual-specialty-pharmacy-law-conference (accessed October 13, 2024).
22. Andrew Repp. Python, Parallelism, and Medication Adherence. Andrew@theinternet. https://andrewrepp.com/multipr_pdc_python (accessed October 13, 2024).
23. Habibi M, Kuttab HM. Management of multiple sclerosis and the integration of related specialty pharmacy programs within health systems. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 Jun 1;73(11):811-9. doi: 10.2146/ajhp150723.
24. Paolella D, Cherry E, Jolly JA, et al. Closing the Gap: Identifying Rates and Reasons for Nonadherence in a Specialty Population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019 Nov;25(11):1282-1288. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.11.1282.
25. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2018 года N 911н. Об утверждении требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций. Зарегистрировано в Минюсте России 19 июня 2019 г. N 54963. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 911n dated December 24, 2018. On approval of requirements for state information systems in the field of healthcare of the subjects of the Russian Federation, medical information systems of medical organizations and information systems of pharmaceutical organizations. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on June 19, 2019 N 54963. (In Russ.)]. Available from: https://docs.cntd.ru/document/552196746 (accessed October 13, 2024).
26. Фитилёв С. Б., Возжаев А. В, Шкребнёва И. И., и др. Единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) как инструмент для нового уровня понимания и диагностики приверженности фармакотерапии у пациентов, перенёсших инфаркт миокарда, в амбулаторной практике г. Москвы. *Качественная клиническая практика.* 2024;(2):16-32. [Fitilev SB, Vozzhaev AV, Shkrebniova II, et al. Electronic medical information and analytical system (EMIAS) as a tool for the new level of understanding and diagnosis of medication adherence in patients with myocardial infarction in primary care practice in Moscow. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2024;(2):16-32. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2588-0519-2024-2-16-32.
27. DeClercq J, Choi L. Statistical considerations for medication adherence research. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(9):1549-1557. doi: 10.1080/03007995.2020.1793312.
28. Dalli LL, Kilkenny MF, Arnet I, et al. Towards better reporting of the proportion of days covered method in cardiovascular medication adherence: A scoping review and new tool TEN-SPIDERS. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 Oct;88(10):4427-4442. doi: 10.1111/bcp.15391.
29. Blaschke TF, 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.
30. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008 Jan-Feb;11(1):44-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
31. Более 37 млн электронных рецептов с QR-кодом выписали московские врачи за два года. *ТАСС.* 3 марта 2023. [More than 37 million electronic prescriptions with a QR code were prescribed by Moscow doctors in two years. *TASS.* March 3, 2023. (In Russ.)]. https://tass.ru/obschestvo/17190617 (accessed October 13, 2024).
32. Raebel MA, Schmittdiel J, Karter AJ, et al. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care.* 2013 Aug;51(8 Suppl 3):S11-21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a.
33. Sattler EL, Lee JS, Perri M 3rd. Medication (re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older Americans: a review of the literature. *Drugs Aging.* 2013 Jun;30(6):383-99. doi: 10.1007/s40266-013-0074-z.
34. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1411-24; discussion 1410. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.021.
35. Stauffer ME, Hutson P, Kaufman AS, Morrison A. The Adherence Rate Threshold is Drug Specific. *Drugs R D.* 2017 Dec;17(4):645-653. doi: 10.1007/s40268-017-0216-6.
36. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol.* 2018 Nov 20;9:1290. doi: 10.3389/fphar.2018.01290.
37. Karve S, Cleves MA, Helm M, et al. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin.* 2009 Sep;25(9):2303-10. doi: 10.1185/03007990903126833.
38. Oleen-Burkey MA, Dor A, Castelli-Haley J, Lage MJ. The relationship between alternative medication possession ratio thresholds and outcomes: evidence from the use of glatiramer acetate. *J Med Econ.* 2011;14(6):739-47. doi: 10.3111/13696998.2011.618517.
39. Watanabe JH, Bounthavong M, Chen T. Revisiting the medication possession ratio threshold for adherence in lipid management. *Curr Med Res Opin.* 2013 Mar;29(3):175-80. doi: 10.1185/03007995.2013.766164.
40. Wu JR, Moser DK, De Jong MJ, et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am Heart J.* 2009 Feb;157(2):285-91. doi: 10.1016/j.ahj.2008.10.001.
41. Lo-Ciganic WH, Donohue JM, Thorpe JM, et al. Using machine learning to examine medication adherence thresholds and risk of hospitalization. *Med Care.* 2015 Aug;53(8):720-8. doi: 10.1097/MLR.0000000000000394.
42. Govani SM, Noureldin M, Higgins PDR, et al. Defining an Optimal Adherence Threshold for Patients Taking Subcutaneous Anti-TNFs for Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2018 Feb;113(2):276-282. doi: 10.1038/ajg.2017.438.
43. PQA Adherence Measures. https://www.pqaalliance.org/adherence-measures (accessed October 13, 2024).