

ИЗМЕНЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА (ГОДИЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

© Владимир Анатольевич Исаков¹, Александра Александровна Холкина², Евгений Владимирович Тимофеев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

Контактная информация: Владимир Анатольевич Исаков — к.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. E-mail: vlisak@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-2014-0847

Для цитирования: Исаков В.А., Холкина А.А., Тимофеев Е.В. Изменения приверженности лечению у коморбидных пациентов после острого коронарного синдрома (годовое наблюдение) // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 3. С. 3–14. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТП.2023.48.83.001>

Поступила: 02.12.2022

Одобрена: 05.06.2023

Принята к печати: 10.07.2023

РЕЗЮМЕ. Цель — провести сопоставления динамических изменений приверженности лечению у коморбидных пациентов после острого коронарного синдрома с представленностью различных, потенциально влияющих на приверженность лечению групп факторов, включающих особенности клинического течения заболевания и связанного со здоровьем качества жизни. **Материалы и методы.** Приверженность лечению 96 пациентов с ишемической болезнью сердца оценивалась на 3-й, 6-й и 12-й месяцы после стационарного лечения по поводу инфаркта миокарда (n=43) или нестабильной стенокардии (n=53). Влияние ряда факторов на приверженность также было проанализировано. На разных сроках из исследования выбыло 7 человек. Использовались онлайн- или офлайн-опрос, шкала приверженности медикаментозному лечению Morisky Medication Adherence Scale, авторский опросник «Шкала факторов приверженности терапии», госпитальная шкала тревоги и депрессии, европейский опросник связанного со здоровьем качества жизни у больных ишемической болезнью сердца (HeartQoL). **Результаты и заключение.** В первые дни и недели после госпитализации от приема лекарств полностью или частично отказались 33 человека, к 3-му месяцу их число увеличилось до 44, к 6-му — до 57, а к концу года с момента выписки из стационара — до 67. Из них 54 остановили прием лишь некоторых препаратов, но не нарушали предписания по приему других. Чаще изменение медикаментозной приверженности фиксировалось однократно, затем пациент придерживался избранной стратегии. Полипрагмазия — главный негативно влияющий на приверженность медикаментозному лечению фактор. Посещения врача, использование лекарственного органайзера, регулярный мониторинг артериального давления и липидограммы, исполнение рекомендаций по коррекции образа жизни демонстрируют умеренные положительные ассоциации с приверженностью медикаментозному лечению. Низкая приверженность лечению связана с пониженной толерантностью к физической нагрузке, более частым развитием ангинозных приступов и большим количеством экстренных госпитализаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: приверженность лечению; комплаенс; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; полипрагмазия; коморбидность; MMAS-8; HeartQoL.

CHANGES IN ADHERENCE TO TREATMENT IN COMORBID PATIENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME (YEAR FOLLOW-UP)

© Vladimir A. Isakov¹, Aleksandra A. Holkina², Eugene V. Timofeev¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194100

² City Mariinsky Hospital. Litejnyj pr., 56, Saint-Petersburg, Russian Federation, 191014

Contact information: Vladimir A. Isakov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases. E-mail: vlisak@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-2014-0847

For citation: Isakov VA, Holkina AA, Timofeev EV. Changes in adherence to treatment in comorbid patients after acute coronary syndrome (year follow-up). *Medicine: theory and practice (St. Petersburg)*. 2023; 8(3): 3-14. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.48.83.001>

Received: 02.12.2022

Revised: 05.06.2023

Accepted: 10.07.2023

ABSTRACT. Purpose is to compare dynamic changes in treatment adherence in comorbid patients after acute coronary syndrome with the presence of various groups of factors that potentially affect treatment adherence, including the characteristics of the clinical course of the disease and health-related quality of life. **Materials and methods.** Adherence to treatment of 96 comorbid patients with coronary heart disease was assessed at 3, 6 and 12 months after inpatient treatment due to myocardial infarction (n=43) or unstable angina (n=53). The influence of a number of factors on adherence was also analyzed. 7 people withdrew from the study at different times. Online or offline questioning, Morisky Medication Adherence Scale, the author's scale of treatment adherence factors, The Hospital Anxiety and Depression Scale and health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease were used (HeartQoL). **Results and conclusion.** In the first days and weeks after hospitalization, 33 persons completely or partially refused to take medications, by the 3rd month their number increased to 44, by the 6th month — up to 57, and by the end of the year — up to 67. Of these, 54 stopped taking only some preparations, but did not violate the prescriptions for taking others. More often, a change in medication adherence was recorded once, then, the patient persisted to the chosen strategy. Polypharmacy is the main factor negatively affecting adherence to medication treatment. Physician visits, use of a pill organizer, regular monitoring of blood pressure and lipid profiles, adherence to lifestyle recommendations show modest positive associations with medication adherence. Poor adherence to treatment is associated with low exercise tolerance, more frequent development of angina attacks and a large number of emergency hospitalizations.

KEY WORDS: adherence to treatment; compliance; coronary heart disease; acute coronary syndrome; myocardial infarction; unstable angina; polypharmacy; comorbidity; MMAS-8; HeartQoL.

ВВЕДЕНИЕ

Неисполнение пациентом врачебных рекомендаций составляет одну из актуальных проблем в наши дни. Согласно отечественным и зарубежным данным, она входит в круг самых распространенных причин низкой эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других хронических заболеваний. Закономерно изменяется в сторону увеличения и совокупная оценка экономических затрат на лечение таких пациентов. В многочисленных исследованиях показано, что полный или частичный отказ от приема рекомендованных препаратов сопряжен с худшим течением заболевания, повышает риск госпитализаций, общей и сердечно-сосудистой смертности [2, 4, 9, 14, 16, 17, 19, 28].

Одни авторы напрямую связывают с умышленным или непреднамеренным невыполнением пациентом рекомендаций по лечению от 11 до 22% всех случаев госпитализаций в стационары по поводу декомпенсации хронических заболеваний (сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких). По результатам, полученным другими исследователями, некорректное использование медикаментов, в том числе нарушение врачебных рекомендаций по приему, является одной из основных причин поступления в стационар более чем в 60% случаев [5, 8, 22, 26].

Следование пациента полученным от врача рекомендациям представляет собой динамический процесс, состоящий из исполнения предписаний по приему медикаментов, по соблюдению диеты и по изменению образа жизни и

обозначается в литературе термином «приверженность лечению», или «комплаенс». В некоторых работах приверженность лечению понимается в более узком смысле, только как приверженность приему препаратов (приверженность медикаментозному лечению, медикаментозный комплаенс) вне связи с исполнением немедикаментозных рекомендаций [15, 18, 27].

Изменения приверженности лечению бывают циклическими или однонаправленными и могут зависеть от целого ряда причин. К группе факторов с выраженным негативным эффектом, оказываемым на приверженность лечению хронических больных, большинство источников относит полипрагмазию. Напротив, способствует процессу соблюдения рекомендаций терапевтический альянс — форма совместной работы врача и больного, основанная на взаимном доверии и сотрудничестве и во многом определяющая успех стратегии контроля над хроническим заболеванием [3, 10, 30].

Информация о роли большей части других факторов в литературе менее однородна. Эффект, обнаруженный в одних исследованиях, зачастую отсутствует или бывает направлен противоположно в других, что обуславливает необходимость проведения дальнейших изысканий на различных контингентах больных [1, 11, 13, 18, 20, 21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сопоставления динамических изменений приверженности лечению у коморбидных пациентов после острого коронарного синдрома с представленностью различных, потенциально влияющих на приверженность лечению групп факторов, включающих особенности клинического течения заболевания и связанного со здоровьем качества жизни.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить динамические и структурные изменения приверженности лечению коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения в течение года после пребывания в стационаре по поводу нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда.

2. Проанализировать влияние на приверженность лечению факторов, связанных с назначаемым лечением, с личностью пациента и взаимоотношениями врач–пациент у коморбидных больных с ИБС.

3. Оценить характер клинического течения ИБС, количество конечных точек, причины и

частоту повторных госпитализаций, а также качество жизни коморбидных пациентов с различным уровнем приверженности лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первая часть работы — одномоментное исследование приверженности лечению 186 больных, находившихся на лечении в стационаре в связи с обострением хронической патологии, была представлена нами ранее [7]. В настоящей статье изложены результаты проспективного одноцентрового наблюдения, проводившегося в сроки с ноября 2018 по март 2020 года.

В группу наблюдения было включено 96 пациентов (36 женщин и 60 мужчин) в возрасте от 38 до 70 лет, экстренно госпитализированных в стационар СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» с диагнозом «Острый коронарный синдром» (ОКС), трансформировавшимся в дальнейшем по результатам наблюдения и обследования в диагнозы «Острый инфаркт миокарда» или «Нестабильная стенокардия». Причиной поступления в 90 случаях послужили затяжные приступы ангинозных болей. У 6 пациентов боли в грудной клетке носили атипичный характер. Сводные данные анамнеза представлены в таблице 1.

Пациенты без клинических проявлений ИБС в анамнезе имели установленный диагноз

Таблица 1

Анамнестические сведения исследованной группы пациентов с острым коронарным синдромом (n=96)

Данные анамнеза	Количество человек (%)
Артериальная гипертензия	89 (92,7)
Сахарный диабет 2-го типа	34 (35,4)
Длительность течения ишемической болезни сердца:	
• впервые возникшая	12 (12,5)
• 6 месяцев — 2 года	49 (51,0)
• 3–5 лет	13 (13,5)
• 6–10 лет	11 (11,5)
• более 10 лет	11 (11,5)
Симптомы стабильной стенокардии в анамнезе	59 (61,5)
Инфаркты миокарда в анамнезе	34 (35,4)
Предшествующие госпитализации в связи с нестабильным течением ишемической болезни сердца	38 (39,6)
Перенесенные в прошлом вмешательства на коронарных артериях:	
• чрескожное коронарное вмешательство со стентированием	24 (25,0)
• аортокоронарное шунтирование	4 (4,2)

гипертонической болезни и/или сахарного диабета 2-го типа. Длительность течения названных хронических заболеваний у всех больных составляла от полугода до 10 и более лет. Факторы риска были представлены абдоминальным ожирением, дислипидемией, табакокурением, недостаточной физической активностью, наследственной отягощенностью по сердечно-сосудистым заболеваниям. Каждый пациент из исследованной группы имел опыт взаимодействия с системой здравоохранения — амбулаторно или в предыдущие госпитализации был проинформирован о своем состоянии, знал о необходимости коррекции имеющихся факторов риска и постоянного приема назначенных медикаментов.

В группу не включались пациенты с сахарным диабетом 1-го типа, среднетяжелыми и тяжелыми формами хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса, хронической болезнью почек, находящиеся на заместительной почечной терапии, страдающие хроническим вирусным гепатитом и онкопатологией. Были также исключены лица, поступавшие в стационар по любым причинам в течение полугода до текущего ухудшения состояния.

При поступлении у 32 пациентов отмечалась элевация сегмента *ST* электрокардиограммы, у 58 — повышение уровня высокочувствительного тропонина-I. Низкий риск госпитальной смертности по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) наблюдался в 18 случаях, промежуточный и высокий — в 39 случаях каждый. Ведение пациентов осуществлялось согласно актуальным рекомендациям и протоколам лечения Минздрава России для больных ОКС и инфарктом миокарда.

Стратегия реваскуляризации миокарда в течение первых 72 часов госпитализации была принята у 70 пациентов и реализована у 58. Чрескожное коронарное вмешательство выполнено у 53 человек, операция коронарного шунтирования — у 5 человек. Проведение коронарного шунтирования в более поздние сроки рекомендовано 12 пациентам.

Стратегия неинвазивного лечения в первые 72 часа проводилась у 26 пациентов. В дальнейшем 21 пациенту по результатам коронарной ангиографии и дополнительного обследования (стресс-эхокардиографии) рекомендовано стентирование коронарных артерий в плановом порядке. 5 человек отказались от проведения коронарной ангиографии.

Медикаментозная терапия включала органические нитраты, бета-адреноблокаторы,

блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антилипидемические, антитромботические, противодиабетические средства и другие группы препаратов по показаниям.

В исходах диагноз *Q*-инфаркта миокарда подтвержден у 33 больных, инфаркт миокарда с отсутствием зубца *Q* — у 10 пациентов, нестабильной стенокардии с последующей стабилизацией — в остальных 53 случаях.

К моменту выписки каждый больной был ознакомлен с протоколом исследования и подписывал информированное согласие. В частности, разработанный протокол включал анкетирование, представляющее собой подробный сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, где собирались сведения о сопутствующих заболеваниях, семейном положении, уровне образования, характере трудовой деятельности, материально-бытовых условиях, и объективное исследование с антропометрией и осмотром по системам органов.

Дополнительно использовались бланковые методики. Оценка комплаенса проводилась с помощью Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8), а также по разработанному авторами опроснику «Шкала факторов приверженности терапии» (ШФПТ) [6, 23]. Для оценки психоэмоционального статуса и связанного со здоровьем качества жизни использовались, соответственно, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и европейский опросник для оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца (HeartQoL) [12, 24, 25, 29].

Дальнейшие этапы исследования проводились спустя 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара в форме дистанционного (на 3-м и 12-м месяце) или очного (на 6-м месяце) заполнения анкет, содержащих информацию о динамике клинических симптомов; повторных госпитализациях и их причинах; визитах к врачу для диспансерного наблюдения; регулярности, кратности приема и дозах каждого из назначенных в стационаре препаратов с учетом возможных коррекций, проведенных врачом поликлиники или самостоятельных изменений доз препаратов с указанием причин, сроков прекращения/возобновления приема препаратов с точностью до недели или месяца, использованием лекарственных органайзеров; контроле уровней артериального давления (АД), гликемии, липидограммы с ведением дневников самоконтроля или без ведения; соблюдении рекомендаций по диете, режиму физической активности, прекращению табакокурения. На 6-м

месяце повторно заполнялись шкалы MMAS-8 и ШФПТ, HADS и HeartQoL.

Приверженными лечению препаратом считались пациенты, принимающие не менее 80% предписанных доз в течение всего периода наблюдения. Приверженность приему каждого препарата, относящегося к группам бета-блокаторов, статинов, антигипертензивных и антитромботических средств, учитывалась отдельно, так как на момент выписки из стационара они были назначены почти всем пациентам. Единичные исключения в назначениях (не более 3 случаев по каждой из перечисленных лекарственных групп) были связаны с наличием в анамнезе у больного нежелательных побочных эффектов. Препараты, рекомендованные для приема малому числу пациентов (противодиабетические, мочегонные и др.), были учтены в оценке общего уровня медикаментозного комплаенса.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Базы данных были сформированы в виде электронных таблиц в программе Excel. Расчеты проводились с использованием встроенного в программу Excel пакета анализа и программы для статистической обработки данных STATISTICA 10.

Количественно выборочные данные оценивались по средним значениям с использованием t-критерия Стьюдента для случаев с равными и неравными отклонениями. Для сравнения экспериментальных и ожидаемых распределений использовался критерий χ^2 для четырехпольных таблиц, дополнявшийся при малом числе наблюдений критерием углового преобразования или точным методом Фишера. При достижении уровня значимости $p < 0,05$ отличия считались достоверными.

Взаимосвязи между переменными определялись путем построения и оценки матриц множественной корреляции и проведения последующего факторного анализа методом главных компонент с вычислением факторных нагрузок. Достоверными считались коэффициенты корреляции при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большая часть исследованной группы прошла все этапы наблюдения. На 3-й, 6-й и 12-й месяц на связь вышли соответственно 92, 84 и 89 пациентов. По различным причинам на разных сроках выбыло из исследования 7 человек.

Изменения приверженности лечению и структура некомплаенса

В период госпитализации у 8 пациентов из 96 отмечены единичные пропуски в приеме препаратов «по забывчивости», то есть соблюдение врачебных рекомендаций по приему препаратов в стационаре в целом находилось на высоком уровне, что создает определенное противоречие с входящей оценкой амбулаторной приверженности медикаментозному лечению по шкале MMAS-8, где имеет место преобладание доли некомплаентных, набравших менее 7 баллов, пациентов над комплаентными (68/28, $\chi^2 = 8,71$, $p = 0,003$). Спустя 6 месяцев после выписки из стационара также наблюдается похожее отношение (49/35), не достигающее, однако, уровня статистической значимости. Близкие результаты показала и оценка общего уровня амбулаторной комплаентности по ШФПТ до и через 6 месяцев после госпитализации. Очевидно, при поступлении в стационар произошла выраженная трансформация в сторону приверженности ранее некомплаентных пациентов, а после выписки наблюдались обратные изменения.

Результаты анкетирования на амбулаторных этапах наблюдения подтверждают это предположение: пациенты прекращали исполнять рекомендации по приему препаратов. Прекращение приема всех или части лекарственных средств, как правило, происходило одновременно. Последовательные с течением времени отказы от приема нескольких препаратов практически не наблюдались, а возвраты к приему медикаментов в рекомендованных дозах отмечались только под воздействием дополнительных факторов — ухудшения состояния, визита к врачу, повторной госпитализации.

По названным причинам все пациенты, однажды отказавшиеся от приема хотя бы одного препарата, в дальнейшем анализе учитывались как некомплаентные, а за момент перехода от приверженности к неприверженности принимались сроки прекращения приема первого препарата.

Согласно указанным критериям, по истечении года всего было выявлено 67 пациентов, отказавшихся на каком-то этапе от исполнения рекомендаций. Из них полностью прием препаратов прекратили 13 человек, от приема части лекарственных средств отказалось значительно больше — 54 человека ($\chi^2 = 13,24$, $p = 0,0003$), что сопровождалось у этих пациентов продолжением приема остальных препаратов в предписанных дозах.

Статистический анализ частотного распределения случаев отказов по группам препаратов

не выявил предпочтений. К моменту окончания исследования приверженность приему антиромботических средств сохраняли 52 пациента, статинов — 56, бета-блокаторов — 61, сартанов или ингибиторов АПФ — 64 пациента. При этом в течение всего периода наблюдения отмечался значительный уровень приверженности пациентов избранной однажды стратегии приема или отказа от приема отдельных препаратов, о чем свидетельствуют высокие уровни автокорреляции между этими показателями в последовательных срезах наблюдения (табл. 2).

Частотное распределение случаев отказов от препаратов по времени достоверно отличается с ожидаемым геометрическим распределением за счет наличия максимума в течение первого месяца после выписки из стационара, включающего почти половину от их общего числа, тогда как оставшиеся случаи распределены равномернее на длительном промежутке времени (рис. 1).

Среди приверженных лечению всем препаратам, то есть принимающих более 80% предписанных доз, некоторые пациенты самостоятельно варьировали режим их приема. Динамика приверженности лечению таких пациентов не отличалась от общей динамики в группе. Их численность была максимальна в первые месяцы наблюдения ($n=19$) и сократилась до 10 и 4 человек соответственно на втором и третьем срезе амбулаторного наблюдения, главным образом, за счет прекращения приема тех или иных медикаментов и перехода в группу некомплаентных.

Сравнение динамических изменений медикаментозного комплаенса с динамикой привер-

женности мероприятиям по коррекции образа жизни выявило определенное сходство. Количество пациентов, придерживающихся диетических рекомендаций и рекомендованного режима физической активности во всех периодах амбулаторного наблюдения, варьирует незначительно со средним или высоким уровнем автокорреляции и составляет чуть более половины от числа наблюдаемых пациентов, в последнем срезе — соответственно 47 и 48 человек. Число лиц, ограничивших или прекративших табакокурение, составило 13 человек — 50% числа ранее куривших. С медикаментозным комплаенсом у перечисленных показателей прослеживаются слабые монотонные корреляционные взаимосвязи: коэффициенты корреляции во всех срезах наблюдения находятся в диапазоне от 0,22 до 0,35 ($p < 0,05$).

Таблица 2

Устойчивость состояния приверженности/неприверженности приему препаратов

Отказ от приема или продолжение приема	Коэффициенты автокорреляции	
	между 3-м и 6-м месяцем	между 6-м и 12-м месяцем
Антитромботических средств	$r=0,72$	$r=0,47$
Антигипертензивных средств	$r=0,78$	$r=0,71$
Бета-блокаторов	$r=0,86$	$r=0,70$
Статинов	$r=0,62$	$r=0,69$

Примечание: r — коэффициент корреляции Гилфорда, значения r достоверны при $p < 0,05$.



Рис. 1. Сроки прекращения приема лекарственных средств после выписки из стационара. * $\chi^2=14,76$ в сравнении с ожидаемым распределением; $p < 0,001$

Факторы, влияющие на приверженность лечению

Проведенный корреляционный и факторный анализ названных пациентами причин отказа от приема препаратов после выписки из стационара показал сильные взаимосвязи всех пунктов опросника ШФПТ, объединенных в единственный фактор, главными компонентами которого явились пункты «большое количество назначаемых лекарственных средств», «необходимость постоянного приема» и «хорошее самочувствие», обладающие наибольшей факторной нагрузкой, превышающей 0,8.

Полученные данные хорошо согласуются со статистическим анализом результатов ШФПТ при поступлении в стационар, где был выявлен аналогичный единственный фактор с близкой по значению факторной нагрузкой главной компоненты «большое количество назначаемых лекарственных средств», составившей 0,8, однако с более низкой факторной нагрузкой компоненты «хорошее самочувствие» — 0,55.

Из факторов, образующих приверженностью приему препаратов положительные связи, следует назвать диспансерное наблюдение у кардиолога, использование лекарственного органайзера, а также ведение дневника артериального давления, самоконтроль уровня гликемии и липидограммы, прямо коррелирующие с приемом соответствующей группы препаратов и с общим медикаментозным комплаенсом (табл. 3).

После выписки из стационара на диспансерный учет у кардиолога встал 61% пациентов. Инициация навыков использования лекарственного органайзера и регулярного контроля показателей течения заболевания происходила в первые недели после выписки из стационара преимущественно среди пациентов, находящихся на диспансерном учете у кардиолога. К 3-му месяцу наблюдения от 36 до 41% пациентов сформировали по крайней мере один из перечисленных навыков, за исключением уровня гликемии, которую

контролировали 68% больных сахарным диабетом. В ходе дальнейшего наблюдения приведенные значения достоверно не изменялись, хотя и имели определенную тенденцию к снижению.

Взаимосвязи приверженности лечению со связанным со здоровьем качеством жизни, психоэмоциональным статусом и клиническим течением заболевания

Оценка входящих показателей качества жизни по шкале HeartQoL и уровней тревоги и депрессии по шкале HADS не выявила отличий в группах приверженных и неприверженных приему препаратов пациентов. Значения средних уровней показателей эмоционального и физического здоровья и суммарного показателя HeartQoL в обеих группах непосредственно перед госпитализацией были низкими: не превышали 2,0 баллов. Средние уровни тревоги и депрессии по шкале HADS находились в пределах нормальных значений. Лица со счетом по подшкалам HADS более 10 баллов, то есть с клинически значимыми уровнями тревоги (n=17) и депрессии (n=4), были распределены среди приверженных и неприверженных лечению пациентов равномерно.

Сравнение результатов опросника HeartQoL, спустя 6 месяцев после выписки из стационара, у приверженных (n=35) и неприверженных (n=49) лечению пациентов по шкале MMAS-8 выявило значимо более низкий уровень показателей связанного со здоровьем качества жизни у некомплаентных пациентов (табл. 4).

Худшие показатели качества жизни у пациентов, неприверженных приему препаратов, были обусловлены, главным образом, достоверными отличиями по 6 пунктам из 10 подшкалы физического здоровья, характеризующим переносимость физической нагрузки. К ним относились пункты «ходить по ровной поверхности в помещении», «работать с пылесосом или носить продукты из магазина», «взойти на холм или под-

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи медикаментозного комплаенса с условиями проведения лечения на амбулаторном этапе

Приверженность приему препаратов	Диспансерный учет у кардиолога	Использование лекарственного органайзера	Ведение дневника АД	Контроль липидограммы	Контроль уровня гликемии
Антитромботических	r=0,34	r=0,59	–	–	–
Антигипертензивных	r=0,64	r=0,51	r=0,42	–	–
Бета-блокаторов	r=0,51	r=0,34	r=0,34	–	–
Статинов	r=0,45	r=0,44	–	r=0,44	–
Противодиабетических	r=0,36	–	–	–	r=0,39
Всех групп	r=0,40	r=0,39	r=0,41	r=0,34	–

Примечание: r — коэффициент корреляции Гилфорда; значения r достоверны при $p < 0,05$.

няться на лестничный пролет без остановки», «пройти 100 м в быстром темпе», «физические ограничения», «ощущение усталости, утомления, отсутствия энергии».

Отличия в подшкале эмоционального здоровья менее значимы и представляют собой отчетливую тенденцию, связанную с достоверно ($p < 0,05$) более низким счетом у неприверженных лечению пациентов по одному пункту — «невозможность реализовать свои планы». По остальным трем пунктам названной подшкалы: чувству тревоги, подавленности, невозможности расслабиться и снять напряжение — статистически значимой разницы нет. Полученный результат хорошо согласуется с оценкой уровней тревоги и депрессии по шкале HADS спустя 6 месяцев после выписки из стационара у приверженных и неприверженных приему препаратов пациентов, где между ними статистически значимых отличий не было обнаружено.

Изучение особенностей клинического течения заболевания, количества коронарных событий, осложнений и госпитализаций по периодам амбулаторного мониторинга не показало статистической разницы ввиду малого количества событий, однако суммарные данные на момент окончания наблюдения достоверно свидетельствуют о большей выраженности ангинозных болей и большем количестве госпитализаций среди пациентов, неприверженных приему препаратов (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Суммируя полученные результаты, можно высказать обоснованное предположение, что большинство пациентов, за исключением ма-

лой группы отказавшихся от исполнения всех рекомендаций, после выписки из стационара потенциально способны продолжить лечение на амбулаторном этапе. Об этом косвенно свидетельствует высокий уровень приверженности терапии, наблюдавшийся в стационаре и, очевидно, не связанный с психоэмоциональной реакцией пациента на свое заболевание и на госпитализацию, о чем говорит отсутствие повышения уровней тревожности и депрессии в большей части наблюдений.

По данным опроса, пациенты были хорошо осведомлены о применяемых подходах к лечению своего заболевания. Отсутствие информированности иногда ощущалось при возникновении «нештатных ситуаций» (пропуск приема по забывчивости, отсутствие препарата в аптеке), что приводило к самостоятельному неадекватному изменению доз в последующие дни, но не к отказу от лечения.

В большей степени, по нашему мнению, к снижению приверженности лечению после выписки из стационара может предрасполагать одномоментный перенос ответственности за соблюдение режима приема медикаментов, за контроль показателей, а также за исполнение немедикаментозных рекомендаций по коррекции образа жизни с медицинского персонала на самого пациента. Смягчению сложившейся ситуации у пациентов, своевременно вставших на диспансерный учет, вероятно, способствует разделение этой ответственности с врачом, что вкуче с оптимизацией процесса амбулаторного лечения (использованием лекарственных органайзеров, ведением дневников самоконтроля и коррекцией образа жизни) положительно коррелирует с приверженностью приему препаратов.

Таблица 4

Сравнение показателей связанного со здоровьем качества жизни и течения ишемической болезни сердца среди приверженных и неприверженных медикаментозному лечению пациентов

Опросник HQoL. Качество жизни, связанное со здоровьем	Приверженные лечению (n=35) M±σ	Неприверженные лечению (n=49) M±σ
Суммарный счет	2,24±0,60**	1,83±0,77
Подшкала физического здоровья	2,17±0,64**	1,71±0,85
Подшкала эмоционального здоровья	2,41±0,69	2,12±0,78
Число больных с типичными ангинозными приступами на момент окончания наблюдения, требующими приема нитратов	2 (9,1%)	25 (37,3%)^^
Количество экстренных госпитализаций, связанных с кардиальной патологией за весь период наблюдения, в том числе в связи с повторным развитием острого коронарного синдрома	4 (18,2%) 1 (4,5%)	28 (41,8%)^ 9 (13,4%)

** $p < 0,01$; t-критерий Стьюдента.

^ $p < 0,05$.

^^ $p < 0,01$; критерий ϕ углового преобразования Фишера.

Другой, не менее важной причиной, способствующей возникновению нарушений режима приема препаратов, является вынужденная полипрагмазия. Несмотря на информированность о роли в лечении каждого из назначенных медикаментов, пациенты при хорошем общем самочувствии оказываются неготовыми взять на себя ответственность по приему большого количества лекарственных форм в течение неопределенно длительного промежутка времени. Осознание этой необходимости представляет собой серьезное внутреннее препятствие, преодолению которого, по всей видимости, может способствовать мотивирующая поддержка со стороны врача при образовании терапевтического альянса.

В нашем исследовании подобные отношения пациента и врача, к сожалению, практически не прослеживались, также в единичных случаях применялся перевод пациента на прием сложносоставных препаратов, что не позволило провести статистическую оценку их влияния на приверженность лечению.

Таким образом, в первые недели и месяцы после выписки из стационара у большинства пациентов произошли структурные изменения приверженности лечению со становлением неблагоприятной модели некомплаентного поведения, в основе которой находился отказ от исполнения части полученных рекомендаций при сохранении приверженности к соблюдению других — феномен парциального комплаенса. В дальнейшем сформировавшаяся модель поведения продемонстрировала свою устойчивость, о чем свидетельствуют высокие уровни автокорреляции приверженности приему в последовательных срезах наблюдения по изученным группам препаратов.

Несоблюдение врачебных предписаний, пусть даже частичное, в течение длительного периода оказывается достоверно ассоциированным с худшим течением хронической ИБС, тяжестью симптомов, большей частотой госпитализаций и снижением связанного со здоровьем качества жизни, однако не обнаруживает связи с уровнем тревожности и депрессии.

ВЫВОДЫ

1. Количество приверженных приему всех рекомендованных препаратов пациентов уменьшается наполовину в месячный срок после завершения госпитализации и затем продолжает плавно снижаться, возвращаясь к догоспитальным уровням ко второму полугодью наблюдения.

2. Длительная полипрагмазия является основным, негативно влияющим на привержен-

ность приему препаратов фактором, обуславливающим развитие у большинства пациентов устойчивого парциального комплаенса, то есть соблюдения рекомендованного режима приема только части назначенных лекарственных средств.

3. Диспансерное врачебное наблюдение, использование лекарственных органайзеров, ведение дневников артериального давления, контроль показателей липидограммы и уровня гликемии (пациентами с сахарным диабетом), а также соблюдение немедикаментозных рекомендаций по коррекции образа жизни относятся к факторам, обнаруживающим устойчивые положительные взаимосвязи с приверженностью медикаментозному лечению.

4. Несоблюдение режима приема лекарственных препаратов на амбулаторном этапе ассоциируется с большей тяжестью клинических проявлений хронической ИБС у коморбидных пациентов, увеличением количества экстренных госпитализаций и снижением качества жизни пациентов преимущественно за счет ухудшения показателей физического здоровья.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Агарков Д.И., Волобуев А.В. Значение достижения комплаентности в оценке эффективности лечения больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. Научное обозрение. Педагогические науки. 2019; 5-4: 7–10.
- Айдарбекова Д.Н., Шалхарова Ж.Н. Изучение клинико-метаболических показателей в зависимости от уровней комплаентности у больных с метаболическим синдромом. Фармация Казахстана. 2017; 12: 41–5.
- Василенко В.С., Курникова Е.А., Гостимский В.А. и др. Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО- α у мужчин среднего возраста со стентированными коронарными артериями после повторной реваскуляризации миокарда. Педиатр. 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50.
- Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8(4): 56–64. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64.
- Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4(1): 56–63.
- Исаков В.А., Холкина А.А., Зинкевич Е.Р. Новый опросник «Шкала факторов приверженности терапии». Врач. 2020; 31(3): 46–50. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-10>.
- Исаков В.А., Холкина А.А., Тимофеев Е.В. Приверженность лечению коморбидных пациентов терапевтического профиля. Дневник казанской медицинской школы. 2022; 1: 13–20.
- Красильников И.А., Орел В.И., Кузнецова Е.Ю. и др. Общественное здоровье и здравоохранение. СПб.: Петрополис; 2000.
- Налётова О.С., Налётова Е.Н., Алесинский М.М. и др. Психосоциальный профиль и комплаентность больных сердечно-сосудистой патологией. Дальневосточный медицинский журнал. 2021; 2: 31–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-3-31-35>.
- Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Долгосрочная приверженность медикаментозной терапии у больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в сравнении с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапия. 2019; 5(1): 54–9. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.1.54-59>.
- Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Драпкина О.М. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра Регата). 2020; 60(10): 66–72. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1264>.
- Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Соколова О.Ю., Выгодин В.А. Новый европейский опросник HeartQoL для оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2016; 56(8): 66–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.8.66-72>.
- Соколова Н.Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 12(1): 25–30. DOI: 10.17116/kardio20191201125.
- Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А. и др. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(6): 852–7. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6>.
- Холкина А.А., Соусова Я.В., Гончар Н.О. Комплаинс пациентов с метаболическим синдромом. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 38–46.
- Aggarwal M., Ornish D., Josephson R. et al. Closing gaps in lifestyle adherence for secondary prevention of coronary heart disease The American Journal of Cardiology. 2021; 145: 1–11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.01.005.
- Al-Arkee S., Mason J., Lane D.A. et al. Mobile Apps to Improve Medication Adherence in Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. J Med Internet Res. 2021; 23(5): e24190. DOI: 10.2196/24190.
- Bailey R. English J., Knee C., Keller A. Treatment Adherence in Integrative Medicine — Part One: Review of Literature. Integrative Medicine: A Clinician’s Journal. 2021; 20(3): 48–60.
- Denicolò S., Perco P., Thöni S., Mayer G. Non-adherence to antidiabetic and cardiovascular drugs in type 2 diabetes mellitus and its association with renal and cardiovascular outcomes: A narrative review. J Diabetes Complications. 2021; 35(7): 107931. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107931.
- Gebreyohannes E.A., Salter S., Chalmers L. et al. Non-adherence to Thromboprophylaxis Guidelines in Atrial Fibrillation: A Narrative Review of the Extent of and Factors in Guideline Non-adherence. Am J Cardiovasc Drugs. 2021; 21(4): 419–33. DOI: 10.1007/s40256-020-00457-3.
- Groenland E.H., van Kleef M.E.A.M., Bots M.L. et al. Plasma Trough Concentrations of Antihypertensive Drugs for the Assessment of Treatment Adherence: A Meta-Analysis. Hypertension. 2021; 77(1): 85–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16061.
- Morabet N.E., Uitvlugt E.B., van den Bemt B.J.F. et al. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospi-

- tal Readmissions: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018; 66(3): 602–8. DOI: 10.1111/jgs.15244.
23. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure for hypertension control. *Journal of clinical hypertension.* 2008; 10: 348–54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
 24. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al. (for the HeartQoL Project Investigators). The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(1): 90–7. DOI: 0.1177/2047487312450544.
 25. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al. (for the HeartQoL Project Investigators). The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(1): 98–106. DOI: 10.1177/2047487312450545.
 26. Thompson-Moore N., Liebl M.G. Health care system vulnerabilities: Understanding the root causes of patient harm. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2012; 69: 431–6. DOI: 10.2146/ajhp110299.
 27. Tsioufis K., Vázquez C.J.M., Sykara G. et al. Real-world Evidence for Adherence and Persistence with Atorvastatin Therapy. *Cardiol Ther.* 2021; 10(2): 445–64. DOI: 10.1007/s40119-021-00240-8.
 28. Zeymer U., Becher A., Jennings E. et al. Systematic review of the clinical impact of dual antiplatelet therapy discontinuation after acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017; 6(6): 522–31. DOI: 10.1177/2048872616648467.
 29. Zigmond A.S. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica.* 1983; 67(6): 361–70.
 30. Zongo A., Simpson S., Johnson J.A., Eurich D.T. Change in Trajectories of Adherence to Lipid-Lowering Drugs Following Non-Fatal Acute Coronary Syndrome or Stroke. *Journal of the American Heart Association.* 2019; 8(23): e013857. DOI: 10.1161/JAHA.119.013857.
- ## REFERENCES
1. Agarkov D.I., Volobuev A.V. Znachenie dostizheniya komplaentnosti v otsenke ehffektivnosti lecheniya bol'nykh arterial'noj gipertenziej i ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [The importance of achieving compliance in evaluating the effectiveness of treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease of elderly and senile age]. *Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki.* 2019; 5-4: 7–10. (in Russian).
 2. Ajdarbekova D.N., Shalkharova Zh.N. Izuchenie kliniko-metabolicheskikh pokazatelej v zavisimosti ot urovnej komplaentnosti u bol'nykh s metabolicheskim sindromom. [The study of clinical and metabolic parameters depending on the levels of compliance in patients with metabolic syndrome]. *Farmatsiya Kazakhstana.* 2017; 12: 41–5. (in Russian).
 3. Vasilenko V.S., Kurnikova E.A., Gostimskij V.A. i dr. Urovni IL-4, IL-8 i FNO- α u muzhchin srednego vozrasta so stentirovannymi koronarnymi arteriyami posle povtornoj revaskulyarizacii miokarda. [Levels of IL-4, IL-8 and TNF- α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization]. *Pediatr.* 2021; 12(3): 43–50. DOI: 10.17816/PED12343-50. (in Russian).
 4. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. Rol' priverzhennosti lecheniyu v klinicheskom techenii postinfarktogo perioda (po dannym registra ostrogo infarkta miokarda). [The role of adherence to treatment in the clinical course of the post-infarction period (according to the registry of acute myocardial infarction)]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyx zabolevanij.* 2019; 8(4): 56–64. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64. (in Russian).
 5. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaya zaboлеваemost' — odna iz vazhnejshih problem zdavoohraneniya. [Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems]. *Medicina i organizaciya zdavoohraneniya.* 2019; 4(1): 56–63. (in Russian).
 6. Isakov V.A., Kholkina A.A., Zinkevich E.R. Novyj oprosnik «Shkala faktorov priverzhennosti terapii». [New questionnaire “Scale of factors of adherence to therapy”]. *Vrach.* 2020; 31(3): 46–50. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-10>. (in Russian).
 7. Isakov V.A., Kholkina A.A., Timofeev E.V. Priverzhennost' lecheniyu komorbidnykh patsientov terapevticheskogo profilya. [Adherence to the treatment of comorbid patients of a therapeutic profile]. *Dnevnik kazanskoj meditsinskoj shkoly.* 2022; 1: 13–20. (in Russian).
 8. Krasil'nikov I.A., Orel V.I., Kuznecova E. Yu. i dr. Obschestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie [Public health and healthcare]. Sankt-Peterburg: Petropolis; 2000. (in Russian).
 9. Nalyotova O.S., Nalyotova E.N., Alesinskij M.M. i dr. Psikhoehmotsional'nyj profil' i komplaentnost' bol'nykh serdechno-sosudistoj patologiej. [Psychoemotional profile and compliance of patients with cardiovascular pathology]. *Dal'nevostochnyj meditsinskij zhurnal.* 2021; 2: 31–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-3-31-35>. (in Russian).
 10. Pereverzeva K.G., Luk'yanov M.M., Martsevich S.Yu. i dr. Dolgosrochnaya priverzhennost' medikamentoznoj terapii u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa i infarktomiokarda v sravnenii s drugimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. [Long-term adherence to drug therapy in patients with coronary heart disease and myocardial infarction compared with other cardiovascular diseases]. *Terapiya.* 2019; 5(1): 54–9. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.1.54-59>. (in Russian).
 11. Pereverzeva K.G., Yakushin S.S., Luk'yanov M.M., Drapkina O.M. Priverzhennost' lecheniyu patsientov v

- otdalenom periode nablyudeniya posle perenesenogo infarkta miokarda (dannye registra Regata). [Adherence to treatment of patients in the long-term follow-up period after myocardial infarction (data from the “Regatta” register)]. 2020; 60(10): 66–72. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1264>. (in Russian).
12. Pogosova N.V., Bajchorov I.Kh., Sokolova O.Yu., Vygodin V.A. Novyj evropejskij oprosnik HeartQoL dlya otsenki kachestva zhizni bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa. [New European questionnaire HeartQoL to assess the quality of life of patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya*. 2016; 56(8): 66–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.8.66-72>. (in Russian).
 13. Sokolova N.Yu. Priverzhennost' k terapii u patsientov so stabil'noj IBS posle razlichnykh revaskulyariziruyushhikh operatsij. [Adherence to therapy in patients with stable CAD after various revascularization surgeries]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2019; 12(1): 25–30. DOI: 10.17116/kardio20191201125. (in Russian).
 14. Khaisheva L.A., Glova S.E., Suroedov V.A. i dr. Otsenka medikamentoznoj terapii i priverzhennosti k nej u patsientov posle ostrogo koronarnogo sindroma v real'noj klinicheskoy praktike (rezul'taty godovogo nablyudeniya). [Evaluation of drug therapy and adherence to it in patients after acute coronary syndrome in real clinical practice (results of an annual follow-up)]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14(6): 852–7. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6>. (in Russian).
 15. Holkina A.A., Sousova Ya.V., Gonchar N.O. Komplajns patsientov s metabolicheskim sindromom. [Compliance of patients with metabolic syndrome]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik*. 2019; 1(1): 38–46. (in Russian).
 16. Aggarwal M., Ornish D., Josephson R. et al. Closing gaps in lifestyle adherence for secondary prevention of coronary heart disease *The American Journal of Cardiology*. 2021; 145: 1–11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.01.005.
 17. Al-Arkee S., Mason J., Lane D.A. et al. Mobile Apps to Improve Medication Adherence in Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2021; 23(5): e24190. DOI: 10.2196/24190.
 18. Bailey R. English J., Knee C., Keller A. Treatment Adherence in Integrative Medicine — Part One: Review of Literature. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*. 2021; 20(3): 48–60.
 19. Denicolò S., Perco P., Thöni S., Mayer G. Non-adherence to antidiabetic and cardiovascular drugs in type 2 diabetes mellitus and its association with renal and cardiovascular outcomes: A narrative review. *J Diabetes Complications*. 2021; 35(7): 107931. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107931.
 20. Gebreyohannes E.A., Salter S., Chalmers L. et al. Non-adherence to Thromboprophylaxis Guidelines in Atrial Fibrillation: A Narrative Review of the Extent of and Factors in Guideline Non-adherence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021; 21(4): 419–33. DOI: 10.1007/s40256-020-00457-3.
 21. Groenland E.H., van Kleef M.E.A.M., Bots M.L. et al. Plasma Trough Concentrations of Antihypertensive Drugs for the Assessment of Treatment Adherence: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021; 77(1): 85–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16061.
 22. Morabet N.E., Uitvlugt E.B., van den Bemt B.J.F. et al. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2018; 66(3): 602–8. DOI: 10.1111/jgs.15244.
 23. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure for hypertension control. *Journal of clinical hypertension*. 2008; 10: 348–54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
 24. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al. (for the HeartQoL Project Investigators). The HeartQoL: Part I. Development of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21(1): 90–7. DOI: 0.1177/2047487312450544.
 25. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al. (for the HeartQoL Project Investigators). The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21(1): 98–106. DOI: 10.1177/2047487312450545.
 26. Thompson-Moore N., Liebl M.G. Health care system vulnerabilities: Understanding the root causes of patient harm. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2012; 69: 431–6. DOI: 10.2146/ajhp110299.
 27. Tsioufis K., Vázquez C.J.M., Sykara G. et al. Real-world Evidence for Adherence and Persistence with Atorvastatin Therapy. *Cardiol Ther*. 2021; 10(2): 445–64. DOI: 10.1007/s40119-021-00240-8.
 28. Zeymer U., Becher A., Jennings E. et al. Systematic review of the clinical impact of dual antiplatelet therapy discontinuation after acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017; 6(6): 522–31. DOI: 10.1177/2048872616648467.
 29. Zigmund A.S. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1983; 67(6): 361–70.
 30. Zongo A., Simpson S., Johnson J.A., Eurich D.T. Change in Trajectories of Adherence to Lipid-Lowering Drugs Following Non-Fatal Acute Coronary Syndrome or Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8(23): e013857. DOI: 10.1161/JAHA.119.013857.