

Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра)

Гусейнова Э. Т., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Определение приверженности к медикаментозной терапии и частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) через год наблюдения в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра.

Материал и методы. Проведен анализ СССР в рамках проспективного наблюдательного исследования COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry). В исследование включены 72 пациента с ХСН, верифицированной согласно клиническим рекомендациям. Пациенты были разделены на 2 группы: приверженные к лечению и неприверженные. Оценка общей приверженности к медикаментозной терапии и приверженности к конкретным препаратам проводилась с помощью оригинального опросника "Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии". Исследование включало 2 визита: включение в исследование и визит через 1 год наблюдения. Через год наблюдения был выполнен сравнительный анализ двух групп по достижению первичной комбинированной конечной точки (ПККТ): смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, декомпенсация ХСН с госпитализацией и без госпитализации.

Результаты. Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ выживаемости через год показал, что среднее время наступления ПККТ составило 10,2 (95% доверительный интервал: 9,5-10,8) мес. Выявлена статистически значимая связь между возникновением ПККТ и приверженностью к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента/блокаторам рецепторов ангиотензина ($p=0,001$), неподтвержденная для бета-адреноблокаторов

и антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($p=0,338$ и $p=0,335$, соответственно). Риск возникновения ПККТ был в 3,6 раз выше у неприверженных больных в сравнении с приверженными — отношение рисков 3,6, 95% доверительный интервал 1,5-8,5 ($p=0,003$).

Заключение. Выявлена статистически значимая связь между не приверженностью к лечению и частотой СССР, риск которых возрастает в 3,6 раза у неприверженных больных по сравнению с приверженными пациентами с ХСН.

Ключевые слова: приверженность к лечению, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые события, регистр.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/08-2022

Рецензия получена 01/09-2022

Принята к публикации 26/09-2022



Для цитирования: Гусейнова Э. Т., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Драпкина О. М., Марцевич С. Ю. Приверженность к медикаментозной терапии и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным амбулаторного регистра). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3389. doi:10.15829/1728-8800-2022-3389. EDN RUPAEK

Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry

Guseinova E. T., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To determine the adherence to drug therapy and the prevalence of cardiovascular events (CVEs) in patients with heart failure (HF) after a 1-year follow-up in a specialized cardiology unit of a research center.

Material and methods. CVEs were analyzed within the prospective observational study COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry). The study included

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e.guseinova@mail.ru

[Гусейнова Э. Т.* — аспирант отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0003-3908-5497, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Толпыгина С. Н. — к.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0001-5603-7038, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0002-7717-4362].

72 patients with HF, verified according to clinical guidelines. Patients were divided into 2 groups: adherent and non-adherent to treatment. Overall adherence to therapy and adherence to specific drugs were assessed using the original National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy Adherence Scale. The study included 2 visits: inclusion in the study and a visit after 1-year follow-up. After a 1-year follow-up, a comparative analysis of the two groups was performed to achieve the primary composite endpoint: death, acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, decompensated HF with and without hospitalization.

Results. A Kaplan-Meier analysis of 1-year survival showed that the mean time to onset of primary composite endpoint was 10,2 (95% confidence interval: 9,5-10,8) months. A significant relationship was found between the occurrence of composite endpoint and adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers ($p=0,001$), which was not confirmed for beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists ($p=0,338$ and $p=0,335$, respectively). The risk of composite endpoint was 3,6 times higher in non-adherent patients than in adherent patients (hazard ratio, 3,6; 95% confidence interval, 1,5-8,5 ($p=0,003$)).

Conclusion. A significant relationship was found between non-adherence to treatment and the incidence of CVEs, the risk of which increases by 3,6 times in non-adherent patients compared with adherent patients with HF.

Keywords: compliance, chronic heart failure, cardiovascular events, registry.

Relationships and Activities: none.

Guseinova E. T.* ORCID: 0000-0003-3908-5497, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Voronina V. P. ORCID: 0000-0001-5603-7038, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

*Corresponding author: e.guseinova@mail.ru

Received: 14/08-2022

Revision Received: 01/09-2022

Accepted: 26/09-2022

For citation: Guseinova E. T., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Drapkina O. M., Martsevich S. Yu. Adherence to therapy and the risk of cardiovascular events in patients with heart failure: data from the outpatient registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3389. doi:10.15829/1728-8800-2022-3389. EDN RUPAEK

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, ССС — сердечно-сосудистое(-ые) событие(-я), ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — бета-адреноблокаторы, NYHA — New-York Heart Association, COMPLIANCE — Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Большое количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не привержены к медикаментозной терапии.
- Неприверженность пациентов с ХСН к терапии отрицательно сказывается на сердечно-сосудистых событиях в данной когорте больных.

Что добавляют результаты исследования?

- В рамках регистра показано, что частота сердечно-сосудистых событий возрастает в 3,6 раза у неприверженных к лечению больных по сравнению с приверженными пациентами с ХСН.
- Необходимо разрабатывать клинически доступные методы повышения приверженности к лекарственной терапии.
- Отдельно показана общая приверженность к медикаментозной терапии и приверженность к отдельным препаратам.

Key messages

What is already known about the subject?

- A large number of patients with heart failure (HF) are not adherent to drug therapy.
- Non-compliance of patients with HF negatively affects cardiovascular events in this cohort of patients.

What might this study add?

- Within the registry, the incidence of cardiovascular events increases by 3,6 times in non-adherent patients compared with adherent patients with HF.
- It is necessary to develop methods to improve adherence to drug therapy.
- Separately, general adherence to medical therapy and adherence to individual drugs are shown.

Введение

Сохраняющиеся высокие показатели смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (по данным Фремингемского исследования, исследования ЭПОХА (Эпидемиологическое Обследование больных с ХСН в реальной практике)-Госпиталь-ХСН [1-3] требуют максимальной реализации на практике данных дока-

зательной медицины, отраженных в современных клинических рекомендациях. Одним из барьеров к этому является невысокая приверженность больных к назначенному лечению. В многочисленных крупных исследованиях, таких как BIOSTAT-CHF (The BIOlogical Study of Tailored Treatment in Chronic Heart Failure), HART (Heart Failure Adherence and Retention Trial) [1, 4], изучалось влия-

ние приверженности на исходы заболевания, однако разные протоколы и разные методы оценки приверженности дали неоднозначные результаты. Это диктует необходимость дальнейшего изучения приверженности к препаратам с доказанным влиянием на прогноз ХСН.

В 2019г началось исследование COMPLIANCE (Assessment of adherence to Medical therapy and its influence on long-term outcomes in patients with Chronic heart failure in the outpatient registry; NCT04262583), одной из задач которого была оценка у пациентов с ХСН приверженности к медикаментозной терапии и факторов, влияющих на нее [5]. Сложность вопроса приверженности показала, что необходимы работы по улучшению как общей приверженности к терапии, так и к конкретным лекарственным препаратам.

Цель настоящей работы — определение приверженности к медикаментозной терапии и частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с ХСН через год наблюдения в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра.

Материал и методы

Исследование COMPLIANCE проводилось на базе амбулаторного проспективного регистра ПРОФИЛЬ [6]. Протокол исследования был описан ранее [5]. В исследование включались больные с верифицированной ХСН,

обратившиеся в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра в период с 01.12.2019 по 31.12.2020гг.

Критерии включения:

- ХСН с фракцией выброса (ФВ) <50%,
- повышенный уровень BNP (мозгового натрийуретического пептида) или NT-proBNP (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида) (BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл).

Критерии не включения:

- ФВ ≥50%,
- отсутствие контакта с больным (невозможность связаться с ним),
- отказ от подписания информированного согласия.

Клиническая характеристика тяжести клинической картины ХСН представлена в таблице 1. Согласно протоколу исследования, было запланировано 2 обязательных визита (включение в исследование и 1 год наблюдения), во время которых проводилась оценка общей приверженности к медикаментозной терапии и приверженности к конкретным лекарственным препаратам. Общую приверженность к медикаментозной терапии оценивали с помощью оригинального опросника "Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии" (НОДФ) [7], который был дополнен вопросами по оценке фактической приверженности к конкретным препаратам, рекомендованным пациентам с ХСН. Во время визита включения также проводилась коррекция терапии согласно действующим клиническим рекомендациям [8]. На протяжении года не было запланировано визитов: пациенты при необходимости могли самостоятельно обратиться к лечащему врачу как в специализированном подразделении научно-исследовательского центра, так и в поликлинике по месту жительства.

Пациенты были разделены на 2 группы: приверженные к лечению, которые набрали по Шкале приверженности НОДФ 0 баллов, т.е. полностью соблюдали врачебные назначения (n=34), и неприверженные, набравшие ≥1 балла, т.е. нарушали по каким-либо причинам рекомендации врача (n=38). Через год наблюдения был выполнено сравнение двух групп по достижению компонентов первичной комбинированной конечной точки (ПККТ), которая включала: смерть, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), декомпенсацию ХСН с госпитализацией и без госпитализации. Верификация декомпенсации ХСН без госпитализации проводилась при появлении новых симптомов ХСН, ухудшении функционального класса (ФК) ХСН с необходимостью коррекции терапии, в т.ч. с добавлением диуретика.

Статистический анализ. Статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20 (IBM, США). Сравнительный анализ выполнялся с помощью известных критериев значимости: точный критерий Фишера, Манна-Уитни, χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка выживаемости была проведена с помощью построения кривых Каплана-Мейера. Анализ выживаемости с оценкой связи приверженности к медикаментозному лечению ХСН с риском развития первичных конечных точек был выполнен с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1

Тяжесть и стадия ХСН по NYHA и Василенко-Стражеско, а также их симптомы (n=72)

Симптомы:	n (%)
Одышка	62 (86)
Ортопноэ	30 (42)
Пароксизмальная ночная одышка	35 (49)
Усталость	62 (86)
Утомляемость	65 (90)
Увеличение времени восстановления после нагрузки	58 (81)
Отек лодыжек	52 (72)
Тяжесть ХСН (ФК по NYHA)	
I ФК	6 (8)
II ФК	38 (53)
III ФК	38 (39)
Стадия по Василенко-Стражеско	
1 стадия	5 (7)
2а стадия	50 (69)
2б стадия	17 (24)
ФВ по Симпсону	
ФВ <40%	30 (42)
ФВ 40-49%	48 (67)

Примечание: ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New-York Heart Association.

Таблица 2

Клиническая характеристика приверженных и неприверженных пациентов с ХСН (n=72)

Характеристики	Приверженные пациенты, n=34 (%)	Неприверженные пациенты, n=38 (%)	p
Пол			
Мужчины	25 (74)	26 (68)	0,71
Женщины	9 (26)	12 (32)	0,71
Курение	6 (18)	8 (21)	0,38
АГ	31 (91)	33 (86)	0,56
СД	9 (26)	10 (26)	0,98
ФП	16 (47)	16 (42)	0,67
ОИМ в анамнезе	24 (71)	16 (42)	0,02*
ЧКВ в анамнезе	15 (44)	10 (26)	0,11
АКШ в анамнезе	2 (6)	5 (13)	0,29
Сформированная аневризма ЛЖ	4 (12)	4 (11)	0,86
ХОБЛ	6 (18)	13 (34)	0,16
ЖЭ и НЖЭ (>10000 в сут.)	2 (6)	3 (8)	0,11
Заболевание щитовидной железы, требующее медикаментозной терапии	3 (9)	6 (16)	0,37

Примечание: * — статистически значимое различие. АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

ПККТ в зависимости от общей приверженности пациентов на визите включения

ПККТ	Приверженные, n=34	Неприверженные, n=38
Смерть	2	4
ИМ	-	1
ОНМК	1	1
ХСН без госпитализации	-	4
ХСН с госпитализацией	3	11
Всего:	6	21

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Результаты

Опубликованная ранее клиническая характеристика свидетельствует о высокой коморбидности у включенных в исследование больных с ХСН [9]. В таблице 2 представлены клинические показатели приверженных и неприверженных пациентов с ХСН.

Спустя год наблюдения отклик составил 93%, 5 пациентов отказались от контакта по разным причинам, их данные не вошли в окончательный анализ. В течение года умерло 6 (8%) человек, 2 (3%) перенесли ОНМК, 14 (19%) пациентов были госпитализированы с декомпенсацией ХСН, у одного развился острый коронарный синдром без подъема ST с последующим стентированием коронарных артерий, четверо обращались за амбулаторной помощью в связи с декомпенсацией ХСН с последующей коррекцией терапии. В таблице 3 представлены зарегистрированные компоненты ПККТ у при-

верженных и неприверженных пациентов. В целом, ССС было больше, чем ПККТ, учитывающих только первое событие: 11 пациентов перенесли ≥ 2 ССС за год наблюдения; 11 человек обращались неоднократно с декомпенсацией ХСН, 4 пациента были госпитализированы дважды.

В рамках работы проведен анализ возникновения ПККТ в зависимости от ФВ. С помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса выявлены незначительные (на уровне тенденции, $p=0,09$), различия по уровню выживаемости в группах пациентов с промежуточной и низкой ФВ.

Проведенный анализ выживаемости через год с помощью метода Каплана-Мейера, показал, что среднее время наступления ПККТ составило 10,2 мес. (95% ДИ: 9,5-0,8). С помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса выявлены статистически значимые различия по уровню выживаемости в группах приверженных и неприверженных больных

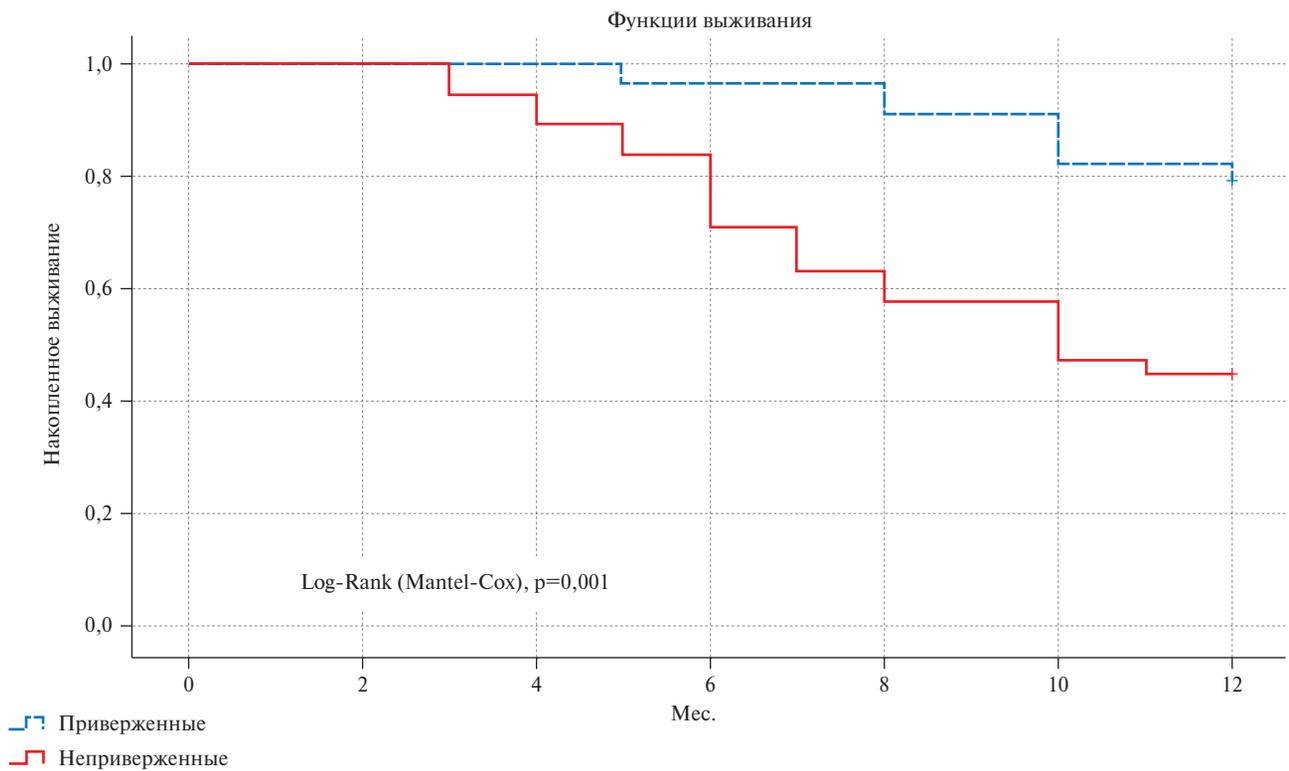


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера для групп приверженных и неприверженных к лечению больных с ХСН.

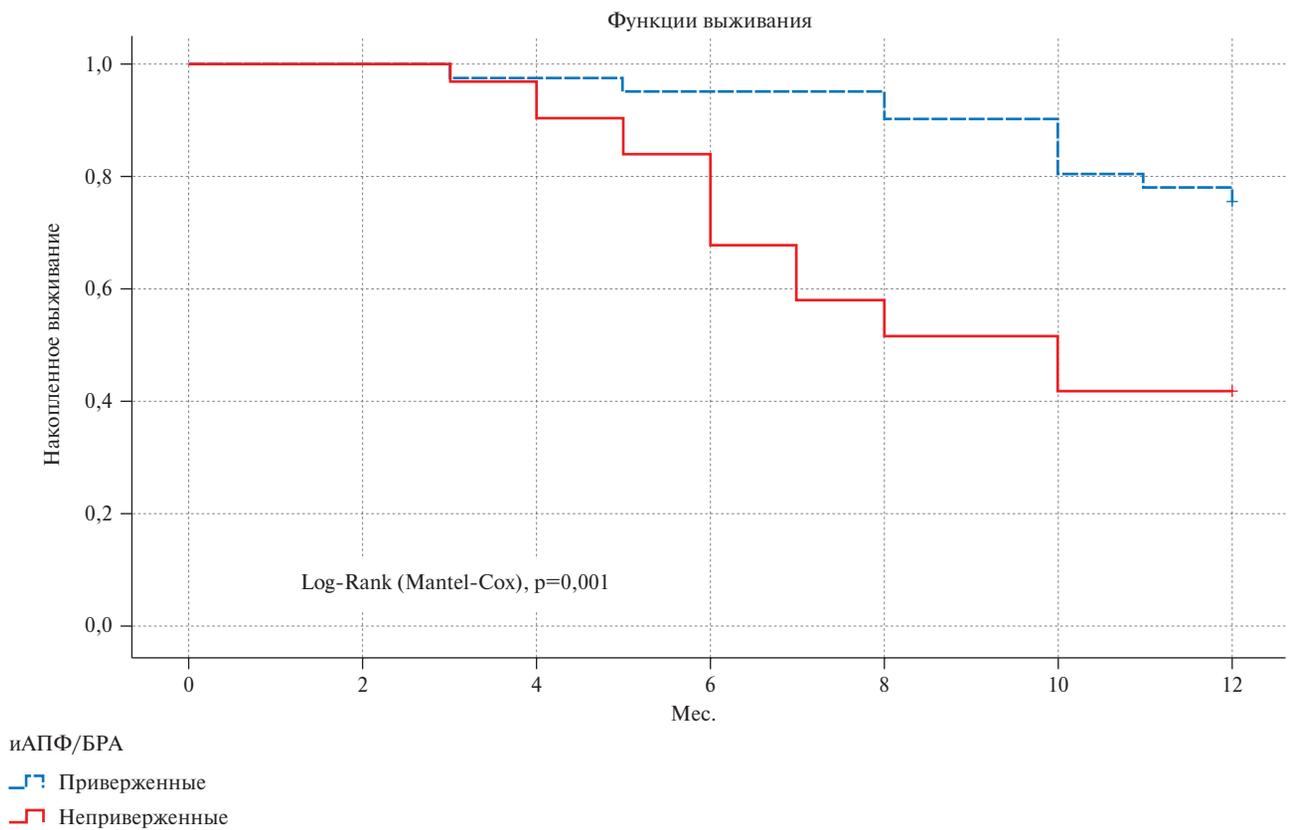


Рис. 2 Сравнительный анализ выживаемости (лог-ранк критерий) в зависимости от приверженности к терапии иАПФ/БРА. Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

($p=0,001$). Средний срок возникновения ПККТ для приверженной группы составил $11,5 \pm 0,3$ мес., для неприверженной — $9,1 \pm 0,5$ мес. (рисунок 1).

Анализ связи между частотой ССС и приемом лекарственных препаратов основных групп (т.е. приверженных и неприверженных пациентов), применяемых при лечении ХСН, выявил статистически значимую ассоциацию только для терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина (иАПФ/БРА) (рисунок 2). Среднее время наступления события для неприверженных терапии иАПФ/БРА пациентов составило 8,8 мес. (95% ДИ: 7,6-9,9), для приверженных — 11,1 мес. (95% ДИ: 10,5-11,8). Статистически значимой связи приверженности к бета-адреноблокаторам (β -АБ) и антагонистам минералокортикоидных рецепторов (АМКР) обнаружено не было ($p=0,338$ и $p=0,335$, соответственно). В регрессионной модели Кокса была продемонстрирована связь увеличения риска возникновения ПККТ с общей неприверженностью к терапии — ОР 3,6, 95% ДИ: 1,5-8,5 ($p=0,003$).

Обсуждение

Вопросы связи приверженности к лечению пациентов с ХСН с риском ССС остаются дискуссионными и до конца не раскрытыми. В систематическом метаанализе, включающем 57 исследований, было продемонстрировано, что приверженность к терапии снижает риск летального исхода среди пациентов с ХСН (отношение шансов, ОШ 0,89, 95% ДИ: 0,81-0,99), а также уменьшает вероятность повторной госпитализации (ОШ 0,79, 95% ДИ: 0,71-0,89) [10]. В исследовании приверженности к терапии, оцениваемой методом PDC (proportion of days covered), т.е. количество дней, покрытых выдачей рецептов, у пациентов с ХСН со сниженной ФВ было выявлено снижение частоты повторных госпитализаций (ОШ: 0,98, 95% ДИ: 0,97-0,99) и смерти (ОШ: 0,96, 95% ДИ: 0,94-0,97) через 1 год. Неприверженность к терапии иАПФ/БРА и β -АБ ассоциировалась с повышенным риском конечной точки — ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,09-1,95 ($p=0,008$) и ОШ 1,48, 95% ДИ: 1,12-1,96 ($p=0,006$), соответственно [11]. Адаптированный опросник Шкала приверженности НОДФ позволяет оценить как общую приверженность к терапии, так и приверженность к конкретным лекарственным препаратам.

В исследовании, проведенном в Саратове, включающем пациентов с ХСН, активное наблюдение ("Школа больных ХСН", индивидуальные занятия по 30 мин, телефонные контакты и др.) не повлияло на риск развития повторного ИМ при сравнении с контрольной группой ($p=0,21$). Однако вероятность летального исхода в группе с активным вмешательством, способствующим улучшению приверженности, к третьему году наблюдения

была значимо меньше ($p=0,04$), чем у больных при стандартном ведении [12]. В проведенном нами исследовании также показана значимая связь между неприверженностью к терапии и увеличением риска ССС. В отличие от исследования саратовских авторов, исследование COMPLIANCE не включало группу вмешательства и было выполнено на базе регистра, что приближает его к реальной клинической практике врача [13].

В рамках исследования BIOSTAT-CHF также проводилась оценка исходов в зависимости от приверженности к медикаментозному лечению. Приверженность оценивалась по содержанию изучаемых препаратов в моче. Неприверженность к терапии иАПФ/БРА и β -АБ ассоциировалось с повышенным риском ПККТ — ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,09-1,95 ($p=0,008$) и ОШ 1,48, 95% ДИ: 1,12-1,96 ($p=0,006$), соответственно. Следует отметить, что в исследовании не было выявлено значимой связи между неприверженностью к АМКР и возникновением конечной точки [4]. Полученные результаты согласуются с данными проведенного ранее исследования и демонстрируют риск возникновения ССС, что, собственно, согласуется с целью работы и безусловно является ее ценностью. Следует подчеркнуть, что в практике врача применение лабораторных методов оценки приверженности невозможно, в то время как в настоящем исследовании использовался опросник, что позволяет врачу на приеме косвенным методом оценить приверженность к лечению.

Ограничения исследования. Исследование COMPLIANCE было выполнено на относительно небольшой группе больных амбулаторного проспективного регистра пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ПРОФИЛЬ). Личный контакт с каждым больным позволил повысить точность получаемых результатов и компенсировать относительно малочисленность обследуемой когорты.

Заключение

Несмотря на усилия системы здравоохранения по улучшению доступности медицинской помощи и ее качества, очевидно недостаточное внимание вопросу приверженности к лечению. Согласно полученным нами данным, выявлена статистически значимая связь между неприверженностью к лечению и частотой ССС, риск которых возрастает в 3,6 раза у неприверженных больных по сравнению с приверженными пациентами с ХСН. Все это указывает на необходимость разработки клинически доступных методов повышения приверженности к лекарственной терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/15604071-2016-8-7-13.
2. Mahmooda SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: A historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
3. Calvin JE, Shanbhag S, Avery E, et al. Adherence to evidence-based guidelines for heart failure in physicians and their patients: lessons from the Heart Failure Adherence Retention Trial (HART). *Congest Heart Fail*. 2012;18(2):73-8. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00263.x.
4. Gupta P, Voors AA, Patel P, et al. Non-adherence to heart failure medications predicts clinical outcomes: assessment in a single spot urine sample by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (results of a prospective multicentre study). *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1182-90. doi:10.1002/ehf.2160.
5. Martsevich SY, Guseynova ET, Kutishenko NP, et al. Evaluating Adherence to Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure: Design and First Results of the COMPLIANCE Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):571-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гусейнова Э. Т., Кутишенко Н. П. и др. Оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: дизайн и первые результаты исследования COMPLIANCE. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):571-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-11.
6. Martsevich SY, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):133-8. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Гайсенко О. В., Трипкош С. Г. и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(2):133-8. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
7. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):576-83. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. и др. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):576-83. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
9. Guseynova ET, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):738-42. (In Russ.) Гусейнова Э. Т., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):738-42. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-10.
10. Ruppap TM, Cooper PS, Mehr DR, et al. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;17;5(6):e002606. doi:10.1161/JAHA.115.002606.
11. Carnicelli AP, Li Z, Greiner MA, Lippmann SJ, et al. Sacubitril/Valsartan Adherence and Postdischarge Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2021 Dec;9(12):876-86. doi:10.1016/j.jchf.2021.06.018.
12. Rebrov AP, Kosheleva NA. Effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications in patients with chronic heart failure (three-year follow up). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(3):275-87. (In Russ.) Ребров А. П., Кошелева Н. А. Влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(3):275-87. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-3-275-287.
13. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2786. doi:10.15829/1728-8800-2021-2786.