

Основные аспекты приверженности лечению пероральными противоопухолевыми препаратами: обзор литературы

Ю.А. Агафонова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>, agafonova@rosmedex.ru

А.В. Снеговой^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

В.В. Омеляновский^{1,4,5}, <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский пер., д. 10/5

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1

⁴ Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3/2

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Не менее 25% противоопухолевых препаратов предназначены для перорального применения, при этом создание и быстрое внедрение пероральных препаратов в клиническую практику постоянно растет. За период с 2006 по 2021 г. одобрено 80 пероральных форм противоопухолевых препаратов. Учитывая, что при равной эффективности и токсичности пациенты предпочитают пероральную терапию внутривенной при возможности такой замены, вопрос приверженности лечению пероральными формами открыт и актуален для изучения. На сегодняшний день приверженность, как основной фактор в достижении лучшего клинического результата, изучена с разных позиций, однако глобально нет структурированных данных, а соответственно, доказательных и конкретизированных рекомендаций при отсутствии приверженности. В обзор включены данные исследований, выполненных за последние 10 лет, изучающих приверженность пациентов при лечении пероральными формами противоопухолевых препаратов. Источниками для обзора послужили базы данных Medline, Embase и Scopus. Анализ литературы показал, что наиболее важными аспектами в области приверженности лечению пероральными противоопухолевыми препаратами являются: уровень приверженности пациентов лечению, факторы, влияющие на несоблюдение приверженности, корреляция приверженности лечению и клинических исходов при злокачественных новообразованиях. Вместе с тем в статье рассмотрено влияние несоблюдения приверженности на систему здравоохранения в целом. Изучены наиболее достоверные и современные данные в исследуемой области для последующего определения мер, направленных на достижение наилучшей практики в организации здравоохранения пациентов со злокачественными новообразованиями. Результаты исследований демонстрируют вариабельность и разнородность данных, отсутствие единых методологических подходов, что препятствует формированию объективных и достоверных выводов о приверженности. Инициация масштабных исследований, принятие единых стандартных процедур и рекомендаций по оценке приверженности позволят принимать рациональные стратегические решения по контролю приверженности лечению.

Ключевые слова: приверженность лечению, комплаенс, комплаентность, противоопухолевые препараты, пероральные препараты, пероральная терапия

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность Финякиной Александре Николаевне за вклад в перевод и адаптацию части терминов на русский язык.

Для цитирования: Агафонова ЮА, Снеговой АВ, Омеляновский ВВ. Основные аспекты приверженности лечению пероральными противоопухолевыми препаратами: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2023;17(22):161–171. <https://doi.org/10.21518/ms2023-422>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key aspects of medication adherence to oral anticancer drugs: A literature review

Julia A. Agafonova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>, agafonova@rosmedex.ru

Anton V. Snegovoy^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Vitaly V. Omelyanovskiy^{1,4,5}, <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 10/5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 109028, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya Str., Moscow, 105425, Russia

⁴ Financial Research Institute; 3/2, Nastasyinskiy Lane, Moscow, 127006, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

At least 25% of the anticancer drugs are intended for oral use, while the creation and rapid introduction of oral drugs into clinical practice is constantly growing. Between 2006 and 2021, 80 oral forms of anticancer drugs were approved. It has been shown that patients prefer oral therapy to intravenous therapy if such a replacement is possible with equal efficacy and toxicity of the drugs. This once again emphasizes that the issue of adherence to treatment with oral forms is open and relevant for study. Currently, adherence, as the main factor in achieving the best clinical outcome, has been studied from different perspectives. However, there are no structured data globally, and, accordingly, evidence-based and specific recommendations in the absence of adherence. The review includes data from studies performed over the past 10 years, studying the adherence of patients to treatment with oral anticancer drugs. The data sources for the review were the Medline, Embase, and Scopus databases. Literature analysis showed that the most important aspects in the field of adherence to treatment with oral anticancer drugs include the level of patient adherence to treatment, factors affecting non-compliance, correlation of treatment adherence and clinical outcomes in malignant neoplasms. At the same time, the article considers the impact of non-compliance on the health care system as a whole. The most reliable and up-to-date data in the study area were examined to subsequently identify measures aimed at achieving the best practice in the organization of healthcare for patients with malignant neoplasms. The research results demonstrate the variability and heterogeneity of data, the lack of unified methodological approaches. In turn, this prevents the formation of objective and reliable conclusions about adherence. To make rational strategic decisions on monitoring adherence to treatment, it is necessary to initiate large-scale studies, adopt uniform standard procedures and recommendations for assessing adherence.

Keywords: treatment adherence, compliance, anticancer drugs, anticancer medications, oral drugs, oral therapy

Acknowledgments. The authors wish to express their deepest gratitude to Aleksandra N. Finyakina for her contribution to the translation and adaptation of part of terms into Russian.

For citation: Agafonova JuA, Snegovoy AV, Omelyanovskiy VV. Key aspects of medication adherence to oral anticancer drugs: a literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):161–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-422>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема приверженности лечению остается актуальной и труднорешаемой. Средний показатель долгосрочной приверженности любому лечению при хронических заболеваниях низкий и не превышает 50%. В то же время врачи склонны оценивать проблему отсутствия приверженности не в полной мере, преувеличивая показатели соблюдения режима, что не позволяет своевременно адаптировать процесс лечения [1, 2]. По определению ВОЗ, приверженность лечению (adherence) – это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям медицинского работника¹ [3]. Приверженность лечению подразумевает совместный подход к принятию решений, в идеале при коллегиальной модели отношений между пациентом и врачом, в отношении выбора лекарств, дозировки и частоты приема. Приверженность не является комплаентностью (комплаенсом) (compliance), которая, в свою очередь, подразумевает пассивную роль пациентов в получении и строгом и обязательном следовании указаниям в отношении лечения, и отличается от показателя непрерывности лечения (persistence), который относится к продолжительности времени от начала до прекращения терапии [4, 5].

¹ World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=A42F312C76B262E3274DC192E5D8DFE7?sequence=1>.

Для пациентов со злокачественными новообразованиями вопрос приверженности лечению наиболее актуален при применении именно пероральных противоопухолевых лекарственных препаратов (ПОЛП). Преимуществами организации проведения терапии ПОЛП считаются уровень независимости пациента, снижение затрат на здравоохранение, возможность меньшего развития побочных эффектов и осложнений – что можно отнести к краткосрочным преимуществам. При этом ответственность за соблюдение режима назначенного лечения переносится на пациента. Данный фактор в ряде случаев становится слабой стороной – неправильное соблюдение режима в последующем отражается на долгосрочных показателях: течении заболевания и его клинических исходах. Таким образом, в перспективе преимущества пероральной терапии становятся не столь однозначными.

Несмотря на существенную значимость приверженности, даже при проведении регистрационных клинических исследований ПОЛП, аспектам приверженности уделяется недостаточно внимания. Данное утверждение нашло подтверждение в работе R. Lasala et al.: авторами был проведен анализ на предмет сообщения о приверженности лечению в ключевых работах и статьях по 30 ПОЛП из 56 клинических исследований. 11 клинических исследований (19,6%) содержали упоминание о приверженности лечению в основном документе или статье, 26 (46,4%) в дополнительном материале и 19 (33,9%) не содержали никаких упоминаний о приверженности. В этом контексте представляется убедительным предложение авторов

о необходимости включения показателей приверженности в документацию о клинической эффективности препаратов в обязательном порядке [6].

В отличие от оценки и контроля приверженности пациента при использовании терапии с иными формами введения препаратов, оценивать и контролировать пероральный прием достаточно сложно. По этой причине важность исследования и обобщения имеющихся данных о приверженности не вызывает сомнений, учитывая тенденцию к непрерывному появлению в практике новых пероральных препаратов, а также расширению показаний к применению пероральных ПОЛП для все большего числа злокачественных новообразований. Сегодня принято считать, что не менее 25% противоопухолевых препаратов предназначены для перорального применения, и в перспективе их доля будет только увеличиваться. Вместе с тем следует подчеркнуть, что глобального и всеобъемлющего перечня имеющихся на данный момент времени противоопухолевых препаратов, включая пероральные ПОЛП, не существует, что может быть связано с наличием разных источников и баз данных в разных странах, включая базы данных регуляторных органов, научных учреждений, национальные формуляры и другие источники, а также количеством быстро обновляющейся информации. Для разрешения данного вопроса P. Pantziarka et al. создали базу данных, где по состоянию на январь 2021 г. общее количество лицензированных противоопухолевых препаратов составило 270, из которых 243 (90%) были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), 168 (62%) одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и 50 (19%) были одобрены для использования в различных странах Европы только в рамках национальных разрешений. Еще девять препаратов (3%) были одобрены в других частях мира, но не одобрены FDA, EMA или национальными агентствами в Европе [7]. Авторы не ставили своей целью получить данные отдельно о пероральных формах, однако по результатам других обзоров, включавших в анализ данные EMA и FDA, было установлено, что в общей сложности с 2006 по 2021 г. одобрено 80 пероральных форм ПОЛП, что не противоречит представлениям о примерной доле в 25% [8, 9].

В РФ наименования лекарственных препаратов, которые охватывают оказание помощи в рамках Программы государственных гарантий², утверждены в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП)³. При анализе перечня за 2021 г. в части утвержденных лекарственных форм препаратов по профилю «онкология» можно отметить, что по данному профилю включено в перечень 174 препарата с разными лекарственными формами, включая пероральные формы приема [10].

В табл. 1 указана доля включенных в Перечень препаратов в зависимости от формы их применения.

Таким образом, почти половина в Перечне препаратов по профилю «онкология» имеет только пероральную форму применения или пероральную и иную форму. Однако, возможно, в ближайшем будущем доля пероральных препаратов превысит иные формы введения, включая внутривенные, учитывая колоссальное развитие в области разработок пероральных форм [9, 11]. Принимая во внимание данную тенденцию, необходимо учитывать также и различные аспекты безопасности применения пероральных ПОЛП. В работе K. Schlichtig выделяются такие ключевые аспекты безопасности при ведении пациента, принимающего пероральные ПОЛП, как обязательные рекомендации перед началом приема и обеспечение полноты информации пациенту, информирование о потенциальных лекарственных взаимодействиях, информирование о возможных побочных эффектах и их профилактике и лечению, аспектах хранения и обращения с препаратом и обязательная оценка и сохранение приверженности лечению [11]. Из чего можно сделать вывод, что вопрос сохранения приверженности – это один из глобальных вопросов безопасности пациента.

Целью статьи являлось обобщение наиболее важных аспектов в области приверженности терапии ПОЛП, анализ и оценка имеющихся наиболее достоверных и современных данных в этой области для определения мер, направленных на достижение наилучшей практики в организации здравоохранения пациентов со злокачественными новообразованиями.

ПРЕДПОЧТЕНИЯ ПАЦИЕНТА: ПЕРОРАЛЬНАЯ ИЛИ ВНУТРИВЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

В зарубежных странах терапия пероральными формами ПОЛП в основном происходит на амбулаторном этапе. Данный фактор, несомненно, положительно влияет на уровень качества жизни пациента, и, учитывая, что пациенты в первую очередь заинтересованы в повышении качества жизни при равной эффективности лечения, число пациентов, выбирающих амбулаторную терапию пероральными ПОЛП, демонстрирует положительную тенденцию [12, 13].

● **Таблица 1.** Доля включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов ЛС, применяющихся по профилю «онкология», в зависимости от формы их применения

● **Table 1.** The share of drugs included in the Vital and Essential Drugs List (VED list) that are used in the field of oncology, depending on the form of their use

Только пероральная лекарственная форма (таблетки/капсулы)	Пероральная форма или иная лекарственная форма введения	Только иная форма введения (лиофилизат/порошок/раствор/концентрат и др.)
66 (38%)	13 (7%)	95 (55%)
79 (45%)		95 (55%)
174 (100%)		

² Постановление Правительства РФ от 28.12.2021 №2505 (ред. от 14.04.2022) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов».

³ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 30.03.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

По вопросу предпочтения пациентов в обеих позициях выбора существуют аргументы, представленные в следующих исследованиях. В многоцентровом исследовании [14] с включением 412 пациентов (пациенты с диагнозом «злокачественное новообразование легких» ($n = 161$), с диагнозом «злокачественное новообразование молочной железы» ($n = 251$)) авторы поставили цель изучить предпочтения пациентов в отношении пероральной и внутривенной химиотерапии в 64 клиниках. Пациентов анкетировали путем заполнения опросника из 16 пунктов, который они заполняли самостоятельно. Большинство (77,7%) отдали предпочтение пероральной терапии. 70,4% пациентов ответили, что пероральные лекарства меньше влияют на их повседневную жизнь ($p = 0,038$), что, несомненно, являлось основополагающим фактором окончательного выбора. Схожие факторы наиболее часто становятся причиной предпочтения пероральной терапии в когортах молодых пациентов, что связано с их лучшим функциональным и физиологическим статусом, отсутствием коморбидности и стремлением к большей независимости и индивидуальности в своей повседневной деятельности. Однако и в когортах пожилых пациентов с коморбидностью пациенты предпочитают пероральную терапию. Так, в рандомизированном исследовании IV фазы в группе пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого и медианой возраста 80 лет (72–89 лет) 44 пациента (71%) отдали предпочтение пероральному приему винорелбина ($p = 0,001$) [15].

В противоположность приведенным исследованиям по результатам проспективного многоцентрового исследования с включением пациенток с рецидивами рака яичников большинство (85,7%) предпочли внутривенную терапию. При этом средний возраст пациенток составил 71 год (от 65 до 87 лет), что не согласуется с результатами предпочтения терапии в когортах пожилых пациентов и также поставило вопросы перед авторами исследования. Такие результаты авторы связывают с особенностями клинических характеристик пациенток, включенных в исследование. Большинство пациенток уже проходили лечение ранее – 56,3% пациенток включены в исследование после второго или третьего рецидива заболевания, 32% имели четыре или более рецидива в анамнезе. Авторы трактуют предпочтение в пользу внутривенной терапии за счет предшествующего опыта лечения, в т. ч. субъективных ожиданий пациенток о предполагаемой токсичности и большей безопасности лечения в условиях стационара [16].

В этом контексте представляется наиболее убедительной обзорная статья D. Eek, в которую были включены 13 исследований по оценке предпочтения пациентов в пользу пероральной или внутривенной противоопухолевой терапии. В 11 включенных в обзор исследованиях (84,6%) сообщалось, что пациенты предпочитали пероральное лечение внутривенному. И только в двух исследованиях (15,4%) пациенты отдали предпочтение лечению внутривенными формами противоопухолевых препаратов [12].

Однако стоит также отметить существование определенной предвзятости в дизайне исследований, в связи

с которой предпочтение пероральных форм ПОЛП может превалировать, на что в своей статье обращает внимание R. Chekerov. В случаях, когда исследователи предлагали пациенту возможные варианты терапии и сравнивали при этом внутривенную форму препарата, как вариант «стандартной» терапии, с пероральной формой, представленной в качестве инновационного или нового варианта лечения, пациенты были склонны предпочитать «инновационный» пероральный препарат [16]. Таким образом, еще раз подчеркивается принцип необходимости коллегиальности в принятии решений для достижения максимальной эффективности, в т. ч. и приверженности лечению. При этом соблюдение максимальной объективности при донесении информации остается немаловажным фактором в принятии окончательного решения.

УРОВЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Принято полагать, что пациент считается приверженным лечению пероральными ПОЛП при приеме от 80% запланированного назначенного лечения [17]. Данный уровень используется также во многих методах оценки приверженности, в частности системе мониторинга приема лекарственных средств (Medication Events Monitoring System, MEMS), где порог устанавливается на уровне 80% с диапазоном 67–95% [18]. Наряду с этим, при приеме пероральных ПОЛП уровень приверженности лечению в ряде исследований вариателен и требует дополнительного рассмотрения.

Авторами систематического обзора [19] с целью оценки вариативности частоты приверженности лечению при приеме капецитабина при различных злокачественных новообразованиях и факторов, влияющих на нее, был проведен обзор девяти статей. В ходе анализа установлено, что уровень приверженности лечению варьировал от 51,2 до 100% в зависимости от дизайна исследования, порога приверженности и метода валидации, а также продолжительности периода наблюдения. Авторы данного анализа [19] также обращают внимание на особенности в части включенных исследований. Считается известным тезис, что приверженность лечению уменьшается с течением времени приема препарата – чем дольше пациент принимает пероральное средство, тем менее у него сохраняется приверженность лечению. Так, в исследовании с включением 132 пациентов с колоректальным раком приверженность лечению снижалась в течение времени лечения и в общем составила 71,4% [20]. Однако в одном из исследований, включенных в систематический обзор [19], не было выявлено корреляции между уровнем приверженности пациентов и количеством проведенных циклов химиотерапии по схеме XELOX с включением капецитабина. Медиана приверженности составляла 93,5% ($n = 242$) в первом цикле лечения и 95,5% ($n = 229$) во втором цикле, увеличиваясь до 96,1% ($n = 148$) в восьмом цикле [21]. Вышеизложенное подчеркивает неоднозначность обобщения выводов об уровне приверженности среди различных когорт пациентов.

Наиболее достоверные выводы об уровне приверженности позволяют сделать данные, полученные в систематическом обзоре [22] с включением в анализ 63 исследований, где уровень приверженности лечению пероральными ПОЛП варьировал от 46 до 100%. Однако в этом обзоре J. Greer также отмечает, что достоверную оценку приверженности, даже с использованием методологии систематического обзора, при фактически имеющихся вариабельности и разнородности данных получить не представляется возможным. Тем не менее в целом авторы делают вывод, что значительная часть пациентов не склонна соблюдать предписанный режим лечения.

Результаты приведенных исследований демонстрируют разность в использовании эталонов при измерении показателя приверженности лечению и отсутствие стандартизации в данном вопросе. Так, в приведенной выше статье [22] авторы дифференцируют методы оценки по 8 категориям, где объективный метод оценки приверженности применялся только в единственном исследовании. Максимальный процент исследований использовал для оценки приверженности такой косвенный метод, как базы данных аптечных сетей и страховых компаний (32 исследования (50,8%)). Однако в наиболее масштабном обзоре с включением данных из 60 статей авторы идентифицировали более 40 различных шкал оценки приверженности [23]. Таким образом, становится очевидна необходимость дальнейшего изучения клинически значимых пороговых значений при измерении отсутствия приверженности лечению, валидации шкал для конкретных когорт пациентов и заболеваний для повышения сопоставимости исследований и формирования объективных и достоверных выводов.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕСОБЛЮДЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

При всей значимости многочисленных исследований влияния определенных факторов на приверженность можно выделить несколько работ, рассматривающих влияние факторов в совокупности. В «зонтичном» обзоре [24] с включением 21 систематического обзора при 313 первичных исследованиях хронических заболеваний, включая злокачественные новообразования, авторы проанализировали факторы, влияющие на приверженность лечению. В обзоре были обобщены исследования с включением пациентов старше 16 лет, принимающих пероральные препараты для лечения хронических соматических заболеваний. Авторами были выделены 5 основных категорий факторов, которые соответствуют данным ВОЗ [3], влияющих на приверженность:

- социально-экономические факторы;
- факторы, связанные с лечением;
- факторы, связанные с заболеванием;
- факторы, связанные с пациентом;
- факторы, связанные с системой здравоохранения.

В ходе исследования было установлено, что имеющиеся данные достоверно свидетельствуют только в отношении корреляции приверженности и социально-эконо-

мических факторов, а также факторов, связанных с пациентом, – выявлено влияние на приверженность лечению ПОЛП в отношении финансового положения и дохода пациента, возраста и наличия коморбидности в виде диагностированного депрессивного заболевания. Так, было выявлено, что в когорте пациентов, принимающих пероральные ПОЛП, люди среднего возраста (45–60 лет) более привержены лечению, чем пожилые (более 75 лет) и молодые люди (менее 45 лет). А в отношении влияния коморбидности на приверженность лечению была установлена корреляция в отношении наличия диагностированной депрессии и отрицательного эффекта заболевания на приверженность. A. Gast et al. оценивали в данной статье направление эффекта (положительный эффект на приверженность, отрицательный эффект на приверженность, непостоянная направленность эффекта, направление воздействия не указано или указано неопределенно), а также доказательства эффекта (надежные доказательства воздействия, частичные свидетельства воздействия, вероятно, нет воздействия, неопределенное воздействие) по каждому из факторов. Стоит отметить, что в отношении факторов, связанных с терапией (частота, продолжительность терапии и др.), и факторов, связанных с заболеванием (продолжительность заболевания), корреляции с приверженностью лечению выявлено не было. Данные в отношении пероральных ПОЛП и влияния различных факторов обобщены и адаптированы в *табл. 2*.

Наиболее подробно аспекты приверженности изучены у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы и предстательной железы [25–28]. Результаты анализа факторов, определяющих приверженность, в данных исследованиях подтверждают результаты обзора A. Gast. Вышеперечисленные категории факторов, оказывающих влияние на приверженность пациентов лечению пероральными ПОЛП, были выявлены у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта [29]. В данный анализ были включены пациенты с медианой возраста 60 лет, которые принимали по крайней мере один пероральный ПОЛП по поводу одного из заболеваний: колоректальный рак ($n = 10$), гепатоцеллюлярная карцинома ($n = 3$), гастроинтестинальная стромальная опухоль ($n = 3$) и нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы ($n = 1$). В данном исследовании авторы также определили пять категорий факторов, которые в целом аналогичны классификации факторов ВОЗ и данным работы A. Gast. Однако авторы особо отмечают, что в статье отдельно идентифицированы факторы, связанные с субъективным опытом и представлениями пациента о лечении, обращая внимание на важность проблемы доступности информации пациенту о лечении и формировании коллегиальной модели построения общения между врачом и пациентом, что подтверждается и другими данными [30]. Необходимо также подчеркнуть рассмотрение именно субъективного опыта в качестве основного фактора, влияющего на приверженность лечению, и в ряде других исследований [31–34].

В итоге рассмотрения данного вопроса можно констатировать единство взглядов исследователей, что поиск

факторов, влияющих на приверженность лечению, необходим для идентификации когорты пациентов, имеющих риски несоблюдения режима, для заблаговременной адаптации процесса лечения. В то же время значительная часть исследований факторов приверженности и причин ее несоблюдения при проведении лечения ПОЛП

характеризуется небольшой выборкой пациентов, низким методологическим качеством и различными пороговыми значениями приверженности. Именно поэтому авторы вышеизложенных и других статей [35] обращают внимание и делают выводы о необходимости проведения масштабных многоцентровых исследований с включением

● **Таблица 2.** Синтез доказательств анализируемых факторов в отношении пациентов, принимающих пероральную противопухолевую терапию [24]

● **Table 2.** Synthesis of evidence for analyzed factors in patients taking oral anticancer therapy (adapted from [24])

Факторы		Направление эффекта	Доказательства эффекта
Социально-экономические	Образование	положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
	Работа	-	-
	Этническая принадлежность	белокожие пациенты > темнокожие пациенты	неопределенное воздействие
		белокожие пациенты > азиаты	вероятно, нет воздействия
		белокожие пациенты > латиноамериканцы	вероятно, нет воздействия
		белокожие пациенты > небелокожие пациенты	неопределенное воздействие
		афроамериканцы > другие этнические группы	неопределенное воздействие
		небелокожие пациенты > другие этнические группы	неопределенное воздействие
	Финансовое положение/доход	положительный эффект на приверженность	частичные свидетельства воздействия
	Социально-экономический статус	направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
	Женат/замужем или живет в паре	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	вероятно, нет воздействия
	Социальная поддержка	направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
Связанные с лечением	Продолжительность терапии	отрицательный эффект на приверженность	вероятно, нет воздействия
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
		1 год > 3 или 5 лет	вероятно, нет воздействия
		более 2 лет > 0–2 лет	вероятно, нет воздействия
	Частота приема	-	-
	Количество принимаемых таблеток в день	-	-
	Количество таблеток	направление воздействия не указано или указано нечетко	неопределенное воздействие
		2 > 1	неопределенное воздействие
	Прием других препаратов	положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
	Прием лекарств во время еды	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
Связанные с заболеванием	Продолжительность заболевания	отрицательный эффект на приверженность	вероятно, нет воздействия
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	вероятно, нет воздействия

● **Таблица 2 (окончание).** Синтез доказательств анализируемых факторов в отношении пациентов, принимающих пероральную противоопухолевую терапию [24]

● **Table 2 (ending).** Synthesis of evidence for analyzed factors in patients taking oral anticancer therapy (adapted from [24])

Факторы		Направление эффекта	Доказательства эффекта
Связанные с пациентом	Возраст (количество лет)	средний возраст > пожилой возраст (≥ 75) > молодой возраст (≤ 45)	частичные свидетельства воздействия
		средний возраст (41–60) > другие	неопределенное воздействие
		менее 45 < другие	неопределенное воздействие
		менее 46 или более 85 > другие	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	-
		отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
		-	неопределенное воздействие
	Коморбидность (в целом)	индекс коморбидности Чарлсона: положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		отрицательный эффект на приверженность	-
		-	неопределенное воздействие
	Коморбидность (соматические заболевания)	-	-
	Коморбидность (психические заболевания)	-	-
	Коморбидность (депрессия)	отрицательный эффект на приверженность	частичные свидетельства воздействия
	Женский пол	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
Связанные с системой здравоохранения	Соплатежи	менее 10 долл. > более 10 долл.	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
	Стоимость лекарств	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
	Медицинская страховка	-	-

большой выборки пациентов и увеличения количества достоверных доказательств для последующего внедрения полученных знаний в клиническую практику.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ

Несоблюдение приверженности лечению обоснованно обуславливает возникновение неблагоприятных клинических исходов. Так, отсутствие или низкая приверженность лечению меняют процессы фармакокинетики и фармакодинамики перорального препарата, что, в свою очередь, влияет на клинические исходы и течение заболевания [36]. Наиболее полно характеризуют рассматриваемый вопрос приверженности и клинических исходов в исследованиях с включением пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) [37–39]. Корреляция приверженности лечению пациентов с ХМЛ и ответа

на терапию научно доказана и не вызывает сомнений, что нашло отражение в клинических рекомендациях по данному заболеванию [40]. Так, учитывая, что, по данным многих исследований, для иматиниба достижение адекватного (молекулярного) ответа сопряжено с уровнем приверженности не менее 90%, в клинических рекомендациях многократно обращается внимание на оценку приверженности пациента при отсутствии оптимального ответа и строгий контроль в ходе лечения.

Систематическое изложение изучаемого вопроса представлено и для других злокачественных новообразований. Так, целью систематического обзора A. Inotai являлось изучение влияния отсутствия приверженности лечению эндокринной терапией на клинические исходы (выживаемость, безрецидивная выживаемость, метастазирование и рецидив) при неметастатическом раке молочной железы [40]. Авторы включили 12 исследований

с вариабельностью количества включенных в исследование пациентов от 311 до 9 557. Авторами получены статистически значимые результаты корреляции отсутствия приверженности лечению и таких клинических исходов, как метастазирование (ОР в диапазоне от 1,6 до 5; $p < 0,05$), рецидив рака молочной железы (ОР в диапазоне от 1,7 до 2,9; $p < 0,01$), худшая безрецидивная выживаемость (ОР 4,24; $p < 0,001$) и смертность (ОР/ОШ в диапазоне от 1,2 до 9,5; $p < 0,05$).

Приверженность при злокачественном новообразовании молочной железы также изучалась в проведенном С. Walsh систематическом обзоре [41] с включением 66 исследований. Целью авторов было обобщить доказательства корреляции отсутствия приверженности лечению и различных клинических исходов в когорте пациентов старше 50 лет. В обзор и метаанализ были включены исследования по различным заболеваниям, из которых два исследования были посвящены злокачественным новообразованиям – в обоих исследованиях оценивалась приверженность лечению эндокринной терапией у пациенток со злокачественным новообразованием молочной железы. Согласно данным метаанализа оптимальная приверженность пациентов лечению (при пороговом значении 80%) была ассоциирована со снижением долгосрочного риска смертности на 21% по сравнению с низкой приверженностью (скорректированное ОР 0,79, 95% ДИ 0,63, 0,98, $p = 0,03$).

В то же время изучаемый вопрос получил дальнейшее развитие в работах с включением пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Так, R. Lasala et al. поставили целью систематического обзора с включением 42 исследований (22 109 пациентов) оценить степень, в которой пациенты с лучшей приверженностью лечению имели лучшие клинические результаты среди пациентов со злокачественными новообразованиями [39]. Из 42 исследований 14 были посвящены оценке клинических исходов у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями и 28 включали когорты пациентов с гематологическими заболеваниями. Несмотря на высокую разнородность включенных исследований, авторы отмечают статистически значимую корреляцию приверженности лечению и достижению пациентами лучших клинических исходов в сравнении с пациентами с отсутствием приверженности лечению в большинстве включенных в обзор исследований (в 14 из 28 исследований гематологических заболеваний и в 7 из 14 исследований в области солидной онкологии). По данным J. Greer [22], низкая приверженность лечению пероральными ПОЛП в анализируемых в систематическом обзоре исследованиях также ассоциировалась с неблагоприятными исходами заболевания, включая показатели вероятности ответа на терапию и смертность.

Основываясь на перечисленных исследованиях, необходимость контроля и соблюдения приверженности как одного из основополагающих факторов достижения наилучших результатов терапии онкологических пациентов очевидна. Однако по-прежнему актуальным остается вопрос, каким образом достичь трансформации

предписания соблюдения и контроля приверженности из разряда рекомендаций в реальную клиническую практику.

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ ОТСУТСТВИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Несоблюдение режима лечения несет в себе значительное бремя не только для пациента, но и для системы здравоохранения. В настоящее время имеется незначительное количество исследований, в которых наиболее раскрыта проблема экономического бремени несоблюдения приверженности лечению. В наиболее масштабной статье – систематическом обзоре R. Cutler et al. поставили целью определение экономических последствий несоблюдения приверженности лечению для нескольких групп заболеваний, включая злокачественные новообразования [42]. В анализ было включено 79 исследований, в которых оценивалось экономическое бремя отсутствия приверженности лечению по 14 группам заболеваний. Затраты, связанные с несоблюдением приверженности лечению по «всем причинам», варьировались от 5 271 до 52 341 долл. В двух исследованиях, включенных в данный систематический обзор, оценивалось влияние несоблюдения приверженности лечению при злокачественных новообразованиях. В одном исследовании сообщалось об общих ежегодных затратах при несоблюдении приверженности в размере 119 416 долл. Во втором исследовании авторы анализировали затраты в зависимости от подгрупп по уровню приверженности. В подгруппах с самой низкой приверженностью (<50% и 50–90%) выявили самые высокие показатели расходов на здравоохранение (162 699 и 67 838 долл.). Данная динамика прослеживалась в отношении расходов как на амбулаторном, так и на стационарном этапе лечения.

Авторы обзора отмечают, что последствия несоблюдения приверженности лечению, включая экономические, будут продолжать расти по мере роста бремени хронических заболеваний в мире. А влияние на показатели приверженности лечению позволит значительно сократить расходы систем здравоохранения при достижении в то же время максимально лучших результатов в лечении пациентов. Тем не менее нельзя не согласиться с R. Cutler et al., которые обращают внимание, что исследования, оценивающие экономические последствия несоблюдения приверженности лечению, имеют разное методологическое качество, что затрудняет использование полученных данных для быстрого изменения текущей практики в организации здравоохранения пациентов, в т. ч. и получающих терапию пероральными ПОЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный обзор показывает, что проблема приверженности лечению ПОЛП изучается достаточно широко, однако нельзя не заметить, что при кажущейся обширности исследований еще многие аспекты и механизмы требуют дополнительного рассмотрения.

Однозначным является факт наличия центральной роли в соблюдении режима лечения не только у пациентов, но и лиц, задействованных в системе здравоохранения. Роль медицинских работников и организаторов здравоохранения колоссальна и заключается в консультационной поддержке, курации по вопросам приверженности, мониторинге показателей приверженности, нормативном регулировании вопроса, в т. ч. обновлении данных о приверженности в клинических рекомендациях, и многих других аспектах. Соответствующие выводы прослежены в работе L. Levit [8] – в статье определен перечень действий, которые являются основополагающими для достижения лучшей приверженности лечению пероральными ПОЛП именно со стороны организации и проведения терапии (финансирование и поддержка исследований по изучению приверженности лечению пероральными ПОЛП, поддержка со стороны онкологических организаций и сообществ, оценка приверженности на этапах разработки лекарственного препарата фармацевтическими компаниями и др.).

Однако изучение приведенных в статье обзоров и исследований позволяет сделать вывод, что в настоящее время объективно осуществить контроль и оценку приверженности достаточно трудно – существующие данные вариабельны, разнородны и трудносопоставимы. По результатам проведенного M. Murphy et al. систематического обзора авторы также акцентируют внимание, что на данный момент не существует надежных оценок мероприятий, направленных на оптимизацию назначения лекарственных препаратов и приверженности лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями [43]. Следовательно, становится очевидной необходимость достижения консенсуса в различных аспектах приверженности.

При всей ценности исследований, включенных в данный обзор, они не исчерпывают многие проблемы, значение которых повысилось в последнее время. Новые трудности в достижении оптимальной приверженности внесла пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019),

что, без сомнения, продолжает отрицательно отражаться на процессе лечения пациентов, в т. ч. и получающих пероральную терапию ПОЛП [44, 45]. В настоящее время инициированы исследования по поиску новых оптимальных стратегий достижения приверженности у пациентов со злокачественными новообразованиями – из них продолжается набор пациентов в наиболее масштабные исследования II/III фазы, изучающие роль телемедицинских технологий в улучшении параметров приверженности лечению у пациенток, получающих гормональную терапию по поводу рака молочной железы (NCT04379570, NCT04054557)⁴.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ определяет основные области, требующие прогрессивного изучения и оптимизации для повышения приверженности пероральным ПОЛП у пациентов со злокачественными новообразованиями на основе наиболее значимых, современных и актуальных данных, демонстрирует ценность наблюдения за детерминантами приверженности в целом. Данные, полученные в ходе данного обзора, призваны помочь организаторам здравоохранения в области онкологии адаптировать существующую практику в соответствии с обозначенными в обзоре аспектами соблюдения приверженности лечению. На основе наиболее достоверных и значимых данных онкологическим сообществом должны быть инициированы масштабные исследования аспектов приверженности, приняты меры для разработки стандартных процедур и рекомендаций, а также стратегические решения по контролю приверженности для устранения этого значимого пробела в лечении злокачественных новообразований.



Поступила / Received 05.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2023

Принята в печать / Accepted 09.11.2023

⁴ По данным базы регистрации клинических исследований ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov>.

Список литературы / References

1. Zaugg V, Korb-Savoldelli V, Durieux P, Sabatier B. Providing physicians with feedback on medication adherence for people with chronic diseases taking long-term medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD012042. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012042.pub2>.
2. Лукина ЮВ, Кутишенко НР, Марцевич СЮ, Шепель РН, Драпкина ОМ. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций: методические рекомендации. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):42–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medsina/2020/3/downloads/ru/1230549482020032042>. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich Slu, Shepel RN, Drapkina OM. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(3):42–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-medsina/2020/3/downloads/ru/1230549482020032042>.
3. Домбровский ВС, Омеляновский ВВ. Вопросы изучения приверженности лечению: критерии оценки и терминология. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;(2):16–23. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2015/2>. Dombrovskiy VS, Omelyanovskiy VV. Study of the adherence to treatment: evaluation criteria and terminology. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015;(2):16–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2015/2>.
4. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44–47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
5. Lasala R, Santoleri F, Romagnoli A, Abrate P, Musico F, Costantini A. Medication adherence reporting in pivotal clinical trials: overview of oral oncological drugs. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2023;30(6):328–332. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2021-002998>.
6. Pantziarka P, Capistrano IR, De Potter A, Vandeborne L, Bouche G. An Open Access Database of Licensed Cancer Drugs. *Front Pharmacol*. 2021;12:627574. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627574>.
7. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):441–464. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03014-8>.
8. Levit LA, Arora S, Kluetz PG, Magnuson A, Rahman A, Harvey RD. Call to Action for Improving Oral Anticancer Agent Adherence. *J Clin Oncol*. 2022;40(10):1036–1040. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02529>.
9. Перечень жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год. *Злокачественные опухоли*.

- 2021;11(3s2-1):598–608. Режим доступа: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/884>. List of Vital and Essential Medicines, 2021. *Malignant Tumours*. 2021;11(3s2-1):598–608. (In Russ.) Available at: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/884>.
10. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:775–782. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0775>.
 11. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1609–1621. <https://doi.org/10.2147/PPA.S106629>.
 12. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:239–245. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj023>.
 13. Ciruelos EM, Diaz MN, Isla MD, López R, Bernabé R, González E et al. Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28:e13164. <https://doi.org/10.1111/ecc.13164>.
 14. Dazzi C, Gamboni A, Delmonte A, Rosetti F, Verlicchi A, Papi M et al. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in the treatment of advanced NSCLC: A phase IV study. *J Clin Oncol*. 2017;35:e20676–e20676. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20676.
 15. Chekerov R, Harter P, Fuxius S, Hanker LC, Woelber L, Müller L et al. Preference of elderly patients' to oral or intravenous chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian cancer: final results of a prospective multicenter trial. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:6. <https://doi.org/10.1186/s40661-017-0040-2>.
 16. Rega ML, Calabrese C, Tortorella P, de Waure C, Damiani G. The Adherence's indicators of cancer patients to oral chemotherapy. A systematic literature review. *Prof Inferm*. 2018;71:67–78. <https://doi.org/10.7429/pi.2018.712067>.
 17. Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:1–5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12757>.
 18. Puspitasari AW, Kristina SA, Prabandari YS. Overview of Adherence and Influencing Factors to Capecitabine In Cancer Patients: Systematic Review. *Int J Pharm Res*. 2021;13. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.476>.
 19. Chen Y, Wu X, Xian X, Zhang Y, Gong N, Qin H et al. Adherence to oral chemotherapy among colorectal cancer patients: A longitudinal study. *Eur J Oncol Nurs*. 2020;48:101822. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2020.101822>.
 20. Kawakami K, Nakamoto E, Yokokawa T, Sugita K, Mae Y, Hagino A et al. Patients' self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment in metastatic colorectal cancer: findings from a retrospective cohort analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:561–567. <https://doi.org/10.2147/PPA.S80327>.
 21. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *Oncologist*. 2016;21:354–376. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0405>.
 22. Nguyen T-M-U, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:427–445. <https://doi.org/10.1111/bcp.12194>.
 23. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors – an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019;8:112. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8>.
 24. Iacrossi L, Gambalunga F, De Domenico R, Serra V, Marzo C, Carlini P. Qualitative study of patients with metastatic prostate cancer to adherence of hormone therapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;38:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.11.004>.
 25. Pilon D, LaMori J, Rossi C, Durkin M, Ghelerter I, Ke X et al. Medication adherence among patients with advanced prostate cancer using oral therapies. *Future Oncol*. 2022;18:231–243. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0992>.
 26. Wells KJ, Pan TM, Vázquez-Otero C, Ung D, Ustjanauskas AE, Muñoz D et al. Barriers and facilitators to endocrine therapy adherence among underserved hormone-receptor-positive breast cancer survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2016;24:4123–30. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3229-8>.
 27. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Decoene E, De Baere S, Vandendorpe B, Van Hecke A. Factors influencing the process of medication (non-)adherence and (non-)persistence in breast cancer patients with adjuvant anti-hormonal therapy: a qualitative study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(2):e12339. <https://doi.org/10.1111/ecc.12339>.
 28. Nizet P, Toucheffeu Y, Pecout S, Cauchin E, Beaudouin E, Mayol S et al. Exploring the factors influencing adherence to oral anticancer drugs in patients with digestive cancer: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2022;30:2591–2604. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06663-2>.
 29. Elston Lafata J, Nguyen B, Staresinic C, Johnson M, Gratie D, Muluneh B. Interpersonal communication, education- and counselling-based interventions to support adherence to oral anticancer therapy: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(2):358–369. <https://doi.org/10.1177/10781552211073576>.
 30. Kaptein AA, Schoones JW, van der Meer PB, Matsuda A, Murray M, Heimans L et al. Psychosocial determinants of adherence with oral anticancer treatment: "we don't need no education". *Acta Oncol*. 2021;60:87–95. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1843190>.
 31. Talens A, Guilabert M, Lumbreras B, Aznar MT, López-Pintor E. Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients' and Health Professionals' Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4266. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084266>.
 32. Dowling M, Hunter A, Biesty L, Meskell P, Conway A, O'Boyle G et al. Driving and Disabling Factors of Noncurative Oral Chemotherapy Adherence: A Qualitative Evidence Synthesis. *Oncol Nurs Forum*. 2019;46:16–28. <https://doi.org/10.1188/19.ONF.16-28>.
 33. Janse S, Janssen E, Huwig T, Basu Roy U, Ferris A, Presley CJ et al. Line of therapy and patient preferences regarding lung cancer treatment: a discrete-choice experiment. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:643–653. <https://doi.org/10.1080/030077995.2021.1888707>.
 34. Skrabal Ross X, Gunn KM, Suppiah V, Patterson P, Olver I. A review of factors influencing non-adherence to oral antineoplastic drugs. *Support Care Cancer*. 2020;28:4043–4050. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05469-y>.
 35. Cardoso E, Csajka C, Schneider MP, Widmer N. Effect of Adherence on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Oral Targeted Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1–6. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0571-z>.
 36. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetrò A et al. Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response. *Acta Haematol*. 2016;136:45–51. <https://doi.org/10.1159/000444626>.
 37. Boons CCLM, Timmers L, Janssen JWM, Westerweel PE, Blijlevens NMA, Smit WM et al. Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice (RAND study): an in-depth observational study of chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76:1213–1226. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02910-3>.
 38. Lasala R, Santoleri F. Association between adherence to oral therapies in cancer patients and clinical outcome: A systematic review of the literature. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:1999–2018. <https://doi.org/10.1111/bcp.15147>.
 39. Аль-Ради ЛС, Виноградова ОЮ, Кузьмина ЛА, Ломаица ЕГ, Мартынкевич ИС, Морозова ЕВ и др. Хронический миелоидный лейкоз: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/hronicheskij-mieloidnyj-lejkoz.pdf>.
 40. Inotai A, Agh T, Maris R, Erdösi D, Kovács S, Kató Z et al. Systematic review of real-world studies evaluating the impact of medication non-adherence to endocrine therapies on hard clinical endpoints in patients with non-metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021;100(10159):102264. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102264>.
 41. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2464–2478. <https://doi.org/10.1111/bcp.14075>.
 42. Cutler RL, Fernandez-Llamos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8:e016982. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016982>.
 43. Murphy M, Bennett K, Ryan S, Hughes CM, Lavan AH, Cadogan CA. A systematic scoping review of interventions to optimise medication prescribing and adherence in older adults with cancer. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18:2392–2402. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.04.011>.
 44. Talens A, López-Pintor E, Bejerano M, Guilabert M, Aznar MT, Aznar-Lou I et al. Influence of the COVID-19 Pandemic on Adherence to Orally Administered Antineoplastics. *J Clin Med*. 2022;11(9):2436. <https://doi.org/10.3390/jcm11092436>.
 45. Cheli S, Lam WW, Estapé T, Winterling J, Bahcivan O, Andritsch E et al. Risk perception, treatment adherence, and personality during COVID-19 pandemic: An international study on cancer patients. *Psychooncology*. 2022;31(1):46–53. <https://doi.org/10.1002/pon.5775>.

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

These authors contributed equally to this work.

Информация об авторах:

Агафонова Юлия Андреевна, специалист отдела способов оплаты медицинской помощи Управления экономики и финансирования здравоохранения, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский пер., д. 10/5; аспирант кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN-код: 6317-0280; agafonova@rosmedex.ru

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., профессор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующий отделом лекарственного лечения опухолей, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1; SPIN-код: 8398-2396

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, генеральный директор, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский пер., д. 10/5; руководитель Центра финансов здравоохранения, Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3/2; заведующий кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Researcher ID: P-6911-2018; Author ID: 6507287753; SPIN-код: 1776-4270

Information about the authors:

Julia A. Agafonova, Specialist of Department of Payment Methods for Medical Care, Administration of Economics and Health Care Financing, Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 10/5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 109028, Russia; Postgraduate Student, Chair of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; agafonova@rosmedex.ru

Anton V. Snegovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of Department of Drug Antitumor Treatment, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Vitaly V. Omelyanovskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director General, Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 10/5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 127006, Russia; Head of the Center for Healthcare Finance, Financial Research Institute; 3/2, Nastasyinskiy Lane, Moscow, 127006, Russia; Chief of Chair of Economics, Management and Evaluation of Healthcare Technologies, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: P-6911-2018