

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-58-63
УДК:616.314.1-052

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА У ЛИЦ С НЕДОСТАТОЧНОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЮ

Дзюба Е. В., Нагаева М. О.

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

Аннотация

Лечение хронического пародонтита основано на комплексном подходе, включающем поддерживающую терапию, требующем наличия у пациента приверженности лечению. Повышению приверженности лечению способствует применение адекватных терапевтических режимов и использование препаратов в виде фиксированных комбинаций.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность новой фармакологической композиции для лечения хронического пародонтита у пациентов с недостаточным уровнем приверженности лечению.

Материалы и методы: проведено обследование и лечение 92 пациентов с хроническим пародонтитом средней степени тяжести с недостаточным уровнем приверженности (контрольная группа, n = 62 — получала стандартное лечение; основная, n = 30 — стандартное лечение, дополненное новой фармакологической композицией). Уровень приверженности лечению определялся с использованием Опросника количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов исследуемых групп проводилась в динамике в контрольных точках 7, 14 дней, 1, 6 месяцев) на основании данных клинико-инструментального обследования, индексной оценки состояния тканей пародонта (ОНИ-S, РМА, РI), состояния микроциркуляции (линейная и объемная скорости кровотока, индекс пульсации). Исход заболевания фиксировался через 6 месяцев: компенсация, стабилизация и развитие нового заболевания, связанного с основным.

Результаты. В основной группе пациентов выявлены статистически значимо более низкие значения индексов РМА и РI во всех контрольных точках. Статистически значимо относительно контрольной группы улучшились показатели микроциркуляции в контрольных точках 14 суток, 1 и 6 месяцев. Доля рецидивов через 6 месяцев в основной группе была в 1,6 раза ниже, чем в контрольной группе.

Выводы. Применение новой фармакологической композиции для лечения хронического пародонтита у пациентов с недостаточным уровнем приверженности лечению показало клиническую эффективность, способствуя более длительной стабилизации процесса, а также компенсации состояния в более чем половине случаев.

Ключевые слова: пародонтит, приверженность лечению, фармакологическая композиция комбинированного действия для лечения пародонтита, микроциркуляция в тканях пародонта, эффективность лечения, исход лечения

Благодарность. Авторы выражают свою благодарность за помощь в разработке и производстве новой фармакологической композиции сотрудникам ФГБУН ИОС Уро РАН д.х.н, профессору Хониной Т. Г., к.х.н. Шадриной Е. В., а также, за проведение доклинического исследования, профессору кафедры фармакологии и клинической фармакологии УГМУ д.м.н., профессору Ларионову Л. П.

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Елена Витальевна ДЗЮБА ORCID ID 0000-0003-3897-2692

ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
+7 (912) 9910031

dzuba_elena@mail.ru

Марина Олеговна НАГАЕВА ORCID ID 0000-0003-0835-3962

к.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
+7 (982) 9139890

nagaeva_m@mail.ru

Адрес для переписки: Марина Олеговна НАГАЕВА

625023, г. Тюмень, Одесская, 54

Тел. +79829139890

nagaeva_m@mail.ru

Образец цитирования:

Дзюба Е. В., Нагаева М. О.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА У ЛИЦ С НЕДОСТАТОЧНОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЮ. Проблемы стоматологии. 2023; 3: 58-63.

© Дзюба Е. В. и др., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-58-63

Поступила 05.10.2023. Принята к печати 29.10.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-58-63

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE EFFICACY OF A PHARMACOLOGICAL COMPOSITION OF COMBINED ACTION IN THE TREATMENT OF PERIODONTITIS IN SUBJECTS WITH POOR ADHERENCE TO TREATMENT

Dzyuba E.V., Nagaeva M.O.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Annotation

The treatment of chronic periodontitis is based on a comprehensive approach that includes supportive therapy, which requires patient commitment to treatment. Patient commitment to treatment is enhanced by the use of appropriate therapeutic regimens and the use of medications in the form of fixed combinations.

Objective of the study: to assess the clinical effectiveness of a new pharmacological composition for the treatment of chronic periodontitis in patients with insufficient treatment adherence.

Materials and methods: a study and treatment were conducted on 92 patients with moderate-severity chronic periodontitis with insufficient treatment adherence (control group, n = 62 – received standard treatment; main group, n = 30 – received standard treatment supplemented with the new pharmacological composition). The level of treatment adherence was determined using the Treatment Adherence Quantification Questionnaire. Comparative assessment of treatment effectiveness in the study groups was conducted dynamically at control points (7, 14 days, 1, 6 months) based on clinical-instrumental data, periodontal tissue condition index assessment (OHI-S, PMA, PI), microcirculation condition (linear and volumetric blood flow velocities, pulsatility index). Disease outcome was recorded after 6 months: compensation, stabilization, or development of a new disease related to the primary one.

Results: The main group of patients showed statistically significantly lower PMA and PI index values at all control points. Microcirculation indicators significantly improved at the 14-day, 1-month, and 6-month control points compared to the control group. The recurrence rate after 6 months in the main group was 1.6 times lower than in the control group.

Conclusion: The use of a new pharmacological composition for the treatment of chronic periodontitis in patients with insufficient treatment adherence showed clinical effectiveness, leading to longer stabilization of the process and compensation of the condition in over half of the cases.

Keywords: *periodontitis, treatment adherence, combined-action pharmacological composition for periodontitis treatment, periodontal tissue microcirculation, treatment effectiveness, treatment outcome*

Acknowledgement. *The authors express their gratitude for assistance in the development and production of a new pharmacological composition to the staff of FGBUN IOS Uro RAS Dr. Khonina T.G., Professor, Candidate of Chemical Sciences Shadrina E.V., as well as for the conduction of the preclinical safety and efficacy studies to Professor Larionov L.P., Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, USMU.*

The authors declare no conflict of interest.

Elena V. DZYUBA ORCID ID 0000-0003-3897-2692

Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

+7 (912) 9910031

dzyuba_elena@mail.ru

Marina O. NAGAIEVA ORCID ID 0000-0003-0835-3962

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

+7 (982) 9139890

nagaieva_m@mail.ru

Correspondence address: Marina O. NAGAIEVA

Tyumen, 625023, Odesskaya, 54, Russia

Phone: +79829139890

nagaieva_m@mail.ru

For citation:

Dzyuba E.V., Nagaeva M.O.

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE EFFICACY OF A PHARMACOLOGICAL COMPOSITION OF COMBINED ACTION IN THE TREATMENT OF PERIODONTITIS IN SUBJECTS WITH POOR ADHERENCE TO TREATMENT. *Actual problems in dentistry.* 2023; 3: 58-63. (In Russ.)

© Dzyuba E.V. et al., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-3-58-63

Received 05.10.2023. Accepted 29.10.2023

Введение

Хронический пародонтит является длительно протекающим, склонным к прогрессирующему течению заболеванием, требующим комплексного лечения, которое основано на медицинском сопровождении, а также длительной поддерживающей терапии с соблюдением рекомендаций врача [1–3]. Однако долгосрочная приверженность пациента к любому лечению, как правило, не превышает 50%, что является низким показателем для поддержания эффективной терапии [4, 5]. Исследование приверженности к лечению пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с помощью валидированного опросника по количественной оценке приверженности к лечению показало, что средневзвешенный показатель приверженности обследованных лиц составил 56%, при этом высокий уровень наблюдался лишь у 13,79% [6]. Недостаточный уровень приверженности, в свою очередь, неблагоприятно влияет на эффективность лечения пародонтита, исходы заболевания и качество жизни [7, 8]. На приверженность лечению оказывает существенное влияние количество препаратов, назначенных пациенту в связи с проводимой терапией. Повышению приверженности способствует применение адекватных терапевтических режимов и использование препаратов в виде фиксированных комбинаций [8–11].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность новой фармакологической композиции для лечения хронического пародонтита у пациентов с недостаточным уровнем приверженности лечению.

Материалы и методы

Совместно с научными сотрудниками ФГБУН Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук д.х.н., профессором Хониной Т. Г., к.х.н. Шадринной Е. В. разработана фармакологическая композиция (ФК) для лечения хронического пародонтита, состоящая из гидрофильной основы (кремнийцинкорганический глицероидгидрогель) и фиксированной комбинации синтетического иммуномодулятора (аминодигидрофталазиндион натрия), ангиопротектора с иммунологическими свойствами (пентоксифиллин) и антисептика широкого спектра действия (мирамистин) (Патент РФ № 2781848). Проведенная под руководством д.м.н., профессора Ларионова Л. П. на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии УГМУ доклиническая оценка острой и подострой токсичности позволяет сделать вывод о безопасности применения ФК.

Клиническая оценка эффективности проводилась на базе кафедры терапевтической стоматологии и стоматологической клиники Тюменского ГМУ. В исследование включено 92 пациента обоего пола

молодого возраста с диагнозом K05.3 «хронический пародонтит (средней степени тяжести)» и с недостаточным уровнем приверженности лечению.

Критериями невключения в исследование являлись наличие соматической патологии в декомпенсированной форме, беременность, лактация, табакокурение, злоупотребление алкоголем, прием психотропных и наркотических средств.

Диагноз «хронический пародонтит (ХП) средней степени тяжести» устанавливался на основании клинико-рентгенологического обследования с определением индексов: гигиены (ОНИ-S) по Green–Vermilion (1969), папиллярно-маргинально-альвеолярного (РМА), пародонтального индекса Рассела (PI).

Уровень приверженности лечению определялся с использованием Опросника количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25), представленного в первом российском консенсусе по количественной оценке приверженности лечению, одобренного на XII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017 г) [9].

Пациентов с ХП и недостаточным уровнем приверженности (НУП) рандомно разделили на 2 группы: контрольная группа (n = 62) — пациенты, которым проводили стандартную терапию хронического пародонтита в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения), 2018; основная группа (n = 30) — пациенты, которым проводили стандартную терапию хронического пародонтита, где этап местного медикаментозного лечения включал применение новой ФК 2 раза в день, курс 10 дней.

Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов исследуемых групп проводилась в динамике в течение 6 месяцев (контрольные точки: 7 дней, 14 дней, 1 месяц и 6 месяцев) на основании данных клинико-инструментального и лабораторного обследования. Помимо стандартного обследования, индексной оценки состояния тканей пародонта, оценивалось состояние микроциркуляции в тканях пародонта (линейная (V_{am}, мм/с) и объемная (Q_{am}, мл/мин) скорости кровотока) посредством ультразвуковой доплерографии с использованием портативного ультразвукового прибора «Минимакс-Допплер-К» (ММ-Д-К), модель НБ («СП Минимакс») с датчиком 20 МГц.

Через 6 месяцев определяли исход заболевания: компенсация, стабилизация и развитие нового заболевания, связанного с основным.

Статистический анализ проводили в программах «Microsoft Office Excel 10.0», «Биостат». Сравнение двух групп по количественному признаку проводилось по критерию Стьюдента и парному критерию Стьюдента. Данные представлены в виде среднеарифметической и ее среднеквадратичного отклонения. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке базовых клинико-лабораторных показателей у пациентов обследуемых групп достоверных различий не выявлено, что свидетельствует о сопоставимости групп. В процессе динамического наблюдения за течением заболевания выявлена более выраженная положительная динамика у пациентов после применения ФК по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение. В контрольной точке 6 месяцев в основной группе доля пациентов, предъявляющих жалобы на боль и кровоточивость десен, меньше в 2,5 раза в сравнении с контрольной группой (рис. 1).

Показатели гигиенических и пародонтальных индексов до начала лечения в сравниваемых группах статистически значимо не отличались и указывали на плохой уровень гигиены и воспаление в пародонте средней степени тяжести. Через 7 дней после проведенного лечения индекс РМА в контрольной группе снизился в 6 раз, в основной группе — в 8 раз, и сохранился на достигнутом уровне в течение месяца. Через полгода наблюдения отмечается увеличение показателя тяжести воспаления десны в исследуемых группах, при этом в контрольной группе результат указывал на наличие воспаления средней степени тяжести, в основной группе показатель остался в пределах значений, характерных для легкого течения воспаления. Пациенты в основной и контрольной группах в точках наблюдения 7 и 14 дней демонстрировали хороший уровень гигиены, через 1 месяц состояние гигиены в обеих группах ухудшилось и через 6 месяцев наблюдения стремилось к первоначальным показателям.

Таким образом, у пациентов обеих групп в течение 14 дней после проведенного лечения значительно улучшается гигиена полости рта и снижается воспалительный процесс в десне, но при длительном наблюдении в основной группе состояние пародонта остается стабильным по сравнению с контрольной группой, при относительно одинаковой гигиене полости рта (табл. 1).

При исследовании микроциркуляции в тканях пародонта до лечения у пациентов обеих групп отмечалась низкая линейная и объемная скорость кровотока, что указывает на местное нарушение кровообращения (рис. 2). После лечения максимальное значение показателя V_{am} в обеих группах было через 14 дней, в основной группе данный показатель увеличился в 11,23 раза, в контрольной группе — в 17,8 раза по сравнению с базовыми значениями. Максимальное значение Q_{am} в двух

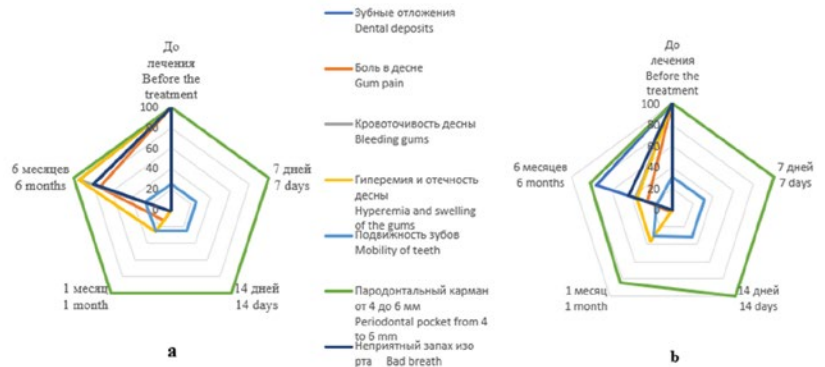


Рис. 1. Частота выявления клинических признаков пародонтита у пациентов исследуемых групп в динамике наблюдения: а — контрольная группа; б — основная группа

Fig. 1. Frequency of detection of clinical signs of periodontitis in patients in the study groups over time: a – control group; b – main group

Таблица 1

Динамика показателей индексной оценки состояния тканей пародонта у пациентов с пародонтитом и недостаточным уровнем приверженности лечению в процессе проводимой терапии, $M \pm SD$, где M — среднее значение показателя, SD — среднеквадратичное отклонение

Table 1. Dynamics of index assessment indicators of periodontal tissue condition in patients with periodontitis and insufficient treatment adherence during therapy, $M \pm SD$, where M is the mean value of the indicator, SD is the standard deviation

Показатель	Контрольные точки	Контрольная группа	Основная группа
OHIS, балл	Исходно	3,14 ± 0,39	3,42 ± 0,02
	7 дней	0,32 ± 0,13	0,19 ± 0,032
	14 дней	0,32 ± 0,072	0,24 ± 0,021
	1 месяц	0,62 ± 0,074	0,63 ± 0,098
	6 месяцев	2,17 ± 0,32	2,10 ± 0,26
РМА, %	Исходно	56,76 ± 2,08	52,67 ± 1,65
	7 дней	8,95 ± 0,035	6,55 ± 0,96*
	14 дней	7,86 ± 0,098	4,98 ± 0,34*
	1 месяц	12,12 ± 1,23	6,98 ± 0,97*
	6 месяцев	32,10 ± 3,25	22,78 ± 1,62*
PI, балл	Исходно	3,92 ± 0,92	3,60 ± 0,36
	7 дней	2,82 ± 0,039	1,86 ± 0,045*
	14 дней	2,71 ± 0,36	1,66 ± 0,04*
	1 месяц	2,18 ± 0,09	1,52 ± 0,12*
	6 месяцев	2,04 ± 0,36	1,73 ± 0,15*

* — различия статистически значимы в сравниваемых двух группах (основная и контрольная группа); $p < 0,05$
* — statistically significant differences in the compared two groups (main and control group); $p < 0.05$

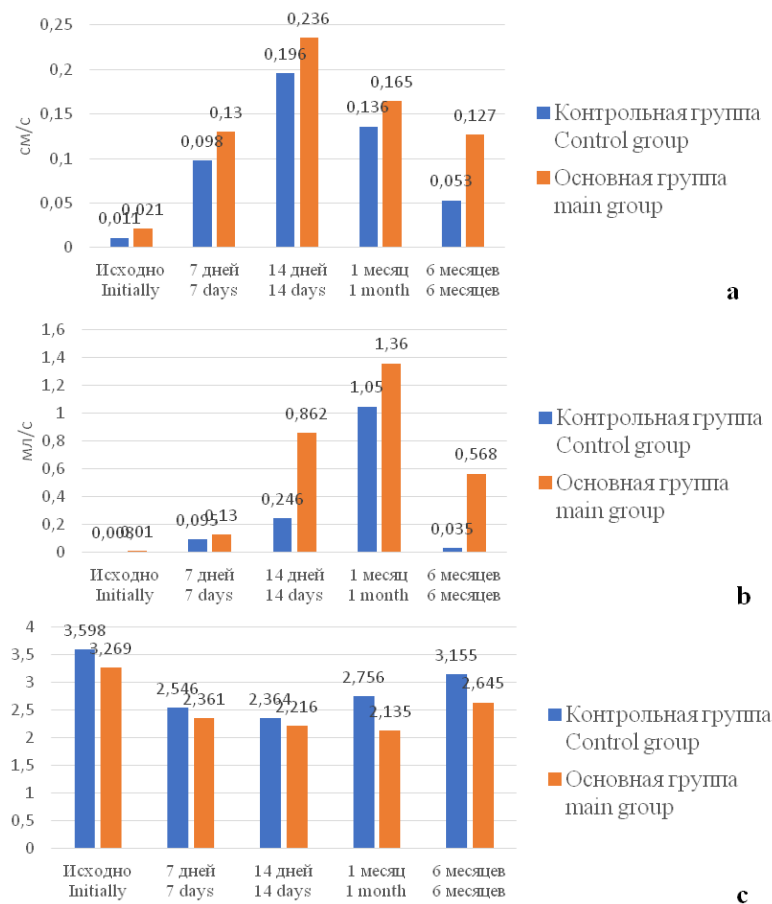


Рис. 2. Показатели микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов контрольной и основной группы: а — линейная скорость кровотока; б — объемная скорость кровотока; в — индекс Гослинга

Fig. 2. Microcirculation indicators in periodontal tissues in the control and main groups: a – linear blood flow velocity; b – volumetric blood flow velocity; c – Gosling index

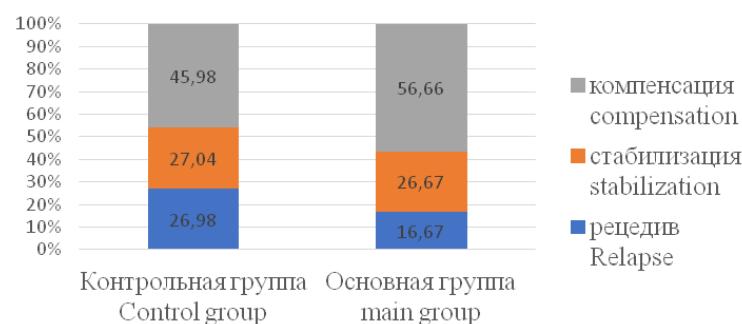


Рис. 3. Исходы хронического пародонтита средней степени тяжести у пациентов контрольной и основной группы через 6 месяцев после проведенного лечения

Fig. 3. Proportion of possible outcomes of chronic periodontitis in patients in the control and main groups after 6 months of treatment

группах отмечалось через 14 дней после лечения. Через полгода показатели микроциркуляции в контрольной группе снижались практически до первоначальных значений, в основной группе показатели также снижались, но сохранялись на достаточно благоприятном уровне. Анализируя данные показателей микроциркуляции, можно сделать вывод, что ФК обладает противовоспалительным и ангиопротекторным действием. При проведении стандартной терапии с использованием ФК, содержащей в составе пентоксифилин, улучшаются показатели микроциркуляции в пародонте, данный эффект сохраняется на протяжении 6 месяцев.

Через 6 месяцев после проведенного лечения отмечается различие в исходах заболевания. У пациентов основной группы выше доля компенсации (56,6% слу-

чаев) и ниже процент рецидива заболевания (16,6% случаев) по сравнению с контрольной группой, где доля указанных исходов составила 45,98 и 26,98% соответственно) (Рис. 3).

Заключение

Включение в стандартный протокол лечения пациентов с хроническим пародонтитом и с недостаточным уровнем приверженности лечению новой ФК комплексного действия в виде фиксированной комбинации активных компонентов значительно быстрее снижает активность воспалительного процесса в тканях пародонта, способствует более длительной стабилизации процесса, а также приводит к компенсации состояния более чем в половине случаев наблюдения.

Литература/References

1. Микляев С.В., Леонова О.М., Сушенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. Современные проблемы науки и образования. 2018;2:15. [S.V. Miklyaev, O.M. Leonova, A.V. Suschenko. Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues. Modern problems of science and education. 2018;2:15. (In Russ.)]. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27454>
2. Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Петрова Е.В. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход (дискуссия). Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018;17(3):198-205. [L.M. Tsepov, A.I. Nikolaev, M.M. Nesterova, E.V. Petrova. Chronic generalized catarrhal gingivitis and chronic generalized periodontitis: common origins, sequential transition? (Discussion). Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2018;17(3):198-205. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-generalizovannyi-kataralnyi-gingivit-i-hronicheskiy-generalizovannyi-parodontit-obshchie-istoki-posledovatelnyy-perehod>
3. Олейник Е.А., Беленова И.А., Олейник О.И., Сударева А.В., Маркосян З.С. Современные аспекты консервативного подхода к лечению воспалительных заболеваний пародонта у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста. Актуальные проблемы медицины. 2022;45(2):178-197. [E.A. Oleinik, I.A. Belenova, O.I. Oleinik, A.V. Sudareva, Z.S. Markosyan. Conservative treatment of inflammatory periodontal diseases in young, middle-aged and elderly patients: current aspects. Challenges in Modern Medicine. 2022;45(2):178-197. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-2-178-197>
4. Aliotta S.L., Vlasnik J.J., DeLor Bonnie. Enhancing Adherence to Long-Term Medical Therapy: A New Approach to Assessing and Treating Patients // Adv. Ther. – 2004;21(4):214-231. <https://doi.org/10.1007/BF02850154>
5. Cramer J., Amonkar M., Hebborn A., Altman R. Compliance and Persistence with Bisphosphonate Dosing Regimens Among Women with Postmenopausal Osteoporosis // Curr Med Res Opin. – 2005;21:9:1453-1460. <https://doi.org/10.1185/030079905X61875>
6. Дзюба Е.В., Нагаева М.О. Показатели приверженности к лечению у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Пародонтология. 2021;26(1):38-42. [E.V. Dzyuba, M.O. Nagaeva. Parameters of the treatment adherence in periodontal patients. Periodontology. 2021;26(1):38-42. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-38-42>
7. Gupta P., Patel P., Strauch B., Lai F.Y., Akbarov A. et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. Hypertension // Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2017;70(5):1042-1048. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09631>
8. Тачалов В.В., Шумилина Е.Д., Ермаева С.С., Ситкина Е.В. Психологические характеристики стоматологических больных, определяющие их приверженность к соблюдению врачебных рекомендаций в стоматологии: актуальность для прогностической и профилактической медицины. Проблемы стоматологии. 2019;15(4). [V.V. Tachalov, E.D. Shumilina, S.S. Ermaeva, E.Y. Nechai, E.V. Sitkina. Psychological characteristics of dental patients determining their commitment to compliance with medical recommendations in dentistry: relevance for prognostic and preventive medicine. Actual problems in dentistry. 2019;15(4). (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologicheskie-harakteristiki-stomatologicheskikh-bolnyh-opredelyayushchie-ih-priverzhennost-k-soblyudeniyu-vrachebnyh>
9. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., Анисимов В.Н., Васильева И.А. и др. Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(4):461-468. [N.A. Nikolaev, A.I. Martynov, Yu.P. Skirdenko, V.N. Anisimov, I.A. Vasilieva et al. Treatment management based on adherence: patient recommendation algorithms. Cross-disciplinary guidelines. Medical News of North Caucasus. 2020;15(4):461-468. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15109>
10. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шепель Р.Н., Драпкина О.М. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». Профилактическая медицина. 2020;23(3-2):42-60. [Yu.V. Lukina, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich, R.N. Shepel, O.M. Drapkina. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". Preventive medicine. 2020;23(3-2):42-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed20202303242>
11. Гогниева Д.Г., Щекочихин Д.Ю., Гаврилова Е.В., Сыркина Е.А., Богданова Р.С., Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(6):510-515. [D.G. Gognieva, D.Yu. Shchekochikhin, E.V. Gavrilova, E.A. Syrkina, R.S. Bogdanova, A.L. Syrkin, F.Yu. Kopylov. The problem of adherence to treatment in general medical practice. Cardiology and cardiovascular surgery. 2019;12(6):510-515. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kardio201912061510>