

**И.Е. ПОВЕРЕННОВА<sup>1</sup>, И.В. ГРЕШНОВА<sup>2</sup>, Н.О. ЖАРИНОВА<sup>3</sup>,  
Е.В. ХИВИНЦЕВА<sup>1</sup>, А.В. ЗАХАРОВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница

<sup>3</sup>Ульяновский государственный университет

## **ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПИТРС БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Статья посвящена актуальному вопросу приверженности пациентов рассеянным склерозом к проводимой терапии. Представлена интерпретация данных исследований по комплаентности больных, уровню их физического и эмоционального состояния, а также приверженности к лечению в зависимости от стажа заболевания, выраженности неврологической симптоматики и используемого препарата. Результаты исследования показали зависимость уровня приверженности к лечению от ряда факторов. Были выявлены более низкие показатели приверженности у пациентов с высоким уровнем тревоги и депрессии. Показана необходимость коррекции уровня тревоги и депрессии у пациентов с клиническими и субклиническими показателями, так как они значимо влияют на физическое состояние больных. Сделан вывод о том, что вопросы приверженности пациентов к терапии должны постоянно находиться в поле зрения лечащего врача.

**Ключевые слова:** *рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; приверженность к терапии*

**Повереннова Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии. E-mail: ipover555@mail.ru

**Грешнова Ирина Владимировна** – кандидат медицинских наук, врач-невролог высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по медицинской части. E-mail: tonus@mail.ru

**Жаринова Наталья Олеговна** – студентка Ульяновского государственного университета. E-mail: natascorpio73@mail.ru

**Хивинцева Елена Викторовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. elena.v.kh@mail.ru

**Захаров Александр Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. E-mail: zakharov1977@mail.ru

**I. E. POVERENNOVA<sup>1</sup>, I.V. GRESHNOVA<sup>2</sup>, N.O. ZHARINOVA<sup>3</sup>,  
E.V. KHIVINTSEVA<sup>1</sup>, A.V. ZAKHAROV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Samara State Medical University

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital

<sup>3</sup>Ulyanovsk State University

## **ADHERENCE TO THE FIRST-LINE THERAPY WITH DISEASE MODIFYING DRUGS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

The article is devoted to the question of multiple sclerosis patients' adherence to therapy. Interpretation of research data on the compliance of patients, the level of their physical and emotional state, and adherence to treatment depending on disease duration, severity of neurological symptoms and used medication are presented in the article. The results showed the level of adherence to treatment to be dependent on a number of factors. Patients with high levels of anxiety and depression demonstrated lower levels of adherence. The article stresses that it is necessary to diminish anxiety and depression level in patients with clinical and subclinical levels, because they influence significantly physical condition of patients. It is concluded that an attending physician should take into consideration patients' adherence to therapy.

**Key words:** *multiple sclerosis, multiple sclerosis disease modifying drugs, adherence to therapy*

**Poverennova Irina Evgenyevna** – Doctor Medicine, Professor, Head of Neurology and Neurosurgery Department. E-mail: ipover555@mail.ru

**Greshnova Irina Vladimirovna** – Candidate of Medicine, Neurologist of superior expert category, Deputy Chief Physician for Treatment. E-mail: tonus@mail.ru

**Zharinova Natalia Olegovna** – Student of the Ulyanovsk State University. E-mail: [natascorpio73@mail.ru](mailto:natascorpio73@mail.ru)

**Khivintseva Elena Viktorovna** – Candidate of Medicine, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department. E-mail: [elena.v.kh@mail.ru](mailto:elena.v.kh@mail.ru)

**Zakharov Aleksander Vladimirovich** – Candidate of Medicine, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department. E-mail: [zakharov1977@mail.ru](mailto:zakharov1977@mail.ru)

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание нервной системы, приводящее к ранней инвалидизации пациентов молодого трудоспособного возраста [1]. На сегодняшний день не существует методов терапии, способных полностью остановить развитие заболевания, однако изучение патогенеза рассеянного склероза привело к использованию группы препаратов, которые получили название «препараты, изменяющие течение рассеянного склероза» (ПИТРС). Они снижают частоту и тяжесть обострений, положительно влияют на динамику очагов демиелинизации по данным магнитно-резонансной томографии, замедляют нарастание неврологического дефицита, хотя при этом обладают рядом побочных эффектов [1, 2]. Особенностью терапии этой группы ПИТРС является то, что большая часть из них имеет инъекционную форму с частотой введения от еженедельных до ежедневных, отмечается побочный эффект в виде пирогенной реакции после введения, требуется длительный регулярный прием препарата, отсутствует быстрый осязаемый эффект, требуется соблюдение схем и режима приема и дозирования препарата, что, безусловно, влияет на приверженность к лечению [2, 3]. Важным аспектом является и собственное отношение пациента к проводимому лечению: завышенные ожидания от проводимой длительной терапии, несмотря на которую могут прогрессировать симптомы заболевания, неполное понимание сущности болезни-модифицирующей терапии, взаимоотношения с лечащим врачом, что также влияет на приверженность к терапии ПИТРС [3, 4].

По данным ВОЗ (2003), приверженность терапии определяется как степень, в которой поведение человека соответствует рекомендациям медицинского специалиста. Низкая приверженность у пациентов с РС является одной из основных причин снижения терапевтического эффекта, повышающей вероятность развития обострений и прогрессирования заболевания, что, в свою очередь, ведет к снижению качества жизни пациентов [2, 5].

**Целью** исследования явилось изучение приверженности больных РС к лечению препаратами группы ПИТРС. **Задачи**

**исследования:** оценить комплаентность пациентов в зависимости от использования того или иного препарата; определить корреляции между приверженностью к терапии и уровнем тревоги и депрессии; выявить зависимость приверженности к терапии от балла EDSS и длительности заболевания у больного.

#### Материалы и методы

Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 65 лет, балл по шкале инвалидизации больных РС «Expanded Disability Status Scale» (EDSS) не выше 6,5; длительность применения инъекционного препарата первой линии не менее полугода.

В исследование были включены 74 пациента (63 женщины и 11 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом достоверный рассеянный склероз по критериям Мак Дональда (2010). Длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 41 года ( $m=10,99\pm 1,9$ ). Статистически значимых различий групп по полу и возрасту выявлено не было ( $p>0,05$ ). Все обследованные принимали препараты так называемой первой линии терапии РС: интерферон  $\beta 1b$  с инъекциями через день получали 7 человек, интерферон  $\beta 1a$  с еженедельными инъекциями – 31 пациент, глатирамера ацетат с ежедневными инъекциями – 36 больных. Суммарную оценку неврологического дефицита проводили по расширенной шкале инвалидизации EDSS.

В работе использовали опросник для оценки неспецифической приверженности больных к лечению MMAS-8 («8-item Morisky Medication Adherence Scale»), состоящий из 8 вопросов, согласно которому пациенты делились на группы высокого (8 баллов), среднего (7-6 баллов) и низкого (менее 5 баллов) комплаенса [6]. Проценты считали путем взятия 8 баллов за 100%, так как это максимальный уровень приверженности. В качестве анкеты для оценки эмоционального состояния использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS, разработанную A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г., в которой 0-7 баллов эквивалентны отсутствию признаков эмоционального напряжения, 8-10 баллов показывают субклинический уровень, выше 11 баллов – клинически выраженные признаки тревоги

**Зависимость степени приверженности к терапии ПИТРС от уровня тревожности и депрессии у больных РС**

Группы больных	Степень выраженности тревожности	Степень выраженности депрессии
С высокой приверженностью к терапии (8 баллов)	5,74 ± 4,14*	3,00 ± 2,56
Со средней приверженностью к терапии (6-7 баллов)	4,67 ± 3,44	2,71 ± 2,37
С низкой приверженностью к терапии (5 и менее баллов)	11,43 ± 4,76*	5,88 ± 4,05

\* $p < 0,001$   
и депрессии. Для неспецифической оценки качества жизни пациентов использовали шкалу SF-36.

**Результаты и обсуждение**

Приверженность к терапии на всех препаратах первой линии ПИТРС находилась на среднем уровне и по возрасту распределилась следующим образом: пациенты, применявшие препараты интерферона β1b, имели самый низкий уровень комплаенса – 5,7±2,0 (71,1%). Группа, использующая инъекции глатирамера ацетата, имела более высокий показатель комплаенса – 6,2±1,6 (77,3%), а больные, получающие интерферон β1a, были привержены к терапии более других групп – 6,6±1,5 (82,4%). Это может быть связано с тем обстоятельством, что интерферон β1b используется в виде подкожных инъекций через день с развитием гриппоподобного синдрома после введения; глатирамера ацетат – в виде ежедневных инъекций, но без развития выраженных побочных эффектов; интерферон β1a – в виде внутримышечных инъекций один раз в неделю.

Согласно полученным данным, у пациентов с высоким уровнем приверженности достоверно ( $p < 0,05$ ) уровень физического здоровья по шкале SF-36 оказался на 14 баллов выше, чем у больных с низкой приверженностью к терапии (77,0±27,8 и 63,2±30,7 баллов соответственно). Выявлено, что значение комплаенса влияет не только на физическое, но и на эмоциональное состояние больных. Так, достоверно установлено ( $p < 0,001$ ), что уровень психического здоровья у высоко приверженных пациентов достигает показателей 71,3±20,3 балла, в то время как у мало приверженных пациентов он держится на среднем уровне и составляет – 61,8 ± 24,8 баллов.

При анализе данных, представленных в таблице 1, были получены статистически значимые результаты ( $p < 0,001$ ), свидетельствующие о том, что пациен-

ты с низкой приверженностью к терапии ПИТРС имели высокую степень тревожности по шкале HADS (11,4±4,8), тогда как больные, демонстрировавшие высокий уровень комплаенса, имели уровень тревожности, соответствующий нормальным значениям (5,7 ± 4,1).

Пациенты со средней приверженностью к терапии имели самые низкие показатели тревоги/депрессии. Кроме того, было отмечено закономерное соответствие уровней выраженности тревоги/депрессии у пациентов с РС.

Согласно данным проведенного исследования, длительность заболевания значительно влияет на выраженность тревожно-депрессивных проявлений у больного. Так, пациенты с длительностью заболевания до 5 лет имеют уровень тревожности, равный 6,7±5,7 баллам; группа со стажем 6-10 лет находится в состоянии субклинического проявления тревожности – 8,2±4,3 баллов; больные с длительностью заболевания 11-15 лет имеют еще более высокий уровень тревожности – 9,1±5,1 балла. Спустя 15 лет от начала заболевания уровень тревожности возвращается к нормальному показателю – 5,5±4,6 баллов. Вместе с тем, данная группа показывает самый высокий уровень приверженности к терапии (6,9±1,4 – 86,6%), в то время как пациенты с длительностью заболевания до 11-15 лет имеют самый низкий уровень комплаенса (5,0 ± 1,5 – 62,5%).

Выявлена значимость балла EDSS для формирования уровня тревожности и приверженности пациентов к терапии. Так, пациенты с EDSS 4-5 баллов имели самый высокий показатель тревоги и депрессии (9,6±6,2 и 5,5±4,2) и самый низкий показатель приверженности к лечению – 5,8±1,4 (72,2%), в то время как пациенты с EDSS 0,5-3 балла показывали самую высокую приверженность – 6,6±1,6 (82,4%) и самый низкий уровень тревоги и депрессии – 6,0±4,2 и 2,8±2,6, что является статистически достоверным ( $p < 0,001$ ).

**Обсуждение**

Вариабельность показателей приверженности к терапии пациентов, принимающих разные группы препаратов, вероятнее всего, связана с частотой введения лекарственных средств и побочными эффектами терапии. Именно поэтому комплаентность пациентов группы интерферонов β1b является самой низкой, а больных группы инъекций интерферонов β1a – самой высокой. Крайне важным фактом является значительно лучшее физическое самочувствие по шкале SF-36, выявленное у высоко приверженных к терапии пациентов, что лишнее подтверждает необходимость контроля комплаенса лечащим врачом. Стоит обратить особенное внимание на то, что, согласно данным исследования, тревожность и депрессия у больных РС являются предикторами низкого уровня приверженности к терапии.

Помимо этого, группой риска развития низкого комплаенса являются пациенты с баллом 4-5 по шкале EDSS (5,8±1,4 – 72,2%). Этот факт можно объяснить тем, что при данном уровне инвалидизации неврологический дефицит становится для пациента более очевидным, влияя на способность продолжать трудовую деятельность, самостоятельно выполнять инъекции, в результате чего растет выраженность тревоги и депрессии, снижается уровень приверженности к терапии. В то же время, больные, имеющие 0,5-3 балла по шкале EDSS, являются социально активными, эмоционально стабильными и наиболее приверженными к терапии, поскольку заболевание на этой стадии не вызывает значимой инвалидизации. Согласно данным проведенного исследования, значимым обстоятельством также является длительность течения заболевания: у больных со стажем болезни 11-15 лет – самый низкий уровень комплаентности, что может быть связано с имеющимся у них высоким уровнем тревожности.

**Выводы**

1. Согласно результатам проведенного исследования, среди препаратов первой линии ПИТРС более высокую приверженность к терапии показывает интерферон β1a с кратностью инъекций 1 раз в неде-

лю по сравнению с препаратами, вводимыми ежедневно или через день.

2. Особого внимания заслуживают показатели тревоги/депрессии как предикторы развития низкого уровня приверженности пациентов к лечению. Шкала тревоги и депрессии HADS может использоваться для определения уровня тревоги/депрессии, а также для выявления депрессии как побочного эффекта терапии при использовании препаратов группы интерферонов.

3. Необходимо корректировать тревожно-депрессивные состояния пациентов с клиническими и субклиническими показателями шкалы HADS, так как они значимо влияют на физическое состояние больных.

4. Лечащему врачу необходимо знать о наличии «группы риска» – пациентов с баллом 4-5 по шкале EDSS, которые нуждаются в особом внимании ввиду их недостаточной комплаентности.

5. Учитывая высокую стоимость лечения ПИТРС, вопросы приверженности пациентов к терапии должны постоянно находиться в поле зрения лечащего врача.

*Конфликт интересов отсутствует.*

**Список литературы**

1. Гусев Е.И. Рассеянный склероз. Клиническое руководство / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. – М.: Реал Тайм, 2011. – 520 с.
2. Барабаш И.А., Карнаух В.Н. Раннее начало и приверженность к терапии ПИТРС // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – Т. 115. – № 8. – С. 46-47.
3. Касаткин Д.С. Оценка и прогнозирование безопасности терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза: автореф. дис.... докт. мед. наук: специальность 14.01.11. – М., 2016. – 47 с.
4. Сидоренко Т.В. Приверженность длительной терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: специальность 14.01.11. – М., 2009. – 20 с.
5. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 27-32.
6. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986; 24(1): 67-74.