

Приверженность терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника

А.И. Парфенов, А.В. Каграманова, А.Ф. Бабаян, О.В. Князев

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания кишечника относятся к аутоиммунным системным формам патологии. Концепция постоянного пожизненного приема лекарственных препаратов является краеугольным камнем в их терапии. В обзоре представлены факторы, снижающие приверженность больных лечению и пути ее повышения. Они включают информирование пациента о заболевании и лечении, подбор индивидуального режима терапии, закрепление достигнутого, обеспечение социальной поддержки и взаимодействие с другими специалистами.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, методы измерения приверженности, опросники, приверженность терапии, комплаенс, язвенный колит, шкалы.

Adherence to therapy of patients with inflammatory bowel diseases

A.I. Parfenov, A.V. Kagramanova, A.F. Babayan, O.V. Knyazev

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Inflammatory bowel diseases are autoimmune systemic forms of pathology. The concept of continuous life-long drug intake is a cornerstone in their therapy. The review presents the factors that reduce patients adherence to treatment and ways to improve it. They include informing the patient about the disease and treatment, selection of individual therapy regimen, consolidation of achievements, provision of social support and interaction with other specialists.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, methods of measuring adherence, questionnaires, adherence to therapy, compliance, ulcerative colitis, scales.

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
6-ММП – 6-метилмеркаптопурин
6-МП – 6-меркаптопурин
6-ТГН – 6-тиогуанин нуклеотид
БК – болезнь Крона
ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
ОР – отношение рисков
ФНО – фактор некроза опухоли
ЯК – язвенный колит

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – являются хроническими аутоиммунными заболеваниями кишечника и обладают внекишечными проявлениями. Этиология их неизвестна, выздоровление невозможно, течение характеризуется периодами ремиссии и обострений. Поэтому концепция постоянного пожизненного приема лекарственных препаратов является краеугольным камнем в терапии ВЗК. Стратегия лечения основана на применении 5-аминосалицилатов (5-АСК), глюкокортикостероидов, иммуномодуляторов и биологических препаратов антицитокинового действия. Однако приверженность лечению пациентов с ВЗК часто очень плохая. В течение последних 40 лет ученые активно занимаются изучением приверженности терапии [1, 2].

D.L. Sackett и R.B. Haynes первыми ввели термин «комплаенс» в медицине в 1976 г. [3]. Они определили «комплаенс» как степень соответствия поведения пациента в отношении применения лекарства, выполнения рекомендаций по питанию или изменению образа жизни назначениям и указаниям врача. С этого времени термин претерпел различные изменения, что привело к неправильному толкованию, ошибкам и противоречивым результатам исследований, а также неправильному применению термина в клинической практике. Поэтому предложено новое определение

приверженности приему препаратов, чтобы достичь единообразия в терминологии и методах анализа, что поможет максимально объективно анализировать и интерпретировать научные исследования приверженности приему препаратов [4]. В настоящее время термин «приверженность» является более предпочтительным и определяется как степень, в которой пациент соблюдает дозы лекарств и интервал приема в соответствии с предписанным режимом [2]. «Комплаенс» означает (предполагает) оттенок пассивности поведения пациента в лечебно-диагностическом процессе; план лечения в данном случае не основан на взаимодействии между врачом и пациентом.

Определение приверженности

Приверженность приему препаратов определяется как процесс, при котором пациенты принимают препараты согласно назначениям врача. Это понятие включает три компоненты: инициация (когда пациент принимает первую дозу назначенного препарата), внедрение (степень соответствия приема препаратов в действительности назначенной схеме дозирования от начала приема препарата до последней дозы), прекращение приема (когда пациент пропускает следующую дозу, которую должен принять, и больше не принимает препарат).

Эффективность многих лекарственных препаратов может быть достигнута при строгом соблюдении назначенного режима приема препаратов. В настоящее время нет единого мнения относительно того, какая степень приверженности терапии должна считаться адекватной. В некоторых клинических исследованиях указывают на приемлемый уровень выше 80%, другие авторы считают показатель более 95% обязательным требованием для достижения адекватной приверженности.

Отсутствие приверженности терапии у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50% в развитых странах, а в развивающихся странах этот показатель гораздо выше. При ВЗК данные, касающиеся приверженности терапии, сильно различаются в зависимости от изучаемой популяции (взрослые по сравнению с детьми), от способа приема препарата и методов изучения приверженности терапии, таких как анализ крови, фармацевтическое обеспечение, отчеты (дневник самоконтроля пациента, интервью, анкетирование) и т. д.

В систематическом обзоре 17 исследований, включающих 4322 взрослых пациента с ВЗК, отсутствие приверженности пероральным препаратам составило от 7 до 72% [5]. У пациентов с ВЗК из азиатского региона уровень отсутствия приверженности находился в пределах от 20 до 30%. Например, А. Kawkam и соавт. выявили, что 27,9% пациентов не привержены приему аminosалицилатов [6], тогда как S.B. Kim и соавт. отмечали, что частота отсутствия приверженности соответствует 22,3% в когорте пациентов в Южной Корее [7]. Отсутствие приверженности пероральным препаратам у взрослых пациентов составило от 2 до 93% [8]. J. Jeganathan и соавт. установили, что переход пациентов от педиатров к «взрослым врачам», занимающимся ВЗК у взрослых, не влияет на приверженность терапии [9]. В данном пилотном исследовании частота отсутствия приверженности у молодых пациентов (возраст 18–25 лет) и детей (возраст 12–18 лет) составили 17 и 5%, соответственно ($p=0,28$). Не отмечено существенного статистически значимого различия в шкале MARS (шкала комплаентности Мориски–Грин) между детьми и пациентами, недавно направленными к «взрослым» врачам, а также пациентами, которых давно наблюдают «взрослые врачи», и пациентами с ВЗК, которые изначально лечились у «взрослых» врачей. Показано, что частота приверженности биологической терапии достаточно высока. С. Selinger и соавт. сообщили, что в Австралии у 30% пациентов с ВЗК отсутствует приверженность поддерживающей терапии, при этом уровень приверженности среди пациентов, получающих биологическую терапию, очень высок и составляет 94,7% [10]. А. Lopez и соавт. также выполнили систематический обзор по частоте приверженности пациентов терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (анти-ФНО-терапии), у пациентов с ВЗК [11]. В этот обзор включено 13 исследований с участием 93 998 пациентов (взрослых и детей). Общий уровень приверженности биологической терапии составлял 82,6%, варьируя от 36,8 до 96%.

Сведения об авторах:

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Бабаян Анаит Фахрадовна – врач-гастроэнтеролог отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Последствия низкой приверженности терапии

Отсутствие приверженности у пациентов с ВЗК связано с повышением активности заболевания, рецидивом, потерей ответа к анти-ФНО-терапии, высокой морбидностью и смертностью (например, от колоректального рака, хирургических осложнений), повышением расходов на лечение, неудовлетворительным качеством жизни и высокой частотой инвалидизации [12–18]. S. Kane и соавт. изучали когорту 99 пациентов с ЯК, находящихся в ремиссии более 6 мес и получающих поддерживающую терапию месалазином [12]. Установлено, что у не приверженных терапии пациентов риск рецидива заболевания в 5 раз выше, чем у пациентов, приверженных лечению. В США в ретроспективном исследовании в течение 10 лет 13 062 пациентов с ЯК со средней длительностью наблюдения 6,1 года низкая приверженность терапии пероральными месалазинами статистически значимо коррелировала с высоким риском рецидива ЯК по сравнению с пациентами, имеющими высокий уровень приверженности (отношение рисков – ОР – 2,8; $p<0,001$) [13]. Подобный результат отмечали также А. Robinson и соавт. в ретроспективном исследовании: отсутствие приверженности поддерживающей терапии месалазином связано с существенным повышением риска рецидива [19]. Интересным фактом явилось то, что у приверженных пациентов, которые меняли различные формы месалазина, риск рецидива заболевания выше в 3,5 раза, чем у пациентов, принимавших постоянно одну и ту же лекарственную форму месалазина. Отсутствие приверженности анти-ФНО-терапии может привести к иммуногенности и потере ответа. В нескольких исследованиях изучали взаимосвязь между приверженностью анти-ФНО-терапии и потерей ответа на терапию. M. van der Have и соавт. показали, что из 128 пациентов, которые получали инфликсимаб или адалимумаб, отрицательная приверженность связана с потерей ответа на анти-ФНО-препараты [14].

В некоторых исследованиях установлена взаимосвязь между приверженностью приему препаратов и затратами здравоохранения на лечение пациентов с ВЗК. S. Kane и F. Shaya более 1 мес наблюдали пациентов, которым назначался хотя бы один из препаратов 5-АСК. Они показали, что высокая приверженность связана со снижением затрат на госпитализацию на 62% ($p<0,001$), на амбулаторную помощь – на 13% ($p<0,05$). На 45% снижались расходы на обращения в службу неотложной помощи ($p<0,001$), и на 49,8% снизились расходы на общие затраты здравоохранения по сравнению с пациентами, не приверженными терапии [15].

Данные о взаимосвязи между приверженностью терапии и качеством жизни, связанным со здоровьем, являются спорными и противоречивыми. К.А. Hommel и соавт. изучали взаимосвязь между приверженностью терапии и качеством жизни у 36 взрослых больных ВЗК [16]. Отсутствие приверженности приему 6-меркаптопурина/азатиоприна связано с более низким качеством жизни. G. Hogváth и соавт. включили в исследование 592 пациентов с ВЗК, чтобы оценить, влияет ли качество жизни пациентов на приверженность терапии [17]. Больные заполняли опросник SF-36 и опросник по приверженности терапии. Сделан вывод о том, что нет взаимосвязи между качеством жизни

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

и наличием/отсутствием приверженности терапии. Также показано, что инвалидность, возникшая вследствие ВЗК, гораздо чаще встречалась у пациентов, не приверженных терапии. J. Perry и соавт. впервые провели исследование для изучения взаимосвязи между отсутствием приверженности терапии и утратой трудоспособности (применяли индекс инвалидности, связанный с ВЗК) у пациентов с ВЗК. Инвалидность существенно коррелировала с отсутствием приверженности терапии ($r=0,366$; средний индекс инвалидности по причине ВЗК – 13,5; $p<0,01$) [18].

Методы измерения приверженности

Существует много методов измерения приверженности терапии. Доступные методы можно разделить на прямые и непрямые, но при этом не существует метода, который мог бы считаться «золотым» стандартом. Прямые методы включают биохимический анализ крови, в частности, определение уровня метаболитов препарата в крови или в моче, и непосредственно наблюдение в ходе терапии (например, при лечении туберкулеза). Непрямые методы включают в себя объективный мониторинг использования лекарственных средств (количество принятых таблеток, электронные устройства мониторинга) и отчеты.

Метаболиты лекарственных средств

Тиопурины, включая азатиоприн и меркаптопурин, широко применяются для поддержания ремиссии и преодоления стероидозависимости и стероидорезистентности у больных ЯК и БК. Азатиоприн является пролекарством, которое быстро превращается в 6-меркаптопурин (6-МП) в печени. Затем 6-МП метаболизируется с помощью ферментных путей в 6-метилмеркаптопурин (6-ММП) и активный метаболит, 6-тиогуанин нуклеотид (6-ТГН). Существует взаимосвязь между уровнем 6-ТГН в эритроцитах и клиническим ответом. Мониторинг лекарственных средств – метаболитов тиопурина позволяет определить отсутствие приверженности терапии и выявить рефрактерных к терапии пациентов.

Лекарственный мониторинг также является перспективным инструментом повышения эффективности, безопасности и экономической эффективности биологических препаратов. Мониторинг важен при первичной и вторичной потере ответа на биологическую терапию. Инфузии инфликсимаба и ведолизумаба вводят в центрах антицитокиновой терапии, что позволяет осуществлять мониторинг лекарственной терапии и приверженности терапии, тогда как анти-ФНО-препараты, применяемые подкожно (адалимумаб, голimumаб или цертолизумаб пэгол), пациенты вводят самостоятельно, что затрудняет оценку приверженности. Лекарственный мониторинг приверженности препаратам с подкожным путем введения не изучался в клинических исследованиях. Также существуют недостатки, связанные с измерением метаболитов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые затрудняют оценку приверженности, а именно – индивидуальные различия в скорости метаболизма препаратов среди пациентов и «эффект белого халата» (т. е. прием препаратов только во время визитов в клинику) [20]. Однако прямые методы дороги, трудоемки в выполнении и не применимы в реальной клинической практике. Данные по определению метаболитов метотрексата при оценке клинического ответа у пациентов с ВЗК малочисленны и противоречивы [21]. Измерение метаболитов 5-АСК и N-ацетил-5-АСК методом газовой или жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии является дорогостоящим и малодоступным методом [22].

Подсчет количества таблеток

Подсчет количества лекарственных форм препарата (капсулы, таблетки), которые пациент не принял к назначенному визиту в клинику, можно сравнить с количеством упаковок, полученных пациентом в аптеке. Уровень приверженности, связанный с подсчетом таблеток, рассчитывается как отношение разницы между числом выданных таблеток и числом таблеток, которые пациент вернул, к числу назначенных таблеток. Эта методика простая, объективная и недорогая, но она не может быть применима в российской практике, так как не существует персонализированного учета выданных препаратов в аптечной сети. Более того, подсчет таблеток не подходит для препаратов, которые применяют по требованию.

Данные о выдаче лекарственных препаратов в аптеках

Этот метод учета может быть достоверным только в том случае, если все пациенты получают свои препараты из централизованных аптек, для того чтобы проследить выдачу препаратов. Основным недостатком данного метода является невозможность определить, принимал ли пациент на самом деле выданные препараты.

В настоящее время самыми распространенными методами измерения приверженности терапии, основанными на фармацевтических данных, являются показатель приверженности лечению MPR (количество дней, на которые выдан запас лекарства, делят на количество дней отдельного периода выдачи) и PDC (дословно – «доля дней применения препаратов»; определяется как количество дней, на которые выданы лекарства, за определенный интервал времени), преимущество которого проявляется при оценке комплексной терапии [23]. Пациенты с показателем приверженности MPR или PDC $\geq 80\%$, как правило, считаются приверженными терапии.

Электронные устройства для мониторинга приверженности

Электронные системы мониторинга являются более надежными способами оценки приверженности как для пероральных, так и для парентеральных применяемых препаратов. Система мониторинга выдачи препаратов, содержащихся во флаконах, включает микроэлектронный чип, который регистрирует дату и время открытия каждого флакона с лекарством. Открытие каждой бутылки подразумевает, что пациент принял лекарство. Система предоставляет подробную информацию о поведении пациента и его приверженности. Электронный мониторинг считается практически «золотым» стандартом вследствие высокой корреляции между электронными показателями и клиническим исходом. Однако этот метод очень дорогой и не дает гарантии, что лекарство, которое извлекают из флакона, на самом деле употребляют или принимают корректно.

Отчеты пациентов

Самым распространенным методом измерения приверженности является использование отчетов пациентов. Эти методы включают: 1) дневники пациентов, 2) опросы пациентов и 3) стандартизированные анкеты. Преимуществом этих методов является то, что они простые, легкие, недорогие, а также отличаются высокой специфичностью у не приверженных пациентов. Однако нет вероятности, что ответ участника соответствует действительности, а не просто оправдывает ожидания интервьюера.

1. Дневники пациентов. Дневники помогают отслеживать любые назначения, включая применение препаратов

и соблюдение диеты, и должны заполняться ежедневно, непосредственно сразу после приема препарата или приема пищи согласно назначенной диете. Исследования по использованию пациентами дневников подтвердили их роль как надежного метода получения достоверных данных. К сожалению, заполнение дневников является обременительным для пациентов процессом. Поэтому достаточно часто важная информация может быть упущена или пациент заполняет дневники только перед визитом в клинику. Более того, переоценка приверженности является распространенным явлением при ведении дневников. R.J. Straka и соавт. еще в 1997 г. предложили оценивать точность дневников пациентов относительно электронного мониторинга приверженности. Оказалось, что 67% пациентов переоценивают свою приверженность при самостоятельном ведении дневников. В среднем 30% ежедневных записей о приеме препарата оказались ошибочными при сравнении с данными электронной системы мониторинга.

2. Опрос (интервью) пациентов. Опрос пациентов врачами является легким и недорогим методом для оценки приверженности. Профессионализм интервьюера в постановке вопросов влияет на точность и ценность опроса. Рекомендовано задавать открытые и четкие вопросы; не стоит задавать негативные вопросы, которые могут показать пациентам некорректными и обвиняющими их в несоблюдении рекомендаций, так как это может исказить ответы пациентов. Примерами вопросов по приверженности лечению, которые способствуют честным ответам, могут быть следующие: «Были ли у Вас трудности, связанные с приемом препаратов?», «Могли бы Вы вспомнить, как часто Вы пропускаете прием препарата?».

3. Опросники (шкалы). Существует большое количество анкет по изучению приверженности приему лекарственных препаратов, которые валидированы для использования в реальной клинической практике или клинических исследованиях. В систематическом обзоре T.M. Nguyen и соавт. [24] описали 43 шкалы, применяемые для объективной оценки приверженности приему лекарственных препаратов. Предложенные шкалы включают и анализируют информацию о различных аспектах приверженности, в том числе барьеры и детерминанты, связанные с приверженностью. Наиболее распространенные опросники для пациентов с ВЗК представлены в табл. 1 и 2 [25].

Шкала приверженности Мориски–Грин первоначально разработана для оценки причин несоблюдения антигипертензивной терапии и состояла из 4 пунктов, определяющих, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. Чувствительность и специфичность шкалы составили 81 и 44% соответственно. В оригинальной шкале каждый пункт оценивается по принципу «Да–Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» – в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными терапии, 1–2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных лечению.

Модифицированная шкала Мориски–Грин разработана в 2008 г., состояла из 8 вопросов и была первой шкалой, используемой у пациентов с ВЗК [26, 27]. В новой шкале неизменным остался лишь вопрос о том, забывает ли пациент принимать назначенные лекарства, дополнительно введен вопрос с развернутым ответом (в отличие от дихотомического «Да–Нет» – в остальных случаях) о том, как часто пациент забывает принять все назначенные препараты. Вопрос о прекращении приема препаратов в случае

Таблица 1. Опросник по приверженности Мориски–Грин [25]

Вопрос	Шкала
1. Забывали ли Вы когда-либо принять препарат?	Да – 1 Нет – 0
2. Были ли у Вас когда-либо ситуации, которые привели к тому, что Вы забывали принять препарат?	Да – 1 Нет – 0
3. Прекращаете ли Вы прием препарата, когда чувствуете себя лучше?	Да – 1 Нет – 0
4. Иногда, если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, прекращаете ли Вы принимать препарат?	Да – 1 Нет – 0

Таблица 2. Опросник по приверженности Мориски–Грин для пациентов с ВЗК [25]

Вопрос	Шкала
Забываете ли Вы принимать препараты?	Да – 0 Нет – 1
Пациенты иногда пропускают прием препарата по другим причинам (не связанным с забывчивостью). Вспомните, за последние 2 нед были ли у Вас дни, когда Вы не принимали препарат?	Да – 0 Нет – 1
Прекращали ли Вы когда-либо прием препарата, потому что Вам становилось хуже, не уведомляя об этом врача?	Да – 0 Нет – 1
Когда Вы путешествуете или уезжаете из дома, забываете ли Вы взять с собой лекарства?	Да – 0 Нет – 1
Принимали ли Вы препараты вчера?	Да – 0 Нет – 1
Когда Вы чувствуете, что ВЗК в ремиссии под контролем, Вы прекращаете прием препаратов?	Да – 0 Нет – 1
Ежедневный прием препаратов неудобен для некоторых людей. Испыгивали ли Вы неудобства из-за необходимости придерживаться плана лечения ВЗК?	Да – 0 Нет – 1
Как часто у Вас возникали ситуации, когда Вы забывали принять препарат?	
редко/никогда	1,00
изредка	0,75
иногда	0,50
часто	0,25
всегда	0

улучшения самочувствия трансформировался в два вопроса: о прекращении приема лекарств при ощущении, что симптомы болезни находятся под контролем, и о наличии неудовлетворенности больного из-за необходимости соблюдения режима приема лекарственных препаратов. Вопрос о прекращении приема препарата в случае ухудшения самочувствия дополнен сбором информации о том, сообщает ли пациент о таком эпизоде своему лечащему врачу. Также авторы внесли информацию о пропусках в приеме лекарственных препаратов за последние 2 нед, о приеме всех назначенных лекарств за вчерашний день, а также о том, забывает ли пациент брать с собой лекарства и принимать их в случае каких-то поездок. Результаты опроса по новой шкале из 8 вопросов коррелируют с прежним 4-вопросным вариантом (коэффициент корреляции Пирсона – 0,64; $p < 0,05$). Чувствительность и специфичность нового теста составили 93 и 53%, соответственно.

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой градуированную шкалу от 0 до 100% с 10% интервалом. Пациент должен ответить на вопрос «Насколько правильно вы принимаете препарат в соответствии с назначенной врачом схемой?» и сделать отметку на горизонтальной линии, при этом 100% соответствует самой лучшей степени приверженности. Пациенты с показателем менее 80% согласно шкале считаются не приверженными терапии, тогда как 80% и более указывает на высокую приверженность.

Существует несколько вариантов **шкалы приверженности к терапии MARS**, которые включают 9, 5 и 4 пунктов. Опросник из 4 вопросов наиболее часто применяется у пациентов с ВЗК и основан на принципе 5-балльной шкалы Лайкерта [28]. При ответе на пункты: «Я самостоятельно изменяю дозу препарата», «Я забываю принимать препарат», «Я самостоятельно решаю пропустить прием препарата», «Я прекращаю прием препаратов» – следует выбрать, к примеру, от 1 (всегда) до 5 (никогда). Далее баллы суммируются, их сумма может составить от 4 до 20 баллов, при этом участники, набравшие от 4 до 16 баллов, считаются не приверженными, а от 17 до 20 – высоко приверженными терапии. Таким образом, можно заключить, что ВАШ является наиболее подходящим методом измерения приверженности терапии в клинической практике, а шкала Мориски–Грин из 8 пунктов может быть использована дополнительно для более детального изучения причин плохой приверженности.

Факторы, связанные с отсутствием приверженности

Определение факторов низкой приверженности терапии помогает планировать мероприятия по улучшению приверженности и клинических исходов заболевания. В недавнем систематическом обзоре А.С. Jackson и соавт. показали, что существует тесная взаимосвязь между демографическими, клиническими, психосоциальными факторами и отсутствием приверженности пациентов с ВЗК [5]. Установлено, что плохая приверженность приему пероральных препаратов у пациентов с ВЗК наиболее часто наблюдается у молодых, неженатых пациентов, а также пациентов трудоспособного возраста с непродолжительным анамнезом заболевания. Назначение сопутствующей дополнительной терапии в целом также связано с низкой приверженностью.

Взаимосвязь между психологическими факторами (депрессия и тревожность) и отсутствием приверженности остается неизученной. В обзоре С.А. Jackson и соавт. отсутствие приверженности наблюдалось при наличии психологических проблем (депрессия, тревожность, психиатрическое заболевание или хронический стресс), отрицательном мнении пациента о препаратах и отсутствии взаимопонимания между врачом и пациентом. И наоборот, последнее исследование С.Р. Selinger и соавт. показало, что отсутствие приверженности у больных ВЗК не связано с тревожностью и депрессией. Кроме этого, участие пациентов с ВЗК в сообществах больных, страдающих ЯК и БК, связано с улучшением приверженности [28].

Помимо этого, часто выявляется плохая приверженность приему месалазина. А.С. Moss и соавт. разработали опросник из 10 пунктов и определили тех, кто находился в группе риска неприверженности в будущем [29]. Они выяснили, что мнение пациентов о необходимости поддерживающей терапии месалазином и их беспокойство о побочных эффектах влияют на приверженность приему этого препарата.

Понимание того, что традиционных способов определения неприверженности у больных ВЗК недостаточно, ведет

к поиску новых подходов к решению этой проблемы. Следует, по-видимому, учитывать факторы, влияющие на способность пациентов выполнять рекомендации по лечению, и факторы, влияющие на мотивацию при назначении и продолжении лечения. Так, можно выделить следующие варианты отношения к предлагаемому лечению: принимающее, амбивалентное отношение, скептическое отношение и индифферентное отношение. Надо полагать, что приверженность больных лечению в этих группах будет различной.

Мероприятия по улучшению приверженности

Существует много различных мероприятий, повышающих приверженность терапии при хронических заболеваниях. Однако данные литературы малочисленны и результаты исследований различаются в зависимости от популяции пациентов, стратегии, методов оценки приверженности и оценки клинического исхода, что делает сравнение результатов недостоверным. Более того, исследования в основном сконцентрированы на взрослых пациентах с ВЗК и на улучшении приверженности приему пероральных вариантов месалазина.

Мероприятия по улучшению приверженности могут быть разделены на образовательные, меры по изменению поведения и когнитивно-поведенческие меры (КПМ).

Обучение

Мероприятия по обучению включают информирование пациентов об этиологии ВЗК, патогенезе, анатомии, обследовании, консервативном и оперативном лечении, механизме действия и режиме приема лекарственных препаратов, возможных побочных эффектах, последствиях плохой приверженности лечению, течении заболевания, питании и осложнениях ВЗК. В рандомизированных контролируемых исследованиях влияния обучения у взрослых пациентов с ВЗК В.М. Waters и соавт. показали более низкий, хотя статистически незначимый, уровень плохой приверженности и обеспечения ресурсами здравоохранения у группы, проходящей обучение, по сравнению с группой стандартного лечения [30]. В другом исследовании Д.К. Тiao и соавт. изучали влияние и длительность консультирования пациентов ВЗК фармацевтами на уровень приверженности [31]. Пациенты с плохой приверженностью направлялись на индивидуальные консультации к фармацевтам, которые отвечали на вопросы о сомнениях, побочных действиях, рисках, тревоге и т. д. В исследовании показано, что консультации пациентов с плохой приверженностью терапии фармацевтами эффективно повышают уровень приема препаратов, при этом данный показатель приближается через 3 мес к уровню приверженных пациентов и сохраняется по меньшей мере 15 мес. Однако отдельно обучение редко применяется в повышении приверженности пациентов и всегда является частью комплексного подхода, проводимого на мероприятиях «Школа для пациентов с ВЗК».

Мероприятия по изменению модели поведения

За рубежом проводят мероприятия по коррекции поведения – стратегии, разработанные для влияния на поведение посредством создания, напоминания (подсказки) или поощрения за правильное поведение (усиление поддержки) [32]. Такие меры включают в себя систему визуальных или аудионапоминаний, использование специальных контейнеров для лекарственных препаратов на неделю или на сутки, упрощение дозирования и оценку приверженности с обратной связью с пациентом (поощрения и укрепление под-

держки) и т. д. Упрощение режима дозирования месалазина до однократного приема для поддержания ремиссии ЯК улучшает приверженность. В пилотном исследовании S. Kane и соавт. рандомизировали взрослых больных ЯК на группу пациентов, получающих однократно препарат месалазина, и группу с традиционным режимом приема (2 или 3 раза в сутки) [33]. К 3-му месяцу после инициации исследования все пациенты группы с однократным приемом препарата сохранили хорошую приверженность, тогда как во второй группе только 70% пациентов оставались привержены лечению. Через 6 мес в группе с однократным приемом препарата отмечалось сохранение высокой приверженности. В другом многоцентровом рандомизированном простом слепом исследовании A.U. Dignass и соавт. показали, что у пациентов с ЯК, получавших месалазин 2 г с пролонгированным высвобождением, частота ремиссии и приверженность терапии, измеренная с помощью ВАШ, выше, по сравнению с теми, кто принимал месалазин по 1 г 2 раза в сутки [34]. Похожие результаты получены Y. Suzuki и соавт. в японской популяции. Однократное дозирование месалазина с pH-зависимым высвобождением так же эффективно и безопасно, как и 3-кратное дозирование для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК [35].

Использование аудиовизуальной системы напоминания (например, текстовое напоминание на телефоне, голосовое устройство) и контейнеров для препаратов являются удобными в практике средствами, повышающими приверженность лечению. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований мероприятий, направленных на напоминание пациентам, обнаружил статистически значимое повышение приверженности в группах пациентов, использующих такие устройства, по сравнению с контрольной группой, тогда как тип напоминающего устройства не оказывал существенного влияния на уровень приверженности [36].

Когнитивно-поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческие мероприятия включают в себя психологическую и поведенческую терапию, цель которой заключается в улучшении приверженности. КПТ работает по принципу того, что «вера в препарат» может ослабить симптомы болезни, а отсутствие «веры в препарат», наоборот, усиливать их. КПТ бывает разной в зависимости от решаемой проблемы и повышения мотивации к приверженности. КПТ не изучалась у взрослых больных ВЗК. У детей, страдающих ВЗК, обучение навыкам решения проблем оценивалось как мероприятие, направленное на усиление приверженности. R.N. Greenley и соавт. включили в исследование 76 детей (от 11 до 18 лет), получавших пероральные препараты при ВЗК в качестве поддерживающей терапии [37]. Их рандомизировали на группы, прошедшие 2 или 4 курса обучения. Умеренное повышение приверженности отмечалось после второго курса у пациентов с плохой приверженностью на исходном уровне. Существенное повышение приверженности после второго курса обучения зафиксировано у более взрослых подростков (15–18 лет).

Мультикомплексный подход

При этом подходе используются комбинации различных стратегий: обучение, поведенческая терапия, КПТ, мотивационные опросы, телемедицина, включая телемониторинг, телеобучение, телеконсультации и телелечение. Большинство исследователей улучшения приверженности приему препаратов при ВЗК использовали мультикомплексный подход и доказали пользу этого подхода в повышении приверженности приему пероральных препаратов

при ВЗК как у взрослых, так и у детей [38–42]. Мотивационные опросы (мотивирующие беседы) – это консультационные процедуры, используемое для усиления мотивации к переменам.

За два последних десятилетия прогресс в системах информационных и коммуникативных технологий оказал влияние на практическую медицину. Телемедицина, применение информационных и коммуникативных технологий для обеспечения медицинской помощи на расстоянии без необходимости непосредственного контакта с пациентом, является многообещающим инструментом при лечении больных [43]. В проспективном открытом исследовании N. Pedersen и соавт. показали статистически значимую разницу в приверженности на протяжении 3 мес терапии месалазином у пациентов с легким и среднетяжелым ЯК исходно и на 12-й неделе, по данным опросников ВАШ ($p < 0,001$) и шкалы приверженности терапии MARS ($p < 0,001$) [44].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании M. Elkjaer и соавт. не выявили статистически значимого различия в уровне приверженности на 12-м месяце исследования между группой, использующей телемедицину, и контрольной группой, хотя краткосрочная приверженность до 4 нед существенно улучшилась в группе телемедицины [39]. Еще в одном аналогичном исследовании пациентов с ЯК применение телемедицины не улучшило течение заболевания, качество жизни или приверженность по сравнению с обычным ведением пациентов в течение 1 года [45]. Из всего вышеизложенного следует, что терапия с использованием телетехнологий может улучшить приверженность терапии при острой атаке ЯК.

Телемедицина применялась у взрослых пациентов с ВЗК. K.A. Hommel и соавт. разработали неконтролируемое клиническое пилотное исследование для оценки поведенческой терапии и приверженности пациентов [46]. Программа состояла из 4 еженедельных сессий, каждая длилась 60–90 мин. Видеосеанс проводили с помощью скайпа между пациентами и психологами. Хотя эта программа снизила приверженность терапии тиопуринами с 61 до 53% после лечения (статистической разницы не выявлено вследствие маленького размера выборки), но значимо повысила приверженность терапии месалазином от 62 до 91%. Также исследователи сообщили об экономии расходов и времени на поездку к врачу. Образовательные стратегии, использование аудиовизуальных систем напоминания доказали эффективность в рандомизированных клинических исследованиях в отношении улучшения приверженности пациентов с ВЗК. Использование этих стратегий может быть полезным у пациентов, которые недостаточно хорошо поняли план лечения или которым было сложно обратиться в режиме приема препаратов.

Заключение

Приверженность приему препаратов является важной составляющей стратегии лечения больных ВЗК. Ее снижение ведет к неблагоприятным исходам заболевания, повышению активности, рецидивам, потере ответа на терапию анти-ФНО-препаратами, снижению качества жизни, повышению расходов на лечение, инвалидизации и смертности.

Различные стратегии, включая обучение, упрощение дозирования, использование аудиовизуальных систем напоминания и мультикомплексного подхода, позволяют улучшить приверженность терапии. Телемедицина является многообещающим методом повышения приверженности, однако необходимо представить больше данных рандомизированных контролируемых исследований с большими

размерами выборки для подтверждения эффективности этих методов в сравнении с традиционными подходами к лечению пациентов с ВЗК.

Следует отметить, что на российской популяции больных ЯК и БК не проводилось каких-либо значимых исследований по приверженности терапии ВЗК. Данное обстоя-

тельство открывает широкие возможности для исследователей и позволит, с учетом имеющегося зарубежного опыта, снизить частоту рецидивов, осложнений и, соответственно, уменьшить затраты на лечение пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chan W, Chen A, Tiao D, Selinger C, Leong R. Medication adherence in inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2017 Oct;15(4):434-45. doi: 10.5217/ir.2017.15.4.434. Epub 2017 Oct 23. Review.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11(1):44-7.
- Sackett DL, Haynes RB. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1976.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:525-39. doi: 10.1038/ajg.2009.685
- Kawakami A, Tanaka M, Nishigaki M, et al. Relationship between non-adherence to aminosalicylate medication and the risk of clinical relapse among Japanese patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective cohort study. *J Gastroenterol.* 2013;48:1006-15. doi: 10.1007/s00535-012-0721-x
- Kim SB, Kim KO, Jang BI, et al. Patients' beliefs and attitudes about their treatment for inflammatory bowel disease in Korea. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:575-80. doi: 10.1111/jgh.13155
- Spekhorst LM, Hummel TZ, Benninga MA, van Rheeën PF, Kindermann A. Adherence to oral maintenance treatment in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:264-70. doi: 10.1097/MPG.0000000000000924
- Jeganathan J, Lee CH, Rahme A, et al. Medication adherence in transitional inflammatory bowel disease patients: a multicenter pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:111.
- Selinger C, Robinson A, Leong R. Non-adherence to inflammatory bowel disease maintenance medication: extent and predictors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:116.
- Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1528-33. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb
- Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39-43.
- Khan N, Abbas AM, Bazzano LA, Koleva YN, Krousel-Wood M. Long-term oral mesalazine adherence and the risk of disease flare in ulcerative colitis: nationwide 10-year retrospective cohort from the veterans affairs healthcare system. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:755-64. doi: 10.1111/apt.12013
- Van der Have M, Oldenburg B, Kaptein AA, et al. Non-adherence to anti-TNF therapy is associated with illness perceptions and clinical outcomes in outpatients with inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre study. *J Crohns Colitis.* 2016;10:549-55. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw002
- Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1020-4. doi: 10.1007/s10620-007-9968-0
- Hommel KA, Davis CM, Baldassano RN. Medication adherence and quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol.* 2008;33:867-74. doi: 10.1093/jpepsy/jsn022
- Horváth G, Farkas K, Hollósi R, et al. Is there any association between impaired health-related quality of life and non-adherence to medical therapy in inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1298-303. doi: 10.3109/00365521.2012.703233
- Perry J, Chen A, Kariyawasam V, Choong C, Teh WL, Mitrev N, Kohler F, Leong RWL. Medication non-adherence in inflammatory bowel diseases is associated with disability. *Intest Res.* 2018 Oct;16(4):571-8. doi: 10.5217/ir.2018.00033
- Robinson A, Hankins M, Wiseman G, Jones M. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:531-8. doi: 10.1111/apt.12396
- Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med.* 1990;150:1509-10.
- Fong S, Ward MG, Nasr I, et al. PWE-111 higher red blood cell methotrexate polyglutamates correlate with increased disease activity, and are useful in assessing adherence. *Gut.* 2014;63(Suppl 1):A173.
- Gifford AE, Berg AH, Lahiff C, Cheifetz AS, Horowitz G, Moss AC. A random urine test can identify patients at risk of mesalazine non-adherence: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:249-55. doi: 10.1038/ajg.2012.419
- Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:565-74. doi: 10.1002/pds.1230
- Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77:427-45. doi: 10.1111/bcp.12194
- Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: final response. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:262-3.
- Trindade AJ, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman TA. Are your patients taking their medicine? Validation of a new adherence scale in patients with inflammatory bowel disease and comparison with physician perception of adherence. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:599-604. doi: 10.1002/ibd.21310
- Kane S, Becker B, Harmsen WS, Kurian A, Morisky DE, Zinsmeister AR. Use of a screening tool to determine nonadherent behavior in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:154-60. doi: 10.1038/ajg.2011.317
- Selinger CP, Eaden J, Jones DB, et al. Modifiable factors associated with nonadherence to maintenance medication for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2199-206. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829ed8a6
- Moss AC, Lillis Y, Edwards George JB, et al. Attitudes to mesalazine questionnaire: a novel tool to predict mesalazine non-adherence in patients with IBD. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1850-5. doi: 10.1038/ajg.2014.158
- Waters BM, Jensen L, Fedorak RN. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:235-44.
- Tiao DK, Jeganathan J, Chen A, et al. Impact of targeted pharmacist counselling intervention on IBD medication adherence. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:106.
- Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007;167:540-50. doi: 10.1001/archinte.167.6.540
- Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalazine for maintenance of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:170-3.
- Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, et al. Mesalazine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:762-9.

35. Suzuki Y, Iida M, Ito H, et al. 2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) once daily is as effective as three times daily in maintenance of remission in ulcerative colitis: a randomized, noninferiority, multi-center trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:822-32. doi: 10.1097/MIB.0000000000001065
36. Fenerty SD, West C, Davis SA, Kaplan SG, Feldman SR. The effect of reminder systems on patients' adherence to treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:127-35. doi: 10.2147/PPA.S26314
37. Greenley RN, Gumidyala AP, Nguyen E, et al. Can you teach a teen new tricks? Problem solving skills training improves oral medication adherence in pediatric patients with inflammatory bowel disease participating in a randomized trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:2649-57. doi: 10.1097/MIB.0000000000000530
38. Cook PF, Emiliozzi S, El-Hajj D, McCabe MM. Telephone nurse counseling for medication adherence in ulcerative colitis: a preliminary study. *Patient Educ Couns.* 2010;81:182-6. doi: 10.1016/j.pec.2009.12.010
39. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut.* 2010;59:1652-61. doi: 10.1136/gut.2010.220160
40. Moshkovska T, Stone MA, Smith RM, Bankart J, Baker R, Mayberry JF. Impact of a tailored patient preference intervention in adherence to 5-aminosalicylic acid medication in ulcerative colitis: results from an exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1874-81. doi: 10.1002/ibd.21570
41. Hommel KA, Herzer M, Ingerski LM, Hente E, Denson LA. Individually tailored treatment of medication nonadherence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:435-9. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182203a91
42. Hommel KA, Hente EA, Odell S, et al. Evaluation of a groupbased behavioral intervention to promote adherence in adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:64-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834d09f1
43. Aguas Peris M, Del Hoyo J, Bebia P, et al. Telemedicine in inflammatory bowel disease: opportunities and approaches. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:392-9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000241
44. Pedersen N, Thielsen P, Martinsen L, et al. eHealth: individualization of mesalazine treatment through a self-managed webbased solution in mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2276-85. doi: 10.1097/MIB.0000000000000199
45. Cross RK, Cheevers N, Rustgi A, Langenberg P, Finkelstein J. Randomized, controlled trial of home telemanagement in patients with ulcerative colitis (UC HAT). *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1018-25. doi: 10.1002/ibd.21795
46. Hommel KA, Hente E, Herzer M, Ingerski LM, Denson LA. Telehealth behavioral treatment for medication nonadherence: a pilot and feasibility study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:469-73. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c2a1b

Поступила 17.06.2018