

УДК 616.832-004.2-085-07 (471.331)

К.Б. Сорокина, Л.В. Чичановская, Н.Н. Иванова

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НЕЙ БОЛЬНЫХ В ТВЕРСКОЙ ОБЛАСТИ

*Кафедра неврологии, медицинской генетики и нейрохирургии  
ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России*

Ведение больных с установленным диагнозом рассеянного склероза предполагает обязательную и длительную базисную терапию иммуномодулирующими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза – интерферонами бета и глатирамера ацетатом. У 150 пациентов-жителей Тверской области с установленным диагнозом рассеянного склероза проведен анализ ее эффективности и приверженность к этим препаратам. Основными факторами, снижающими приверженность больных к терапии ПИТРС, являются выраженные побочные реакции после введения препарата в виде гриппоподобного синдрома на прием интерферонов, локальные реакции в месте инъекции некоторых интерферонов и глатирамера ацетата. Приверженность к проводимой терапии также снижается в связи с необходимостью самостоятельно выполнять инъекции препаратов в течение продолжительного времени, нарушающей качество жизни больных и формирующей тревогу и депрессию.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, ПИТРС, приверженность, отказы, побочные реакции, тревога, депрессия.

## ANALYSIS OF EFFICIENCY AND PATIENTS TREATMENT COMPLIANCE FOR LONG-TERM THERAPY WITH DIFFERENT TYPES OF DRUGS, CHANGING THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS, IN THE TVER REGION

K.B. Sorokina, L.V. Chichanovskaja, N.N. Ivanova

*Tver State Medical University*

Management of patients with a diagnosis of multiple sclerosis involves compulsory and long-term basic therapy with immunomodulatory drugs that change the course of multiple sclerosis (PITRS) – the beta-interferons and glatiramer acetate. In 150 patients, residents of the Tver region, with an established diagnosis of multiple sclerosis analysis of its efficiency and treatment compliance to these drugs was conducted. The main factors reducing compliance of patients to treatment with PITRS are expressed adverse reactions after administration of interferonas flu-like syndrome, local reactions at the injection site of some of the interferons and glatiramer acetate. Treatment is also reduced due to the need to carry out self-injection of drugs for a long time that disrupts the quality of life and generates anxiety and depression.

*Key words:* multiplesclerosis, PITRS, treatment compliance, treatment refusal, adverse reactions, anxiety, depression.

### Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание, проявляющееся многоочаговым поражением преимущественно центральной нервной системы с рассеянной неврологической симптоматикой у лиц молодого возраста (18–45 лет), быстро приводящее к тяжелым инвалидирующим последствиям [3]. В настоящее время основным доказанным и эффективным методом лечения рассеянного склероза во всем мире считается применение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) [4]. Иммуномодулирующей терапии уделяется большое внимание, так как основной целью ее использования является уменьшение частоты обострений, поскольку каждое следующее обострение ведет к ухудшению состояния пациента и возникновению дальнейших необратимых процессов в ЦНС [2]. Все зарегистрированные на сегодняшний день препа-

раты первой линии являются инъекционными и вводятся подкожно с различной частотой (в зависимости от вида назначаемых препаратов) – от 1 раза в неделю до ежедневного введения [4]. Как и любые другие препараты, ПИТРС имеют побочные действия, что влияет на приверженность этой терапии. На низкую приверженность базовой терапии, несомненно, влияет и необходимость регулярных, длительных, самостоятельно выполняемых пациентом инъекций, снижающих качество жизни больных РС [1, 4].

Целью исследования явилась оценка неврологического и нейропсихологического статуса больных РС, принимающих ПИТРС, выявление факторов, приводящих к низкой приверженности терапии ПИТРС и отказу от ее проведения больными с установленным диагнозом РС, а также обоснование основных способов решения проблемы низкой приверженности базовой терапии РС.

### Материалы и методы

В течение 5 лет нами было обследовано 150 пациентов с установленным диагнозом РС. В ходе динамического наблюдения за ними проводился неврологический осмотр с определением неврологического дефицита при использовании расширенной шкалы инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale), нейропсихологическое обследование (оценка состояния тревожности по шкале Спилбергера в модификации Ханина и оценка уровня депрессии по шкале Бека), а также анализ данных выписных эпикризов и протоколов медицинских осмотров в амбулаторных картах пациентов. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 11.5 для Windows и стандартного пакета программ Statistica 6.0 for Windows.

### Результаты и обсуждения

В Тверской области по данным на 2013 г. зарегистрировано 830 больных РС [5], лишь 411 из них получают в качестве базовой терапии препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, что соответствует общепринятым стандартам оказания помощи больным РС. Основной целью приема ПИТРС больными РС является снижение частоты обострений и замедление развития заболевания, но не купирование той или иной симптоматики. К препаратам первой линии терапии относятся препараты группы бета-интерферонов и глатирамера ацетат.

Распределение больных по группам принимаемых препаратов представлено в табл. 1. Терапию глатирамером ацетата получают 38% больных, различные группы интерферонов бета – 62% пациентов.

Для выполнения поставленных задач оценивалось влияние приема иммуномодуляторов на развитие заболевания с учетом двух параметров: о

неврологическом дефиците судили по частоте обострений и потребности в госпитализации (табл. 2), нейропсихологический статус оценивали по уровню тревожности и депрессии.

У пациентов, получающих глатирамера ацетат на протяжении 5 лет и более, частота обострений в среднем несколько превышала один случай в год. В большинстве это были пациенты с наиболее благоприятным ремиттирующим типом течения РС, имеющие по шкале EDSS не более 3,5–4 баллов, для которых глатирамера ацетат является препаратом выбора, останавливающим дальнейшее прогрессирование заболевания. Замедление прогрессирования заболевания может быть связано с блокирующим эффектом препарата в отношении аутоиммунных реакций, приводящих к разрушению миелина, благодаря тому, что структура глатирамера ацетата представляет собой соединение, состоящее из 4 аминокислот, по химическому строению сходных с основным белком миелина. С препаратами интерферонового ряда ситуация несколько хуже. Так, у пациентов, получающих в качестве базовой терапии Интерферон бета-1a, частота обострения составляет 2 и более случая в год, а пациенты, получающие Интерферон бета-1b, имеют обострение заболевания с частотой до 3 раз в год. При этом мы в большинстве случаев имеем дело с вторично-прогрессирующим типом течения РС с показателями по шкале EDSS от 3,5 до 5,5 балла. Для данной категории пациентов подбор адекватной патогенетической терапии зачастую осложняется выраженными побочными реакциями после введения препаратов группы бета-интерферонов. Их непосредственный патогенетический эффект заключается в том, что препараты этой группы представляют собой своеобразную «копию» интерферона-бета, который является естественным белковым компонентом, вырабатываемым в организме чело-

Таблица 1

#### Распределение больных рассеянным склерозом по группам ПИТРС

ПИТРС	Количество больных
Глатирамера ацетат	155
Интерферон бета-1b	141
Интерферон бета-1a	115

Таблица 2

#### Средняя частота обострений рассеянного склероза и последующих госпитализаций при лечении ПИТРС

Длительность лечения ПИТРС	Среднее число обострений РС в год на фоне лечения ПИТРС			P (сравнение групп между собой)
	Глатирамера ацетат (n = 155)	Интерферон бета-1a (n = 141)	Интерферон бета-1b (n = 115)	
1–3 года лечения	1,3	1,5	2,4	P < 0,01
3–5 лет лечения	1,5	2,7	2,9	P1 = 0,01
Более 5 лет лечения	2,2	2,9	3,2	P1 < 0,01
P (для серии измерений)	P < 0,001	P < 0,01	P < 0,01	

*Примечание.* Для сравнения статистической значимости различий среднего числа обострений РС в год внутри каждой группы в зависимости от длительности заболевания (нижняя строка) использован дисперсионный анализ повторных измерений. Для исследования средних в одном временном периоде между группами пациентов, получающих различное лечение, использован дисперсионный анализ для независимых переменных с апостериорным критерием Даннета (правый столбец).

века. Эффект от применения препарата достигается за счет снижения активности иммунной реакции, в результате которой иммунная система атакует нервные клетки.

Рассеянный склероз помимо выраженного неврологического дефицита оказывает влияние на поведенческие реакции пациентов. Это связано как с непосредственным влиянием аутоиммунного процесса на головной мозг, так и с осознанием проблемы состояния собственного здоровья и снижением качества жизни пациентов. В ходе нашего исследования всем пациентам проводилось нейропсихологическое анкетирование. Нейропсихологическое обследование проводилось на основании оценки двух наиболее важных параметров – уровней тревожности (табл. 3) и депрессии.

Высокий уровень тревожности до начала лечения, вероятнее всего, обусловлен осознанием проблемы собственного здоровья, страхом перед процедурой введения препарата в течение неопределенно длительного времени (вводится инъекционно через день). При оценке уровня тревожности пациентов его максимальный уровень выявлен через 1 мес. от начала лечения, что может быть обусловлено выраженными побочными эффектами препарата (болезненность в местах инъекций, гриппоподобный синдром), в большей степени проявляющимися именно в первый месяц использования. Дополнительным фактором, повышающим уровень тревожности пациентов, является отсутствие какой-либо динамики выраженности неврологической симптоматики. Значительное понижение уровня тревожности к шестому месяцу исследования могло быть связано как с купированием побочных эффектов препарата, так и с начавшейся стабилизацией патологического процесса. Кроме того, у части больных обнаруженная тенденция могла быть связана с отменой препарата в связи с выраженными побочными эффектами.

Уровень тревожности пациентов при приеме разных вариантов терапии ПИТРС представлен в табл. 4.

Также была проведена оценка уровня депрессивных расстройств после начала терапии ПИТРС. Через 6 и 12 мес. после начала приема глатирамера ацетата у пациентов депрессивные расстройства были выражены, через 5 лет лечения мы наблюдали у пациентов легкую депрессию, которая, возможно, была связана с ежедневными самостоятельными инъекциями препарата, что очевидно снижает качество жизни пациентов с РС. Тем самым можно сделать вывод о том, что глатирамера ацетат переносится пациентами хорошо в связи с отсутствием выраженных побочных эффектов.

На фоне лечения интерферонами у пациентов уже через 6 месяцев лечения наблюдается легкая депрессия, а через 5 лет после приема ПИТРС – выраженные депрессивные расстройства, свидетельствуя о более тяжелой переносимости препаратов пациентами этой группы, что, скорее всего, связано с выраженными побочными реакциями на введение препарата.

В оценке приверженности больных к иммуномодулирующей терапии играет роль анализ причин отказа пациентов от тех или иных препаратов, несмотря на то что терапия ПИТРС является базовой для лечения больных РС. В Тверской области основными причинами отказа от ПИТРС являются: стойкие побочные явления (37%), перевод на другие препараты (26%), отсутствие установленного диагноза РС при динамическом наблюдении (13%), прогрессирование заболевания (8%), самоотказ пациента (5%), отсутствие контакта с пациентом свыше 6 мес. (3%), беременность (5%) переезд в другой регион (3%).

Отказы от разных видов ПИТРС распределены следующим образом: от интерферона бета-1b – 56%, интерферона бета-1a – 33%, глатирамера ацетата –

Таблица 3

**Оценка уровня тревожности больных рассеянным склерозом по шкале Спилберга в разные сроки лечения ПИТРС (M ± m)**

Уровень тревожности	Уровень тревожности больных рассеянным склерозом, баллы			P
	До начала применения ПИТРС	Через 1 мес. применения ПИТРС	Через 6 мес. применения ПИТРС	
Личностная тревога	49,23 ± 8,9	54,17 ± 9,1	45,13 ± 8,6	0,012
Реактивная тревога	32,67 ± 4,8	35,28 ± 4,3	28,1 ± 4,1	0,008

*Примечание.* При сравнении групп использован дисперсионный анализ повторных измерений.

Таблица 4

**Оценка уровня тревожности больных рассеянным склерозом по шкале Спилберга при лечении ПИТРС (M ± m)**

Уровень тревожности	Уровень тревожности больных рассеянным склерозом, баллы			P
	Глатирамера ацетат (n = 155)	Интерферон-бета-1a (n = 141)	Интерферон-бета-1b (n = 115)	
Личностная тревога	49,35 ± 0,5	51,49 ± 0,2	52,76 ± 0,4	0,047
Реактивная тревога	50,14 ± 0,5	39,65 ± 0,4	48,25 ± 0,5	0,011

*Примечание.* Использован дисперсионный анализ для сравнения средних значений уровня тревожности.

11%. По нашим данным, чаще пациенты отказываются от получения интерферонов бета, что связано с их наиболее выраженными побочными реакциями, оказывающими влияние на общее состояние организма. В негативном отношении также имеет значение необходимость титрования дозы для снижения этих нежелательных явлений. От получения глатирамера ацетата пациенты отказываются намного реже в связи с минимальными побочными реакциями на введение препарата.

В числе побочных явлений, развивающихся при лечении ПИТРС, больные отмечали как реакции в месте инъекции, так и общие реакции организма на подкожное введение иммуномодуляторов. Так, пациенты, получающие глатирамера ацетат, в 85% случаев отмечали побочные реакции в месте инъекции в виде кожного зуда, эритемы, локальной болезненности и подкожных инфильтратов, а также кратковременного онемения в месте инъекции. Около 15% пациентов жаловались на общую слабость и недомогание после инъекции препарата. Частота побочных реакций иммуномодулирующей терапии возрастает при применении пациентами препаратов группы интерферонов бета, которые протекали как гриппоподобный синдром, возникновение или усиление двигательных и чувствительных расстройств, что напрямую оказывает влияние на приверженность пациентов к терапии.

### Заключение

Таким образом, в Тверской области все больные с установленным диагнозом РС получают базовую терапию ПИТРС препаратами группы интерферона бета (70%) и глатирамера ацетата (30%), что соответствует стандартам оказания помощи данной категории пациентов. Анализ эффективности применения ПИТРС показал, что неврологический дефицит, а также уровень тревоги и депрессии более выражены у пациентов, принимающих препараты интерферонового ряда, сравнительно с пациентами, принимающими глатирамера ацетат.

Терапия ПИТРС у больных с установленным диагнозом РС является обязательной и длительной, в связи с этим значима приверженность больных к этим препаратам, которая определяется рядом причин. Основными факторами, снижающими приверженность больных к терапии ПИТРС, являются выраженные побочные реакции после введения препарата в виде гриппоподобного синдрома на прием интерферонов, а также локальные реакции в месте введения некоторых интерферонов и глатирамера ацетата. На снижение приверженности к ПИТРС также влияет и способ введения препаратов, причем длительные, самостоятельные и зачастую ежедневные инъекции снижают качество жизни больных, формируя тревогу и депрессию. Учитывая, что тера-

пия ПИТРС является базовой терапией первого ряда для больных РС, требуется поддержание и повышение приверженности больных к данной терапии. В Тверской области это может быть достигнуто в первую очередь путем создания специализированного центра для больных РС, где больные будут динамически наблюдаться врачами-неврологами с проведением необходимой коррекции лечения, а также оказанием им психологической поддержки. К числу возможных путей повышения приверженности больных к ПИТРС может быть отнесено создание лекарственных форм препаратов ПИТРС для приема внутрь, которые, несомненно, улучшат качество жизни больных РС.

### Литература/References

1. Алифорова В.М., Титова М.А., Верещака А.А. Оценка эффективности копаксона у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза // Бюллетень Сибирской медицины. – 2010. – № 4. – С. 19–22.
2. Малкова Н.А., Рябухина О.В., Бабенко А.В. и др. Связанное со здоровьем качество жизни у больных рассеянным склерозом // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105. – № 12. – С. 31–37.
3. Сидоренко Т.В. Приверженность длительной терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Сидоренко Татьяна Валерьевна; [РГМУ]. – М., 2009. – 21 с.
4. Сорокина К.Б., Кашехлебов К.Ю., Чичановская Л.В. и др. Распространенность рассеянного склероза в Тверской области // Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание. – М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2013. – Специальный выпуск № 1. – С. 113–114.
5. Шмидт Т.Е. Ранняя диагностика рассеянного склероза // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 5. – С. 224–228.

*Чичановская Леся Васильевна (контактное лицо) – д. м. н., заведующая кафедрой неврологии, медицинской генетики и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России. 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. (4822) 56-21-03; e-mail: nevrotver@mail.ru.*