

Тумгоева А.И.¹, Шиндряева Н.Н.², Левин О.С.¹

Приверженность к терапии больных с болезнью Паркинсона

1 - кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Центр экстрапирамидных заболеваний, г. Москва; Городской кабинет по оказанию помощи больным с экстрапирамидной патологией, МЛПУ «Городская поликлиника №7», г.Н.Новгород

Tumgoeva A.I., Shindryaeva N.N., Levin O.S.

Patient compliance with parkinson's disease

Резюме

В обзорной статье рассмотрена проблема приверженности к терапии больных с болезнью Паркинсона (БП). Рассмотрены клиническая значимость проблемы приверженности пациента к терапии, а также факторы, снижающие приверженность больных к терапии, которые свойственны всем хроническим заболеваниям, и специфичны для БП. Предложены меры, направленные на повышение приверженности к лечению больных с БП, основанные на индивидуализированном подходе к ним.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, приверженность к терапии, леводопа

Summary

Problem of compliance of patients with Parkinson's disease (PD) is discussed. Clinical significance of the problem, as well as factors that reduce patients compliance which are common to all chronic illness, and specific for PD are analyzed. The measures aimed at improving PD patients compliance based on individualized approach are proposed.

Key word: Parkinson's disease, patient compliance, levodopa

Введение

Приверженность к терапии (или комплаентность – англ. compliance - производное от англ. comply, действовать в соответствии с командами, требованиями, правилами) [1]. Понятие приверженности к терапии широко используется в литературе последние 30 лет, когда стало ясно, что значительная часть рекомендаций врача не выполняется. Это снижает эффективность лечения и качество жизни больного. Существует много причин низкой приверженности пациентов. Некоторые из них относятся к самому пациенту (состояние его здоровья, наличие сопутствующих заболеваний, особенности его личности), некоторые к применяемым методам лечения (например, неудобный режим приема препаратов, необходимость многократного приема препаратов в течение дня), третьи связаны с особенностью назначения препарата данным конкретным врачом и особенностью его личности [1,2].

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое, медленно прогрессирующее заболевание, клинически проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральными нарушениями, а также нарушениями вегетативных и психических функций [3]. Проблема приверженности к терапии у больных с болезнью Паркинсона стоит особенно остро. Больным БП приходится принимать противопаркинсонические препараты в

течение многих лет, при этом схема их приема постоянно усложняется и, как правило, предусматривает многократный прием препаратов в течение суток. Она может меняться во времени в зависимости от результатов лечения, переносимости лекарственных препаратов и других факторов [4,5]. Нередко пациент ощущает непосредственную пользу от приема каждой дозы препарата (например, в случае приема препаратов леводопы), что, с одной стороны, может подкреплять его приверженность к лечению, но с другой стороны, создает соблазн превысить предписанную дозу. В то же время эффективность других препаратов может представляться пациенту неочевидной, что может быть поводом для самостоятельного прекращения их приема. В любом случае оценка приверженности пациентов с БП и разработка методов по ее улучшению является важнейшей практической задачей.

Методы оценки приверженности к лечению. Если с пациентом возможен открытый откровенный разговор, состояние его приверженности к лечению можно легко оценить при непосредственном опросе. Однако объективная информация не будет получена в случае, если у больного имеется какая-то причина скрывать отклонение от рекомендаций врача. В качестве таких причин чаще всего выступает желание больного продемонстрировать неэффективность терапии, недоверие пациента к вра-

чу, убеждения больного во вредности длительного приема препаратов, возможности их токсического воздействия на внутренние органы. Причины этого разнообразны (от простого желания получить группу инвалидности до сложных психологических проблем, связанных с "уходом в болезнь" и манипулированием поведением близких людей). Кроме этого, пациент может скрывать переывы в лечении и несоблюдение других рекомендаций в силу боязни навлечь на себя гнев со стороны лечащего врача или расстроить последнего, что также нередко служит причиной не вполне откровенного ответа на вопросы, касающиеся приверженности к лечению. Таким образом, расспрашивая больного, мы нередко можем получить ту информацию, которую хотим услышать, по крайней мере, по мнению пациента, а не ту, которая отражает действительность. В такой ситуации прямой вопрос не имеет смысла и необходимы объективные методы оценки приверженности [6].

В целом методы оценки приверженности пациентов к терапии делят на прямые и непрямые. К прямым относят прямое измерение количества самого препарата или уровня его метаболитов в крови, моче, слюне [7]. Например, при измерении у больных БП уровня леводопы в моче, слюне, крови в 3% случаев выявлены низкие значения, указывающие на пропуски в приеме препарата [8].

Прямое измерение концентрации препаратов или их метаболитов в крови и других биологических средах, с одной стороны, предоставляет максимально объективную информацию об истинном приеме препарата, что невозможно ни при одном из других методов. С другой стороны, если данная процедура выполняется лишь при очередном визите к врачу, то приверженность тоже может быть завышена, так как известно, что больные лучше соблюдают рекомендации по приему препаратов накануне визита к врачу. При интерпретации результатов подобных исследований следует учитывать, что приверженность к терапии может улучшиться во время самой процедуры измерения.

Применение электронных устройств, которые монтируются во флакон с препаратом и фиксируют в памяти время и кратность открытия крышки флакона, позволяет обеспечить ежедневный мониторинг не только регулярности приема препаратов, но и отследить интервал между дозами. К сожалению, даже столь сложный метод не позволит с уверенностью говорить о том, что лекарственный препарат был действительно принят пациентом. В идеале он должен дополняться фармакокинетическим анализом, что возможно лишь в очень ограниченных исследованиях. В условиях стационара контроль приема препаратов в крайних случаях может осуществляться медицинским персоналом [9]. Именно электронное мониторингирование считается золотым стандартом в изучении приверженности к терапии, но используется оно редко в связи с высокой стоимостью и техническими трудностями проведения [10].

К непрямым относятся методы оценки приверженности к терапии с помощью опросников, которые, как правило, используются в массовых исследованиях при-

верженности больных к терапии и считаются наиболее доступным способом ее оценки. Они имеют небольшую информативность, когда группа исследуемых невелика.

Одним из самых распространенных (не в последнюю очередь благодаря своей простоте) методов оценки приверженности пациентов к лечению является опросник Мориски-Грина (Morisky - Green test - MGT), который включает 4 вопроса: 1) забывали ли вы когда-либо принять препараты? 2) не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? 3) не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо, 4) если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли вы следующий прием [11]. Комплаентными согласно данному тесту являются больные, набирающие 4 балла, некомплаентными – менее 3. Иногда прибегают к дополнительным вопросам, например, принимает ли больной препараты, если находится вне дома, в поездках, при приеме алкоголя и др. [12].

Более надежную оценку дает подсчет количества выданного и возвращенного препарата. Этот метод оценки приверженности, как правило, используют в клинических исследованиях. Он позволяет оценивать приверженность больного количественно, но также не доказывает факта приема препаратов и правильного соблюдения режима приема. Как правило, приверженность, оцененная данным методом, является завышенной, так как нередко больные возвращают не все оставшиеся у них таблетки. Это может происходить по различным причинам, чаще всего в силу попытки представить себя как больного, соблюдающего режим приема препаратов или "экономить" выданный препарат. Приверженность считается удовлетворительной, если по данному методу соответствие между ожидаемым и реально возвращенным количеством препарата составляет 80% и выше [13]. При изучении приверженности к терапии больных с БП чаще всего используются опросники, в том числе те, которые предусматривают подсчет количества принятых таблеток.

Клиническая значимость нарушения приверженности к лечению. Данные о приверженности пациентов с БП к терапии ограничены и противоречивы [1]. К настоящему времени выполнено всего несколько исследований, оценивающих ее (табл.1).

Наиболее крупное многоцентровое исследование, проведенное Valldeoriola F. и соавт., показало, что лишь 60% пациентов (по результатам теста Morisky-Green) могут считаться приверженными к терапии, в то же время лечащие врачи были уверены на основании клинического впечатления, что число таких пациентов не менее 93%. Таким образом, для врачей характерна тенденция к переоценке приверженности пациентов к лечению. В многоцентровом европейском исследовании Grosset D и соавт. с помощью специальных флаконов с электронным контролем, позволявшим регистрировать дату и время открывания крышки) определили, что 12% пациентов принимали менее 80% назначенной дозы [14]. Высокая частота недостаточной приверженности к лечению при приеме противопаркинсонических препаратов отмечалась и в других исследованиях [1,5].

Таблица 1. Исследования, оценивающие приверженность к терапии больных с БП

Авторы	Количество больных	Методы оценки	Процент пациентов с низкой приверженностью
Leopold N.A. et al., 2004	39	Опросник, электронная система контроля приёма препарата	89%
Grosset K.A et al, 2005	54	Электронная система контроля приёма препарата	20%
Grosset D et al., 2009	112	Флаконы для препарата с электронным контролем	12%
Valldeoriola F. et al., 2010	418	Тест Morisky–Green	40%

Низкая приверженность пациента к лечению может приводить к усугублению симптомов паркинсонизма и быть причиной ошибочного решения о необходимости изменения схемы терапии, поскольку и пациент и врач могут рассматривать ухудшение двигательных функций как признак недостаточной эффективности лекарственных препаратов. Это может привести к неоправданным изменениям схемы приёма препаратов, их дозировок и вместо положительного эффекта вызывать развитие побочных эффектов, что бывает причиной дальнейшего ослабления приверженности к лечению, замыкая порочный круг. В одном из исследований выявлена связь между более выраженными симптомами БП и более низкой приверженностью к лечению противопаркинсоническими препаратами, однако причинно-следственные отношения между ними недостаточно ясны [3]. Превышение назначенной дозы дофаминергических препаратов, также как и периодические перерывы в их приеме могут повышать вероятность развития моторных осложнений, особенно дискинезий [5,15].

Причины низкой приверженности больных к терапии. Выделяют первичное и вторичное нарушение приверженности больных к терапии. Первичное нарушение приверженности, при котором пациент с самого начала не принимает назначенный препарат. Оно может быть намеренным и определяться такими факторами, как неприятие пациентом диагноза, рекомендаций, слишком высокая стоимость препарата, и непреднамеренным, когда несоблюдение назначений может обуславливаться забывчивостью пациента, связанной с отсутствием выраженной (напоминающей о себе) симптоматики, или сопутствующими когнитивными и аффективными расстройствами [7, 16,17,18]. В шведском исследовании, согласно которому 2171 (2,4%) из 90458 рецептов, переданных автоматизированной аптечной системе, оказались невостребованными, самой распространенной причиной явилось пренебрежительное отношение пациента к назначению врача [19]. Влияние личностных особенностей пациентов на приверженность их к терапии остаются недостаточно изученными.

Вторичное нарушение приверженности происходит в процессе начатого лечения. Побочные эффекты являются основной причиной преждевременного прекращения больными приема препаратов [20]. Даже при медленном титровании дозы или назначении домперидона проявления тошноты или головокружения часто встречаются

в ходе противопаркинсонической терапии, особенно при приеме агонистов дофаминергических рецепторов. Клинические испытания показали значительный процент (от 7% до 23%) ранней отмены препарата по причине побочных эффектов [21].

Недостаточная эффективность терапии также может привести к самостоятельному прекращению приема препаратов. Этому нередко способствуют завышенный уровень ожиданий от лечения и депрессия [21,22,23]. Важной причиной нарушения приверженности терапии являются сопутствующие заболевания, которые часто встречаются у пожилых людей, и существенно увеличивают число препаратов, которые вынужден принимать пациент [2, 24, 25]. Подсчитано, что пациент с БП принимает одновременно в среднем 2,4 наименования препаратов, а с учетом средств, применяемых по поводу сопутствующих заболеваний, это число увеличивается до 5. Депрессия и апатия являются другими независимыми прогностическими факторами низкой приверженности к лечению [26,27]. Когнитивные нарушения также ограничивают способность пациента адекватно оценить эффективность лечения и следовать определенному графику лечения [28,29].

Таким образом, больных БП можно рассматривать как пациентов с относительно высоким риском нарушения режима приёма препаратов, поскольку большинство пациентов составляют пожилые лица, которые страдают депрессией, деменцией, сопутствующими хроническими заболеваниями.

С другой стороны, в уже упоминавшемся исследовании Valldeoriola F.и соавт. было показано, что приверженность к лечению выше у пациентов с более высоким уровнем знаний о заболевании, хорошим контролем клинических проявлений, имеющих супруга или спутника жизни и более высокими доходами.

Меры по повышению приверженности больных к терапии. Важен регулярный опрос пациента о возможных препятствиях, мешающих соблюдению режима лечения. Повышению приверженности может способствовать информирование пациентов о предполагаемом эффекте лечения, побочных эффектах, необходимости длительного приема препаратов [8]. Однако исследования, оценивающие действенность образовательных методик (брошюры, видеофильмы, консультирование, школы), а также физических средств напоминания (сигнализаторы, графики, специализированная упаковка, напоминание через мо-

бильный телефон и т.д.), показывают незначительный и непродолжительный эффект [30, 31]. В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований, которые включали 18 922 пациентов с хроническими заболеваниями, не удалось определить эффективных стратегий для улучшения приверженности к лечению [8,32,33,34]. Другие исследования показали, лучшие результаты дает комбинация подходов для улучшения приверженности к терапии, так как она учитывает множественность причин нарушения режима приема препаратов.

Большинство подобных исследований ставят в первоочередную задачу улучшение «следования указаниям врача», тогда как исследования в области психологии здоровья показывают, что люди склонны интерпретировать советы и принимать собственные решения (даже в случае, когда консультацию проводит знакомый врач, или врач, чье мнение они уважают). Знание индивидуальных убеждений пациента, вовлечение его в процесс решения по применению терапии, так же, как согласие по плану действий, понимаемому пациентом, который соответствует его ежедневному распорядку, имеет больше шансов на улучшение приверженности.

Тесное взаимодействие врача с пациентом имеют значительное влияние на соблюдение режима приема препаратов [33]. Успех лечения более вероятен, когда врач находится в постоянном контакте с пациентом и его/ее опекунами, отвечает на все вопросы пациента и общается доброжелательно и ясно [34]. По данным опроса пациентов, такое поведение врача позитивно отражается на желании пациента следовать предписаниям врача и советам в ходе лечения. Вовлечение самих пациентов в решения по поводу проводимого лечения также приводит к лучшему соблюдению ими режима приема препаратов [35].

Приверженность терапии на начальных стадиях болезни Паркинсона достаточно высока. Облегчение состояния, которое наступает после начала лечения, укрепляет терапевтическое сотрудничество пациента с врачом. Однако на этом этапе необходимы образовательные про-

граммы, направленные на разъяснения больному важности продолжения терапии в связи с хроническим течением [36,37].

Упрощение схемы лечения с уменьшением частоты приема препаратов также улучшает приверженность [2, 38, 39]. Однократный прием лекарственных средств предпочтительнее с точки зрения приверженности к терапии, чем многократный его прием в течение дня [38]. Упрощение схемы лечения может быть достигнуто назначением препаратов с более низкой частотой приема, пролонгированных лекарственных форм, комбинированных препаратов [39]. Однако эти действия не должны привести к уменьшению эффективности или увеличению частоты побочных эффектов. На поздних стадиях заболевания упрощение режима лечения часто бывает невозможным в связи фармакокинетическими характеристиками препаратов леводопы, требующих частого приема [40].

Выводы

Соблюдение режима приема лекарственных препаратов, предписанных лечащим врачом, важный элемент успешного лечения пациентов с БП. Для того, чтобы разработать меры по улучшению приверженности к терапии и повышению ее эффекта, необходима комплексная оценка всех факторов, влияющих на приверженность больных к терапии. ■

Тумгоева А.И., аспирантка кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Центр экстрапирамидных заболеваний, г. Москва; Шиндряева Н.Н., к.м.н., Городской кабинет по оказанию помощи больным с экстрапирамидной патологией, МЛПУ «Городская поликлиника №7», г.Н.Новгород; Левин О.С., д.м.н., профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Центр экстрапирамидных заболеваний, г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Шиндряева Наталья, 603059 г. Н.Новгород, ул. Витебская д.4 кв. 137, сот. +7-920-033-48-88, эл.адрес: toni76@mail.ru

Литература:

1. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. *Neur Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
2. Cramer J., Vachon L., Desforges C., Sussman N.M. Dose frequency and dose interval compliance with multiple antiepileptic medications during a controlled clinical trial. *Epilepsia* 1995; 36: 1111-1117.
3. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М. МЕДпресс-инфо; 2006.
4. Конради А.О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2007; 6: 32-36.
5. Kulkarni A.S., Balkrishnan R., Anderson R.T. et al. Medication adherence and associated outcomes in medicare health maintenance organization enrolled older adults with Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2008; 23: 359-365.
6. Hill M., Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter; 2001. 390-392.
7. Hobson P., Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing* 1999;28:39-43.
8. Peterson A.M., Takiya L., Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *J Health Syst Pharm* 2003; 60 (7): 657-665.
9. Hamilton G.A. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *J Manag Care Pharm* 1994; 9 (5): 424-429.
10. Steiner J.F., Prochazka A.V. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:105-116.
11. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of

- medical adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-73.
12. Strelec M.A., Mion A.M. The influence of patient's consciousness regarding high blood pressure and patient's attitude in face of disease controlling medicine intake. *Arc Bras Cardiol* 2003; 81: 349-354.
 13. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. *Blood pressure* 2001; 10: 62-73.
 14. Grosset D., Antonini A., Canesi M. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov. Disord* 2009; 24: 826-832.
 15. Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G. et al. Medicine-taking behavior: implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1397-1404.
 16. Chung T.H., Deane K.H., Ghazi-Noori S. et al. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:59-65.
 17. Foltynie T., Brayne C.E., Robbins T.W. et al. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004;127:550-560.
 18. McDonald W.M., Richard I.H., DeLong M.R. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363-375.
 19. Ekedahl A., Mansson N. Unclaimed prescriptions after automated prescription transmittals to pharmacies. *Pharm World Science* 2004; 26:26-31.
 20. Bull S.A., Hunkeler E.M., Lee J.Y. et al. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002; 36:578-584.
 21. Bull S.A., Hu X.H., Hunkeler E.M. et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA* 2002;288:1403-1409.
 22. Ruscin J.M., Semla T.P. Assessment of medication management skills in older outpatients. *Ann Pharmacother* 1996; 30 (10): 1083-1088.
 23. Salzman C. Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 18-22.
 24. McLaughlin E.J., Raehl C.L., Treadway A.K. et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005;22 (3): 231-255.
 25. Rudd P., Ahmed S., Zachary V. et al. Improved compliance measures: applications in an ambulatory hypertensive drug trial. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:676-685.
 26. Ammassari A., Trotta M.P., Murri R. et al. Self-reported sexual dysfunction is frequent among HIV-infected persons and is associated with suboptimal adherence to antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 291-299.
 27. Stillel C.S., Sereika S., Muldoon M.F., Ryan C.M., Dunbar-Jacob J. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med* 2004; 27: 117-124.
 28. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov. Disord* 2005; 20 (11): 1502-1507.
 29. Schlenk E.A., Dunbar-Jacob J., Engberg S. Medication non-adherence among older adults: a review of strategies and interventions for improvement. *J Gerontol Nurs* 2004; 30 (7): 33-43.
 30. Colcher I.S., Bass J.W. Penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. A comparison of schedules and the role of specific counseling. *JAMA* 1972;222:657-659.
 31. McDonald H.P., Garg A.X., Haynes R.B. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002;288:2868-2879.
 32. Higgins N., Regan C.A. systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimens. *Age Ageing* 2004; 33 (3): 224-9.
 33. Huffman M.H. Compliance, health outcomes, and partnering in PPS: acknowledging the patient's agenda. *Home Healthcare Nurse* 2005; 23 (1): 23-8.
 34. Stewart M.A. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995; 152 (9): 1423-33.
 35. Schwab R., England A.C.Jr. *Projection Techniques for Evaluating Surgery in Parkinson's Disease*. Edinburgh: E&S Livingstone LTD, 1968. p. 152.
 36. Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Механизмы психологической защиты. *Журн невропатол и психиатр им. С.С. Корсакова* 1997; 2:44-48.
 37. Данилов Д.С. Механизмы формирования комплаенса. *Российские Медицинские Вести* 2008;4:26-31.
 38. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-131
 39. Richter A., Anton S.F., Koch P., et al. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther* 2003; 25 (8): 2307-35.
 40. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). *Neurology* 2006; 66: 983-95.