

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГЛАТИРАМЕРА  
АЦЕТАТОМ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕТатьяна Валерьевна Сидоренко<sup>1</sup>, Алексей Николаевич Бойко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии  
лечебного факультета на базе ГКБ №1, 119049, г. Москва, Ленинский пр., д. 8, к. 8,  
e-mail: t.v.sidorenko@rambler.ru, <sup>2</sup>Московский городской центр рассеянного склероза  
на базе ГКБ №11, 127018, г. Москва, ул. Двинцев, д.6, boykoa13@gmail.com

Реферат. Среди новых иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, изменяющих течение ремиттирующего рассеянного склероза рассмотрен полипептид глатирамера ацетат, обладающий иммуномодулирующими, противовоспалительными и нейропротективными свойствами. Приведены результаты собственных исследований приверженности к препаратам, изменяющим течение рассеянного склероза с акцентом на опыт использования глатирамера ацетата.

Ключевые слова: рассеянный склероз, приверженность, глатирамера ацетат.

ТАРКАУ СКЛЕРОЗ ОЧРАГЫНДА ГЛАТИРАМЕР  
АЦЕТАТ БЕЛ• Н Д• ВАМЛЫ Д• ВАЛАУ ЫШАНУСидоренко Татьяна Валерьевна<sup>1</sup>,  
Бойко Алексей Николаевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Россия д•ул•т медицина университеты, д•валау факультетыны• №1 ш•һ•р клиник хастахан•се базасындагы неврология һ•м нейрохирургия кафедрасы, 119049, М•ск•ү ш•һ•ре, Ленин проспекты, 8-йорт, 8-бүлм•, e-mail: t.v.sidorenko@rambler.ru, <sup>2</sup>№1 ш•һ•р клиник хастахан•се базасындагы М•ск•ү ш•һ•р таркау склероз үз•ге, 127018, М•ск•ү ш•һ•ре, Двинцев урамы, 6-йорт, boykoa13@gmail.com

Ремиссияле таркау склерозны• барышын үзг•ртг• с•л•тле иммуномодуляциял•үче һ•м ялкынсынуны д•валаучы я•а препаратлар арасында иммуномодуляциял•ү, ялкынсынуны д•валау һ•м нейропротектив үзлекл•рг• ия булган глатирамер ацетат полипептиды өйр•нел•. Глатирамер ацетатын кулланы т••риб•сен• басым ясап, таркау склерозны• барышын үзг•ртүче препаратларга ышануны ш•хс•н өйр•нү н•ти•л•ре китерел•.

Төп төшенч•л•р: таркау склероз, д•валауга ышану, глатирамер ацетаты.

ADHERENCE TO LONG THERAPY BY GLATIRAMERE  
ACETATE AT MULTIPLE SCLEROSISTatiana V. Sidorenko<sup>1</sup>, Aleksey N. Boyko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian State Medical University, Department of Neurology and Neurosurgery of therapeutic faculty on the basis of City Clinical hospital №1, 119049, Moscow, Leninsky prospect, house 8, building 8, t.v.sidorenko@rambler.ru, <sup>2</sup>Moscow Multiple Sclerosis Centre on the basis of Moscow City Clinical hospital №11, 127018, 6, Dvintsev str, Moscow, Russia, e-mail: boykoa13@gmail.com

Among new immune-modeling and anti-inflammatory preparations, changing the course of remitting multiple sclerosis,

there was studied polypeptide glatiramere acetate, having immune-modeling, anti-inflammatory and neuroprotective qualities. There were given results of our own investigations for adherence to medications, changing MS course, especially to glatiramere acetate.

Key words: multiple sclerosis, adherence, glatiramere acetate.

Прошло более 100 лет с тех пор, когда Шарко, Карсвел, Крювелье и другие авторы описали клинические и патофизиологические характеристики РС. Это ремиттирующее и зачастую прогрессирующее заболевание белого и, как недавно показано, серого вещества ЦНС продолжает бросать вызов ученым, пытающимся понять его патогенез и предотвратить прогрессирование [29]. РС чаще дебютирует в молодом возрасте и является второй после травмы причиной неврологически обусловленной нетрудоспособности молодых людей [40]. Препараты для патогенетической терапии РС, известные под названием «препараты, изменяющие течение РС — ПИТРС», в большинстве своем эффективны на ранних стадиях заболевания, когда активность воспаления преобладает над явлениями дегенерации. Лечение ПИТРС не приводит к полному прекращению патологического процесса при РС, но снижает активность заболевания, уменьшая частоту и тяжесть обострений, снижая темпы накопления стойких нарушений неврологических функций и отодвигая сроки наступления вторичного прогрессирования [33, 37, 25, 26].

Длительное использование ПИТРС приводит к изменению качества жизни пациентов даже в тех случаях, когда активность РС минимальна. Все зарегистрированные на сегодняшний день препараты этой группы предназначены для длительного парентерального введения, поэтому

приверженность к лечению и переносимость/безопасность длительного курса лечения могут существенно влиять на его эффективность [14]. В докладе ВОЗ от 2003 г. приверженность терапии определена как степень, в которой поведение человека (прием препарата, соблюдение диеты и/или изменение стиля жизни) соответствует рекомендациям медицинского специалиста [43]. Проблема недостаточной приверженности больных к лечению актуальна не только при РС, но и при всех хронических заболеваниях, требующих длительной непрерывной терапии. Так, до 50% пациентов с артериальной гипертензией, бронхиальной астмой, атеросклерозом с гиперлипидемией, сахарным диабетом, эпилепсией и другими заболеваниями самостоятельно прерывают лечение, назначенное врачом [43]. Считается, что низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания и приводит к увеличению затрат на лечение [8, 43].

#### **Приверженность к лечению ПИТРС**

Результаты применения ПИТРС напрямую зависят от правильности выполнения всех условий курса регулярной терапии инъекционными препаратами, которые в некоторых случаях вызывают ряд местных и системных побочных реакций. Более того, эффект этих препаратов отсрочен по времени и иногда плохо осознаваем пациентом, так как он не предполагает полного избавления от обострений или быстрого восстановления нарушенных неврологических функций. Основной эффект ПИТРС связан с предупреждением прогрессирования заболевания в последующем, т.е. имеет в определенном смысле профилактическое направление, что должны четко осознавать как медицинские работники, так и пациенты и члены их семей. Но длительное применение бета-интерферонов ( $\beta$ -ИФН) и глатирамера ацетата (ГА), т.е. разрешенных сейчас ПИТРС, — пока единственный метод лечения РС с доказанной эффективностью и приемлемой переносимостью/безопасностью, т.е. метод первого выбора.

По мнению ряда авторов [11, 15], приверженность к терапии ПИТРС нужно рассматривать как совокупность таких понятий, как принятие, упорство и комплайенс. Прежде чем пациент станет приверженным к длительной терапии, тем более к регулярным инъекциям, он в первую

очередь должен осознать и принять ее необходимость. Во многих случаях после постановки диагноза РС пациент не испытывает никаких клинических признаков заболевания в течение многих месяцев, а иногда и лет, поэтому ему сложно принять факт необходимости длительных частых аутоинъекций. Более того, даже если первоначально пациент такую необходимость осознал, ему нужно длительно упорно следовать назначенному режиму терапии, что психологически может быть сложно, особенно в течение первых месяцев лечения. После первых нетяжелых проявлений заболевания не все пациенты способны реально представлять себе потенциальную угрозу своему здоровью. Через несколько месяцев или даже лет, когда больной РС длительное время находится под успешным контролем, то у него создается впечатление, что опасность уже миновала и можно не столь строго выполнять предписания невролога.

Упорство — качество больного, тесно связанное с его физическим и психическим состоянием, и оно существенно влияет на приверженность к терапии. Больные с депрессией и когнитивными нарушениями, не мотивированные к продолжению курса, очень часто нарушают график проведения инъекций или совсем отказываются от терапии [16]. Потенциально на психическое состояние больного могут повлиять и нарушения сна, хроническая усталость, социальные факторы, в том числе семейные и ситуация на работе. Исследования психологических особенностей и профиля личности могут в ряде случаев на ранних стадиях выявить пациентов с высоким риском недостаточной приверженности.

Комплайенс подразумевает последовательное выполнение полученных от врача предписаний по дозированию, режиму, технике введения препарата. Среди пациентов с РС часто встречается забывчивость в отношении дозы, назначенного дня инъекции или желание сделать «лекарственные каникулы», например, чтобы скрыть следы аутоинъекций летом при ношении открытой одежды или с побочными реакциями на препарат [15].

Изучение препаратов  $\beta$ -ИФН и ГА показало, что примерно от 60 до 76% пациентов с РС, получающих эти препараты, высоко привержены к терапии в период от 2 до 5 лет [23, 30, 36]. Это сравнимо с коэффициентом приверженности к инъекционному инсулину при диабете типа 2 (от 62 до 64%) и с аналогичным показателем у пациентов, получающих пероральную терапию

при сердечно-сосудистых заболеваниях (68—79%) [13, 28]. По данным ряда исследований, большинство пациентов, отказавшихся от длительной иммуномодулирующей терапии РС, сделали это в течение первых 2 лет лечения [34]. Так, по данным Rio et al., из 107 отказавшихся от лечения в когорте 632 пациентов с РС, наблюдавшихся в среднем в течение 47 месяцев, примерно 49% больных прекратили лечение в течение первых 2 лет [34]. По нашим данным, среди 250 больных, получавших ПИТРС менее 60 месяцев, более 51% больных по разным причинам прекращали курс  $\beta$ -ИФН или ГА в первые 2 года лечения [1]. Низкая приверженность к терапии может также являться следствием ухудшения состояния пациента [9, 12]. Показано, что пациенты с ремиттирующим типом течения РС (РРС), прекратившие прием ПИТРС, имели достоверно более высокий показатель инвалидизации [4]. Процент пациентов без обострений и без нарастания инвалидизации всегда ниже в подгруппе больных, прекративших терапию [1, 3, 34]. Небольшое исследование, проведенное путем опроса по телефону 89 пациентов с РС длительностью в среднем 12 лет, получавших лечение ПИТРС ( $\beta$ -ИФН или ГА) в течение в среднем около 3 лет, показало, что независимым предиктором приверженности в течение 6 месяцев наблюдения стала воспринимаемая польза от продолжения лечения [39]. При анализе большой базы данных пациентов, принимавших  $\beta$ -ИФН, наибольшая частота отказов от лечения отмечалась в первые 6 месяцев лечения (27% всех случаев). Основной причиной отмены препарата была кажущаяся неэффективность лечения — в 30% всех случаев. Степень инвалидизации и длительность заболевания были прямо связаны с прерыванием лечения препаратами  $\beta$ -ИФН [38]. В другом исследовании с участием 394 пациентов были проанализированы причины отмены препаратов  $\beta$ -ИФН на протяжении 5 лет наблюдения [30]. Частота прерывания лечения статистически значимо различалась в зависимости от типа течения РС: среди пациентов с РРС она была достоверно ниже, чем при более тяжелом вторично-прогрессирующем РС (ВПРС). Отказ от лечения из-за побочных эффектов происходил в среднем через 13 месяцев от начала лечения, из-за неэффективности терапии — в среднем через 35 месяцев. При ВПРС отмена препарата происходила достоверно чаще и в большей степени была связана

с неэффективностью терапии, чем с побочными эффектами. Основные факторы, влияющие на приверженность к ПИТРС, приведены в табл. 1.

Таблица 1  
Возможные факторы, влияющие на приверженность к ПИТРС [14]

Причины низкой приверженности	Оправдание пациента
Длительные ремиссии	Иллюзия излеченности
Инъекции	Страх или дискомфорт при виде иглы
Появление или страх побочных эффектов	Предыдущий опыт или информация от других пациентов
Безнадежность и смирение	Мысли о неизлечимости заболевания
Отсутствие мотивации и/или знаний	Показания к назначению лечения не были объяснены
Неоправданные ожидания от лечения	Отсутствие улучшения или последствия нового обострения
Поиск новых видов лечения	Влияние семьи и друзей
Несколько консультаций в поиске другого диагноза и отрицание заболевания	Противоречивая информация от медицинских специалистов

#### Глатирамера ацетат (Копаксон®) — один из основных препаратов из группы ПИТРС

ГА был разработан в 1960-х годах как смесь синтетических полипептидов, состоящих из четырех аминокислот: L-аланина, L-глутамата, L-лизина и L-тирозина. Препарат был открыт при попытке выделить антиген, ответственный за развитие экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ), являющегося моделью РС у животных [42]. В ходе работы выяснилось, что созданный полипептид (ГА) не только не способен вызвать ЭАЭ, но, напротив, подавляет развитие заболевания. Был проведен ряд рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с длительным наблюдением, в которых была доказана эффективность парентерального ГА для лечения больных РРС по данным клинического наблюдения и МРТ [10, 19, 35, 41, 27]. В то же время при пероральном приеме ГА в различных дозах не влиял на частоту обострений или другие клинические и МРТ-характеристики при РРС [17].

ГА имеет уникальный механизм действия среди препаратов, одобренных на сегодняшний день для лечения РС. Он обладает как противовоспалительным действием путем угнетения активности Th1-лимфоцитов и индуцирует рост клона специфических Th2-лимфоцитов, так и доказанным нейропротективным эффектом через стимуляцию

продукции ряда нейротрофических факторов [5, 6, 7, 44]. Поддержание этого противовоспалительного, иммуномодулирующего и нейропротективного эффектов достигается путем ежедневного подкожного введения ГА [14]. Курс ГА способствует снижению частоты обострений и скорости накопления стойкого неврологического дефицита при РРС, снижению количества Т1 очагов, накапливающих контраст, и новых Т2 очагов на МРТ [10, 19, 26, 35, 27]. Кроме того, раннее начало лечения ГА замедляет развитие клинически достоверного РС на ранних стадиях заболевания (при клинически изолированном синдроме — КИС) с очагами демиелинизации на МРТ [32]. Лечение ГА связано со значительным уменьшением выраженности симптомов утомляемости и значительным снижением количества дней отсутствия на работе [45].

Среди нежелательных реакций при лечении ГА наиболее часто встречаются покраснение, зуд, боль и инфильтрация в местах инъекций. Эти реакции обычно легкие и не требуют специфического лечения. Некоторые пациенты отмечают кратковременную системную вегетативную реакцию непосредственно после инъекции ГА. Эта реакция может включать приливы, чувство сдавливания или боль в грудной клетке, тахикардию и одышку. Данная симптоматика часто сопровождается ощущением страха, поэтому она наиболее близка к описанию «панических атак» по А.М. Вейну [2]. Такие симптомы обычно возникают в течение нескольких минут после инъекции, носят кратковременный характер и самостоятельно разрешаются без последствий. Несмотря на свою кратковременность, так называемая немедленная постинъекционная системная реакция может быть очень неприятна для пациентов. Она может возникать при любой длительности лечения, и в ряде случаев является основной причиной прекращения курса ГА. Тем не менее осведомленность пациентов в возможности развития такой реакции снижает частоту случаев отмены препарата по этой причине [18].

#### **Приверженность к лечению ГА**

Длительный курс ГА хорошо переносится больными, что обуславливает относительно хорошую приверженность. Анализ базы данных пациентов, принимающих ГА в Бразилии, показал, что из 1131 пациента за 3 года прекратили лечение только 10% больных [14]. У 47% из них лечение было прекращено на основании решения медицинского специалиста, у 18% — по собственному

желанию в основном из-за кажущейся неэффективности лечения. Из-за нежелательных явлений по собственному желанию отказались от приема препарата 31% пациентов (ни одно из этих нежелательных явлений не было классифицировано наблюдающим неврологом как серьезное). Большая часть случаев отмены препарата (в 27%) имела место в период от 6 до 12 месяцев лечения. Как показало данное исследование, основная масса случаев прерывания лечения по собственному желанию (в отсутствие медицинских показаний к отмене препарата) связана с недостаточной осведомленностью пациентов в заболевании и с нереалистичными ожиданиями от лечения. Надо отметить, что в Бразилии организованная производителем препарата патронажная служба делает телефонные звонки пациентам с большой частотой в течение первых 6 месяцев лечения, затем частота звонков снижается до одного в квартал. Именно на этот период и пришлась основная доля отказов от лечения. По данным службы поддержки пациентов, принимающих ГА, в США с меньшим количеством телефонных звонков наиболее высокая частота отказов от лечения была отмечена в первые 3 месяца от начала лечения [31].

Предикторами приверженности к лечению ГА могут быть уверенность в себе, самооценка, уровень надежды и степень инвалидизации [22, 24]. В результате проспективного исследования с участием 341 пациента с РРС приверженность к лечению ГА была статистически значимо связана с уверенностью в себе, надеждой, воспринимаемой поддержкой со стороны медицинского работника и отсутствием в анамнезе лечения ПИТРС [21]. В другом исследовании с участием 199 пациентов с прогрессирующими типами течения РС значимыми предикторами к приверженности ГА были уверенность в себе, поддержка со стороны медицинского работника и супруга [20].

По нашим данным [1], от ГА за 5 лет лечения по собственному желанию отказались только 11 (чуть более 10%) больных. На момент отмены препарата частота обострений у этих пациентов была достоверно ниже, чем до начала терапии; показатель EDSS за время лечения не вырос. Основными причинами для отказа от лечения были усталость от инъекций и неоправданные ожидания от лечения. Введение в 2009 г. и в России службы регулярного сестринского патронажа больных РС, получающих ГА, позволило в последующем еще больше снизить этот показатель.

### Исследование приверженности лечению ПИТРС в МГЦРС

Благодаря целевым закупкам Департамента здравоохранения г. Москвы с 2001 г. больные РС имеют возможность получать ПИТРС бесплатно. С 2005 г. больных обеспечивают препаратами в рамках федеральной программы. Таким образом, фактор влияния стоимости лечения на приверженность к терапии практически исключен. Исследование проводилось на базе кафедры неврологии нейрохирургии РГМУ и Московского городского центра рассеянного склероза (МГЦРС при ГКБ№11). В момент принятия клинико-экспертной комиссией решения о продлении или назначении препаратов из группы ПИТРС пациенту предлагалось заполнить информированное согласие, вопросник и пройти неврологическое обследование. Участие в исследовании было добровольным. Кроме того, проводился сбор анамнеза с использованием амбулаторных карт пациентов в МГЦРС. Информация о пациентах, отказавшихся от лечения ПИТРС по собственному желанию, была получена из Московского регистра больных РС. Опрос пациентов этой группы производился также при осмотре, при необходимости проводился дополнительный телефонный опрос.

В исследовании принимали участие 153 пациента (средний возраст —  $38,78 \pm 10,75$  года), среди них было 69% женщин. В 60% случаев пациенты получали ГА, остальные — различные препараты  $\beta$ -ИФН. Средняя длительность заболевания, которая вычислялась как время от момента появления первых симптомов, но не время установления диагноза, составляла 11,1 года, а средняя длительность лечения — 41,3 месяца.

Критериями включения пациентов в исследование были следующие: диагноз достоверного РС по критериям Макдональда, возраст от 18 до 70 лет, регулярный прием ГА или препаратов  $\beta$ -ИФН на момент включения в исследование или отказ от приема ПИТРС по собственному желанию, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании. Пациентам предлагался для заполнения вопросник, состоящий из паспортной части, вопросов об анамнезе заболевания и лечения РС, шкал для выявления тревоги и депрессии, оценки степени инвалидизации, русская версия шкалы уверенности в себе (Multiple Sclerosis Self-Efficacy scale, MSSE). Также проводилась оценка неврологического статуса с помощью расширенной шкалы

инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

153 пациента были подразделены на 2 группы в зависимости от того, отказались ли они от лечения одним из ПИТРС по собственному желанию. В группу 1 «продолжающие» вошли 125 пациентов, в группу 2 «отказавшиеся» — 28 (табл. 2). В группу 2 не включали пациентов, у которых препарат был отменен из-за побочных эффектов, беременности или по клиническим показаниям (например, недостаточная эффективность). Две группы не имели статистически значимых различий по полу, среднему возрасту, средней длительности и типу течения заболевания. Женщины составляли большую часть каждой из групп (70,4% и 64,3% соответственно). Среди отказавшихся было меньше больных с легкой степенью поражения ЦНС с EDSS = 3,0 (табл. 2).

Таблица 2

#### Характеристики пациентов по группам

Показатели	Продолжающие лечение	Отказавшиеся от него
Доля женщин, n (%)	88 (70,4)	18 (64,3)
Средний возраст, лет $\pm$ SD	$39,48 \pm 10,6$	$35,64 \pm 11,0$
Медиана и (средняя) длительность РС, лет	9,8 (11,15)	9,1 (10,8)
Доля больных с PPC, n (%)	101 (80,8)	20 (71,4)
EDSS $\leq$ 3,0, n (%)	56 (44,8)	6 (21,4)*
EDSS 3,0—6,0, n (%)	52 (41,6)	8 (28,6)
EDSS > 6,0, n (%)	12 (9,6)	5 (20,0)
Медиана и (средняя) длительность лечения, мес.	28,6 (43,6)	3,25 (20,9)*

\* Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При анализе частоты отказа от ПИТРС и использования какого-либо конкретного препарата была выявлена следующая статистически значимая связь: из 92 пациентов, получавших ГА, по собственному желанию от лечения отказались 12 (13%) человек, тогда как среди 61 пациента, получавшего  $\beta$ -ИФН, — 16 (26,2%;  $p = 0,039$ ). Относительный риск отказа от лечения среди пациентов, получавших ГА, был в 2 раза ниже, чем среди пациентов, леченных  $\beta$ -ИФН (OR = 0,5; 95% ИД 0,25-0,98). В табл. 3 приведены статистически значимые результаты сравнения характеристик пациентов, получавших ГА или  $\beta$ -ИФН. Пациенты, леченные ГА, достоверно чаще, чем пациенты с назначением  $\beta$ -ИФН, имеют постоянную занятость, в том числе на дому, реже не работают из-за РС и реже страдают депрессией, в особенности тяжелой.

Таблица 3

Статистически достоверно отличающиеся социально-демографические и нейропсихологические характеристики пациентов, получающих ГА и препараты в-ИФН

Показатели	ГА (n=92)	β-ИФН (n=61)	p
Наличие работы, n (%)	61 (66,3)	23 (37,7)	0,001
Отсутствие работы из-за РС, n (%)	19 (20,7)	24 (39,3)	0,008
Отсутствие депрессии, n (%)	67 (72,8)	35 (57,4)	0,044
Тяжелая депрессия, n (%)	6 (6,5)	12 (19,7)	0,012

Таблица 4

Некоторые социально-демографические характеристики пациентов, продолжающих курс ГА или самостоятельно отказавшихся от терапии

Характеристика больного	Продолжающие лечение (n=80)	Отказавшиеся от него (n=12)	p
Отсутствие поддержки, n (%)	10 (12,5)	4 (33,3)	0,043
Поддержка врача, n (%)	35 (43,8)	2 (16,7)	0,025
Поддержка родственников, n (%)	63 (78,8)	5 (41,7)	0,018
Наличие работы, n (%)	56 (70)	5 (41,7)	0,054

При отдельном рассмотрении подгруппы пациентов, получавших ГА (табл. 4), были выявлены следующие закономерности: отказ от лечения ГА статистически значимо был связан с отсутствием поддержки окружающих ( $p < 0,05$ ). Наличие поддержки со стороны врача и родственников, наоборот, было связано с более низкой частотой отказа от лечения ( $p < 0,05$  для обоих сравнений). Кроме того, отмечалась отрицательная тенденция к отказу от лечения ГА и постоянной занятости ( $p = 0,054$ ), т.е. наличие работы может являться фактором профилактики отказа от лечения ГА. В подгруппе пациентов, получавших ГА, не было отмечено статистически значимых корреляций отказа от лечения с семейным положением, наличием и выраженностью сопутствующей тревоги и депрессии, степенью инвалидизации, длительностью лечения.

Таким образом, по данным зарубежной литературы и собственных исследований можно сделать вывод, что влияние на приверженность пациентов к лечению ПИТРС оказывает комплекс факторов. На сегодняшний день пока недостаточно исследований, позволяющих всесторонне оценить роль всех этих факторов у каждого пациента.

Но уже сейчас имеется возможность выявления и профилактики наиболее частых причин низкой приверженности, что требует особого внимания, так как эффективность лечения может быть результатом не только действия того или иного лекарственного средства, но и взаимодействия пациента, его ближайшего окружения и социально-медицинских служб, обеспечивающих правильность выполнения длительного курса лечения. Пациенты, самостоятельно принимающие решение о прекращении лечения ПИТРС при отсутствии медицинских показаний, сознательно или несознательно наносят непоправимый вред своему здоровью, что должно адекватно оцениваться курирующим их медицинским персоналом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко, А.Н. Опыт длительного использования Бетаферона и Копаксона в повседневной практике неврологов — результаты 5-летнего лечения больных рассеянным склерозом в Московском городском центре рассеянного склероза / А.Н. Бойко, М.В. Давыдовская, Т.Л. Демина и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. — 2007. — №4. — С. 84—94.
2. Вейн, А.М. Панические атаки // Международный медицинский журнал. — 1997. — № 3 (3). — С. 75—79.
3. Гусев, Е.И. Некоторые вопросы терапии препаратами бета-интерферона / Е.И. Гусев, Т.Л. Демина, А.Н. Бойко, Н.В. Хачанова // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. — 2003. — № 2. — С. 98—102.
4. Сидоренко, Т.В. Влияние мотивации, комплаентности и приверженности к терапии на эффективность длительного лечения неврологических больных / Т.В. Сидоренко, Н.В. Хачанова, А.Н. Бойко // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Рассеянный склероз: прил. к журн. — 2006. — № 3. — С. 96—100.
5. Aharoni, R. The immunomodulator glatiramer acetate augments the expression of neurotrophic factors in brains of experimental autoimmune encephalomyelitis mice / R. Aharoni, R. Eilam, H. Domev et al. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2005. — Vol. 102(52). — P. 1945—1950.
6. Arnon, R. Neuroprotection and neurogeneration in MS and its animal model EAE effected by glatiramer acetate / R. Arnon, R. Aharoni // J. Neural. Transm. — 2009. — Vol. 116(11). — P. 1443—1449.
7. Blanco, Y. Effect of glatiramer acetate (Copaxone) on the immunophenotypic and cytokine profile and BDNF production in multiple sclerosis: a longitudinal study / Y. Blanco, E.A. Moral, M. Costa et al. // Neurosci Lett. — 2006. — Vol. 406(3). — P. 270—275.
8. Brod, M. Understanding compliance issues for daily self-injectable treatment in ambulatory care settings / M. Brod, M. Rousculp, A. Cameron // Patient Prefer Adherence. — 2008. — Vol. 2. — P. 129—136.

9. Clerico, M. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching / M. Clerico, P. Barbero, G. Contessa, C. Ferrero, L. Durelli // *J. Neurol. Sci.* — 2007. — Vol. 259. — P. 104—108.
10. Comi, G. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group / Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. // *Ann. Neurol.* — 2001. — Vol. 49(3). — P. 290—297.
11. Costello, K. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term / K. Costello, P. Kennedy, J. Scanzillo // *Medscape J. Med.* — 2008. — Vol. 10(9). — P. 225—229.
12. Cox, D. Stone J. Managing self-injection difficulties in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / D. Cox, J. Stone // *J. Neurosci Nurs.* — 2006. — Vol. 38. — P. 167—171.
13. Cramer, J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1218—1224.
14. de Oliveira, Tde M. Adherence to glatiramer acetate treatment for multiple sclerosis: the Brazilian experience / Tde M. de Oliveira, A.P. Fiore, Y.D. Fragozo // *Patient Prefer Adherence.* — 2008, Feb. 2 — Vol. 2. — P. 41—46.
15. Devonshire, V. The Global Adherence Project — a multicentre observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. / V. Devonshire, Y. Lapiere, R. MacDonell et al. — Presented at: 22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); September 27—30, 2006. — Madrid, Spain. 2006.
16. DiMatteo, M.R. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence / M.R. DiMatteo, H.S. Lepper, T.W. Croghan // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160(14). — P. 2101—2107.
17. Filippi, M. CORAL Study Group. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study / M. Filippi, J.S. Wolinsky, G. Comi // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5(3). — P. 213—220.
18. Fiore, A.P.P. Tolerability, adverse events and compliance to glatiramer acetate in 28 patients with multiple sclerosis using the drug continuously for at least six months / A.P.P. Fiore, Y.D. Fragozo // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2005. — Vol. 63. — P. 738—740.
19. Ford, C.C. the Copaxone Study Group. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients / C.C. Ford, R.P. Johnson, R.P. Lisak et al. // *Mult. Scler.* — 2006. — Vol. 12. — P. 309—320.
20. Fraser, C. Predictors of adherence to Copaxone therapy in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis / C. Fraser, O. Hadjimichael, T. Vollmer // *J. Neurosci Nurs.* — 2001. — Vol. 33. — P. 231—239.
21. Fraser, C. Predictors of adherence to glatiramer acetate therapy in individuals with self-reported progressive forms of multiple sclerosis / C. Fraser, O. Hadjimichael, T. Vollmer // *J. Neurosci Nurs.* — 2003. — Vol. 35. — P. 163—170.
22. Fraser, C. A prospective study of adherence to glatiramer acetate in individuals with multiple sclerosis / C. Fraser, L. Morgante, O. Hadjimichael, T. Vollmer // *J. Neurosci Nurs.* — 2004. — Vol. 36. — P. 120—129.
23. Haas, J. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments — a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone) / J. Haas, M. Firzloff // *Eur. J. Neurol.* — 2005. — Vol. 12. — P. 425—431.
24. Hadjimichael, O. Adherence to injection therapy in MS: Patient survey / O. Hadjimichael, T.L. Vollmer // *Neurology.* — 1999. — Vol. 52(Suppl 2). — P. A549.
25. Jacobs, L.D. Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis / L.D. Jacobs, D.L. Cookfair, R.A. Rudick et al. // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 39. — P. 285—294.
26. Johnson, K.P. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial / K.P. Johnson, B.R. Brooks, J.A. Cohen et al. // *Neurology.* — 1995. — Vol. 45. — P. 1268—1276.
27. Mikol, D.D. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial / D.D. Mikol, F. Barkhof, P. Chang et al. // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7(10). — P. 903—914.
28. Murray, M.D. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial / M.D. Murray, J. Young, S. Hoke et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146. — P. 714—725.
29. Noseworthy, J.H. Multiple Sclerosis / J.H. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodriguez, B.G. Weinshenker // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 938—952.
30. O'Rourke, K.E. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns / K.E. O'Rourke, M. Hutchinson // *Mult. Scler.* — 2005. — Vol. 11. — P. 46—50.
31. Parker, D. Improving adherence and compliance: 90 days high risk compliance call questions / D. Parker, B. Beach. — Personal communication 2006, Global Seminar on Nurse and Patient Education; 30<sup>th</sup>—31<sup>st</sup> January; Lucerne, Switzerland. Annual Meeting; May 30<sup>th</sup>—June 2<sup>nd</sup>, 2007; Washington DC. Consortium of Multiple Sclerosis Centers — Poster, 2006. — S.56.
32. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374(9700). — P. 1503—1511.
33. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352(9139). — P. 1498—1504.
34. Rio, J. Factors related with treatment adherence to interferon b and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis / J. Rio, J. Porcel, N. Tellez et al. // *Mult Scler.* — 2005. — Vol. 11. — P. 306—309.

35. *Rovaris, M.* European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Long-term follow-up of patients treated with glatiramer acetate: a multicentre, multinational extension of the European /Canadian double-blind, placebo-controlled, MRI monitored trial / M. Rovaris, G. Comi, M. Rocca, et al. // *Mult Scler.* — 2007. — Vol. 13. — P. 502—508.

36. *Ruggieri, R.M.* Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis / R.M. Ruggieri, N. Settipani, L. Viviano et al. // *Neurol Sci.* — 2003. — Vol. 24. — P. 361—364.

37. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43(4). — P. 655—661.

38. *Tremlett, H.L.* Stopping and switching of the  $\alpha$ -interferons prescribed for MS / H.L. Tremlett, J. Orger // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61. — P. 551—554.

39. *Turner, A.P.* Predicting ongoing adherence to disease modifying therapies in multiple sclerosis: utility of the health beliefs model / A.P. Turner, D.R. Kivlahan, A.P. Sloan, J.K. Haselkorn // *Mult. Scler.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1146—1152.

40. *Weinshenker, B.G.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability / B.G. Weinshenker, B. Bass, G.P. Rice et al. // *Brain.* — 1989. — Vol. 112. — P. 133—146.

41. *Wolinsky, J.S.* Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. United States open-label glatiramer acetate

extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. / J.S. Wolinsky, P.A. Narayana, K.P. Johnson // *Mult. Scler.* — 2001. — Vol. 7(1). — P. 33—41.

42. *Wolinsky, J.S.* Copolymer 1: a most reasonable alternative therapy for early relapsing remitting multiple sclerosis with mild disability // *Neurology.* — 1995. — Vol. 45. — P. 1245—1247.

43. World Health Organization. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. Chapter I, section I.

44. *Young, V.* Differential mechanisms of action of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate in MS // *Neurology.* — 2002. — Vol. 59. — P. 802—808.

45. *Ziemssen, T.* Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis / T. Ziemssen, J. Hoffman, R. Apfel, S. Kern // *Health Qual Life Outcomes.* — 2008. — Vol. 5;6. — P. 67—72.

Поступила 15.02.10.

