# Проблема приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения

*Е.Ю. Челышева[1], А.В. Галактионова[2], А.Г. Туркина[1]*

**Р Е Ф Е Р А Т**

В публикации, подготовленной совместно гематологами и психологом, рассматривается проблема приверженности терапии при хроническом миелолейкозе. Нарушение приверженности терапии может привести к ухудшению ее результатов. Пациенты, принимающие менее 90% предписанной им дозы иматиниба, имеют меньший шанс достижения клинически значимых глубоких ремиссий. Установлено, что приверженность лечению снижается с течением времени. Способы измерения приверженности терапии имеют свои ограничения и не всегда отражают реальную картину. Отмечено, что многолетнее лечение с применением таблетированных препаратов имеет свои особенности, связанные с необходимостью четкого понимания пациентом целей терапии, информированности об ее особенностях и коррекции побочных эффектов. Приведены данные по режиму приема ингибиторов тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе. Подробно рассмотрены причины нарушения приверженности терапии, связанные с характером самого лечения, а также с психологическими особенностями пациента. Обозначены практические рекомендации по улучшению приверженности терапии.

**Ключевые слова:**
хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, приверженность терапии.

## ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в течение последнего десятилетия в клиническую практику препаратов, направленно блокирующих активность опухолевой тирозинкиназы BCR-ABL, изменило прогноз у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Значительное подавление Ph-позитивного опухолевого клона и длительные ремиссии у подавляющего числа пациентов сделали возможным увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости. При этом сохраняется хорошее качество жизни больных, а также наблюдается полное восстановление трудоспособности [1]. Число пациентов с ХМЛ вследствие увеличения продолжительности их жизни и снижения смертности растет. По данным Всероссийского регистра больных ХМЛ, в 2012 г. в Российской Федерации насчитывалось 5655 пациентов с ХМЛ, из них 93,1% в хронической фазе (ХФ), 6,4% — в фазе акселерации и 0,4% — в фазе бластного криза.

В настоящее время из ингибиторов BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы (ИТК) в Российской Федерации зарегистрировано и рекомендовано к применению при ХМЛ три лекарственных средства: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб. Эффективность и безопасность лечения, а также основные принципы терапии ИТК хорошо изучены [2–4]. Важнейшим

[1] ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ
125167, Новый Зыковский проезд, д. 4а, Москва, Российская Федерация
[2] АНО «Проект СО-действие (социально ответственное действие)»
119071, ул. Малая Калужская, д. 15, стр. 16, Москва, Российская Федерация

## The problem of adherence to therapy in chronic myeloid leukemia: understanding the patient and making a decision

*E.Yu. Chelysheva[1], A.V. Galaktionova[2], and A.G. Turkina[1]*

**ABSTRACT**

This article prepared by hematologists and the psychologist raises the problem of adherence to therapy in chronic myeloid leukemia. Poor adherence to therapy can worsen treatment outcomes. Patients who take less than 90% of prescribed imatinib have lower chances to achieve clinically significant deep remission. It is shown that adherence rates decrease over time. Methods for measurement of adherence have limitations and do not always reflect an actual situation. It is noted that long-term treatment using medication in a form of tablets has its peculiarities associated with the necessity of a patient's clear understanding of treatment goals, appropriate information on therapy aspects, and correction of side effects. The data on tyrosine kinase inhibitors regimens in chronic myeloid leukemia are included. The causes of poor adherence to therapy related to a particular mode of treatment and psychological status of the patient are described. Practical recommendations on adherence improvement are given.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, adherence to therapy.

[1] Hematology Research Center, RF Ministry of Health
125167, Novyy Zykovskiy proyezd, d. 4a, Moscow, Russian Federation
[2] ANO "CO-operation project"
119071 ul. Malaya Kaluzhskaya, d. 15, str. 16, Moscow, Russian Federation

E.Yu. Chelysheva, Chief scientific worker, MD, PhD,
Department of chemotherapy for myeloproliferative disorders
denve@bk.ru

A.V. Galaktionova, Director of the Autonomous noncommercial organization "CO-operation project "
expert-n@help-patient.ru

A.G. Turkina, MD, PhD, DSci, Prof., Head of Research-and-consultation department of chemotherapy for myeloproliferative disorders
turkianna@yandex.ru

**Correspondence should be sent to E.Yu. Chelysheva**
125167, Novyy Zykovskiy proyezd, d. 4, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7903100322

**Корреспондентский адрес:**
Е.Ю. Челышева
125167, Новый Зыковский проезд, д. 4,
Москва, Российская Федерация
Тел.: +7903100322

**Принято в печать: 26 марта 2013 г.**

**Таблица 1.** Методы измерения приверженности [5, 19, 21–25]

| Метод | Предиктор исхода терапии | Описание |
|---|---|---|
| Заполнение опросников (пациенты, врачи, третья сторона) [24] | Не может быть использован как предиктор исхода терапии [21]<br>Грубый индикатор приверженности [21] | Субъективен [5]; приверженность обычно определяется выше, чем при подсчете таблеток [22, 23] |
| Подсчет таблеток | Количественный<br>Возможно, более точен, чем заполнение опросников [23] | Предполагает, что если таблетки не во флаконе, значит, они были приняты [22] |
| Коэффициент обеспеченности препаратом [24] | —* | Основан на полученном по рецепту количестве препарата; предполагает, что препарат принят, если получен по рецепту |
| Электронный | Наиболее точный [23, 25]<br>Может использоваться для оценки предиктора бессобытийной выживаемости [21] | Подсчитывает, сколько раз открывался флакон [19, 25]<br>Предполагает, что препарат принят, если флакон открыли [19] |

* Отсутствие литературных данных о значении указанного метода измерения приверженности терапии как предиктора исхода лечения.

принципом терапии и залогом получения клинически значимых глубоких ремиссий служит принцип постоянного воздействия на Ph-позитивный лейкозный клон. Препараты выпускаются в виде таблетированных форм. Режим приема ИТК — ежедневный, длительный. На сегодня перспектива отмены терапии может обсуждаться только у части пациентов, достигших длительного и стабильного полного молекулярного ответа (ПМО) и только в рамках клинических исследований. Это означает, что большинство больных ХМЛ в течение многих лет после установления диагноза должны получать терапию пероральными лекарственными средствами, при этом самостоятельно контролируя режим терапии.

Насколько удается пациентам справиться с этой задачей, как оценить выполнение рекомендованного режима лечения при ХМЛ, какие существуют психологические факторы приверженности терапии — этим вопросам и посвящена данная публикация, подготовленная совместно гематологами и психологом.

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ ПРИ ХМЛ: ВЗГЛЯД ГЕМАТОЛОГА

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения 2003 г., *приверженность терапии* — это степень соответствия поведения пациента рекомендациям специалиста [5]. Соответственно, приверженность терапии при ХМЛ — это соблюдение режима дозирования и регулярности приема пероральных препаратов (ИТК) в соответствии с рекомендациями лечащего врача. Насколько больные ХМЛ способны быть приверженными терапии в течение многих лет и с какими проблемами можно столкнуться при отсутствии приверженности терапии?

Масштаб проблемы при ХМЛ отражен в ряде публикаций, из которых известно, что более 70 % пациентов с ХМЛ хотя бы один раз принимали меньше предписанной им дозы иматиниба, который в настоящее время является стандартом лечения [6]. Около $^1/_3$ пациентов можно классифицировать как не приверженных лечению, т. е. режим терапии они должным образом не соблюдают. Кроме того, 51 % больных в течение первого года лечения принимают менее 85 % предписанной им дозы [7]. Установлено, что результатом нарушения предписанного режима дозирования и перерывов в лечении может стать снижение эффективности лечения: отсутствие оптимального ответа на лечение, отсутствие полного цитогенетического ответа (ПЦО), большого молекулярного ответа (БМО). В одном из российских исследований было выявлено, что перерывы в терапии иматинибом более 30 дней в течение первого года лечения обусловливали снижение вероятности достижения ПЦО после 12 мес. лечения в 2 раза [10]. Соответственно, повышение риска рецидива и прогрессирования заболевания, в свою очередь, могут привести к дополнительным затратам на лечение [6, 8, 9, 11].

Каким образом можно измерить приверженность терапии и узнать, принимает ли пациент препарат ежедневно, если лечение проходит в амбулаторном режиме, а пациент получает препарат 1 раз в месяц или 1 раз в несколько месяцев по рецепту в аптеке? Для оценки приверженности терапии, и не только при ХМЛ, применяются различные методы (табл. 1): заполнение опросников, подсчет таблеток, расчет коэффициента обеспеченности препаратом, основанный на анализе количества рецептов и препарата, полученного из аптеки пациентом. Наиболее надежным считается использование микроэлектронных чипов, встроенных в упаковку препарата и реагирующих на каждое открытие и закрытие упаковки. Этот метод признан наиболее точным, однако микроэлектронные устройства достаточно дороги.

Все описанные методы характеризуются определенной долей субъективизма, тем не менее на их основании можно получить информацию о том, какая часть пациентов принимает препарат в соответствии с предписанным режимом.

Интересным с точки зрения оценки приверженности терапии стало российское исследование у 442 больных ХМЛ с применением лекарственного терапевтического мониторинга и определением концентрации иматиниба в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. Подтверждено, что концентрация иматиниба в плазме крови менее 1000 нг/мл служит неблагоприятным прогностическим фактором для достижения оптимального ответа на лечение. Такие значения концентрации иматиниба были выявлены почти у 50 % обследованных пациентов. Обнаруженные у 32 (5,8 %) пациентов значения концентрации иматиниба ниже минимальных референсных свидетельствовали о явном нарушении режима приема препарата. Также отмечено, что с повышением дозы препарата увеличилось количество пациентов, не соблюдавших режим терапии [12].

В бельгийском исследовании ADAGIO (Adherence Assessment with Glivec: Indications and Outcomes) у больных ХМЛ-ХФ, получавших иматиниб, изучалась значимость приверженности терапии иматинибом. С помощью оценочных опросников, подсчета таблеток и

последующей статистической обработки данных исследователи пытались ответить на вопрос, сколько пациентов соблюдают предписанный им режим лечения, и оценить, какой процент непринятого препарата является критическим для достижения клинически значимого ответа на терапию [6]. Отмечено, что пациенты, которые не принимают до 23 % капсул иматиниба, достигают только субоптимального ответа и не достигают ПЦО. Следовательно, при меньшем проценте непринятых капсул иматиниба шансы получить оптимальный ответ были выше (рис. 1).

По данным другого исследования, в котором оценивалась вероятность достижения БМО у 87 больных ХМЛ при терапии иматинибом, учитывались следующие факторы возможного недостижения глубоких ремиссий: полиморфизмы генов множественной лекарственной устойчивости (*MDR1, ABCB1*), экспрессия hOCT1 (транспортный белок, отвечающий за поступление иматиниба в клетку), мутации гена *BCR-ABL*; выполнялась также оценка приверженности терапии путем подсчета таблеток с помощью микроэлектронных устройств. При многофакторном анализе установлено, что только два фактора оказывали значимое влияние на достижение БМО: низкий уровень hOCT1 и степень приверженности терапии. Пациенты были разделены на две категории: 1) больные, которые имели приверженность выше 90 %, т. е. принимали более 90 % предписанного им количества препарата; 2) пациенты с приверженностью менее 90 %. При анализе 6-летней вероятности достижения БМО было показано, что эта граница в 10 % достаточно четко определяет различия в получении БМО (рис. 2) [8]. Кроме того, было отмечено, что при приверженности терапии менее 90 % выше вероятность потерять уже достигнутый ранее ПЦО (рис. 3) [13].

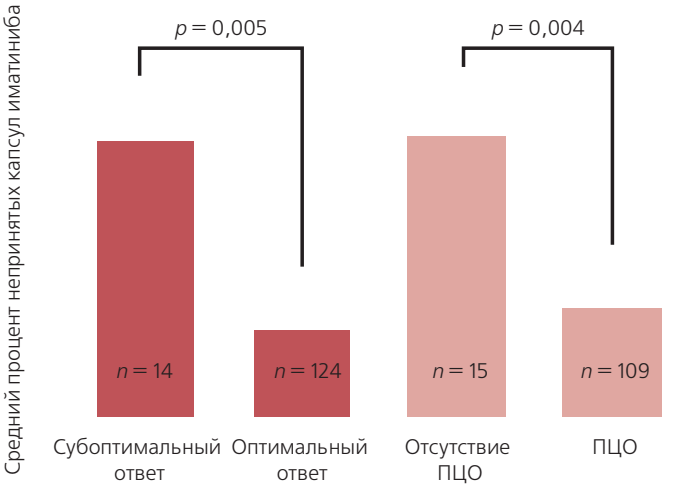


**Рис. 1.** Результаты исследования ADAGIO: при низкой приверженности терапии снижена вероятность достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО), повышен риск отсутствия оптимального ответа

**Рис. 2.** Влияние низкой приверженности терапии на снижение вероятности достижения большого молекулярного ответа (БМО) у пациентов с ХМЛ-ХФ, получающих иматиниб

**Рис. 3.** Влияние низкой приверженности терапии на вероятность потери полного цитогенетического ответа (ПЦО) у пациентов с ХМЛ-ХФ, получающих иматиниб

Крайне важно понимать особенности поведения больного, из-за которых происходит снижение приверженности в процессе лечения. Причины могут быть разными: плохое самочувствие, обусловленное, например, побочными эффектами применяемого препарата, путешествие, во время которого пациент забыл взять упаковку с препаратом, и т. п. Непреднамеренное поведение подразумевает готовность больного следовать режиму терапии, однако что-либо мешает: собственная забывчивость, плотный рабочий график, отсутствие препарата в аптеке и т. п. [14–17].

Интересны результаты данных опросников пациентов, в которых не просто фиксировалось число принятых капсул, но и приведены отзывы пациентов. Как оказалось, больные, действительно не всегда придают значение тому, насколько важно не пропустить несколько (1, 2, 3) приемов препарата. «Не думал, что это имеет большое значение», — пишет один пациент. Другой пациент отмечает: «Иногда ты просто забываешь принять препарат. Странно, но это случается» [16]. В данном случае есть некая доля и преднамеренного, и непреднамеренного поведения, поэтому, конечно, очень важно понять каждого пациента и выяснить, какие конкретно причины в каждом случае привели к тому, что не соблюдается режим лечения.

Что же может повлиять на приверженность терапии?

- Сложность режима приема препарата [5].
- Побочные эффекты, когда пациент из-за того, что ему приходится испытывать какие-то дополнительные неудобства, может сознательно решить не принимать препарат [18].
- Недостаток информации о заболевании и о том, как лечение влияет на прогноз [6, 19].
- Стоимость терапии [20].

Для терапии ИТК на сегодня есть три зарегистрированных в РФ препарата, для каждого из которых существуют свои правила приема (табл. 2).

*Иматиниб* 400 мг принимается 1 раз в день. Рекомендовано принимать вместе с пищей, запивая большим количеством воды. Время приема может быть любым, желательно выбрать одно и то же время приема с интервалом 24 ч.

*Нилотиниб* — двукратный прием при дозе 600 или 800 мг в сутки. Доза препарата разделяется на два приема. Показан прием препарата натощак, соблюдая ограничения в приеме пищи (за 2 ч до и 1 ч после приема препарата). Рекомендовано соблюдать 12-часовой интервал.

*Дазатиниб* при ХМЛ-ХФ рекомендован к приему в дозе 100 мг 1 раз в сутки. Ограничений по приему пищи нет, принимается препарат в любое время суток с интервалом 24 ч.

Получены интересные данные по изменению времени до потери приверженности при терапии двумя ИТК второго поколения дазатинибом и нилотинибом. Измерения проводились по коэффициенту обеспеченности препаратом менее 85 %. Согласно результатам этого исследования, отмечено преимущество однократного приема (дазатиниба). Однако неутешительным был тот факт, что с течением времени наблюдалось снижение приверженности при приеме обоих ИТК, т. е. пациенты через некоторое время перестают четко следовать режиму лечения [7].

К снижению приверженности терапии может привести применение иматиниба в повышенной дозе, а также большее число других препаратов, которые приходится принимать пациенту в связи с сопутствующими заболеваниями. В ретроспективном исследовании у 340 больных ХМЛ отмечено, что приверженность терапии была нарушена у 36 % человек, получавших иматиниб в высоких дозах. Начальная доза иматиниба и общее число сопутствующих препаратов у них были больше [29]. В исследовании ADAGIO также установлено, что доза иматиниба более 600 мг в сутки выступала фактором меньшей приверженности терапии [6]. Сопутствующие заболевания при ХМЛ, несомненно, способны усложнить режим лечения, особенно с учетом того, что ХМЛ — болезнь пациентов более пожилого возраста. Так, например, по результатам исследования, в котором приняло участие 1894 пациента с впервые выявленным ХМЛ, отмечено, что большинство (88 %) страдали как минимум еще одним заболеванием. При этом 63 % больных получали не менее еще одного препарата сопутствующей терапии [30]. Простой, понятно объясненный пациенту режим лечения при ХМЛ очень важен для сохранения приверженности, особенно при необходимости приема нескольких лекарственных средств одновременно.

Побочные эффекты лечения — еще один фактор, который может способствовать снижению приверженности терапии. При этом важно дифференцировать побочные явления, связанные с терапией ИТК, от клинических проявлений сопутствующих заболеваний. Необходимо оценить эти проявления и выработать вместе с пациентом решение о том, какие побочные эффекты могут быть скорректированы, принять меры по дополнительному обследованию пациента с целью найти причины, которые лежат в основе его жалоб или клинической картины. Иначе пациент может принять самостоятельное решение о прекращении лечения или изменении дозы. Многие сталкивались с ситуациями, когда больной сознательно не принимает препарат из-за побочных эффектов. Пример из опросников пациентов: «Я не хотел принимать препарат, потому что чувствовал себя при этом плохо. На следующий день я почувствовал себя лучше. Я сознательно не принимал препарат…» [16]. В таких ситуациях самое главное для больного — иметь возможность проконсультироваться с лечащим врачом, обсудить ситуацию. В большинстве случаев побочные эффекты могут быть скорректированы. При констатации непере-

**Таблица 2.** Режим приема ингибиторов тирозинкиназ при ХМЛ [26–28]

| | Иматиниб 400 мг/сут [26] | Нилотиниб 600 или 800 мг/сут [27] | Дазатиниб 100 мг/сут [28] |
|---|---|---|---|
| Режим приема | 1 раз в сутки | 2 раза в сутки | 1 раз в сутки |
| Ограничения приема пищи | Нет | За 2 ч до и 1 ч после приема препарата | Нет |
| Требования к пище | Прием вместе с пищей и большим стаканом воды | Нельзя принимать во время еды | Нет |
| Время приема | Любое (через 24 ч) | Необходимо принимать через примерно 12 ч | В любое время (через 24 ч) |

носимости лечения одним ИТК есть выбор среди других препаратов с минимальной перекрестной токсичностью.

Конечно, важность соблюдения режима приема препарата, своевременная коррекция побочных явлений, разъяснения при приеме нескольких лекарственных средств — все это важные факторы. С этой точки зрения, наиболее приверженными лечению пациентами могли бы быть лица молодого возраста, без сопутствующих заболеваний. Однако данные некоторых исследований, которые были проведены при ХМЛ и других хронических заболеваниях, показывают, что как раз более молодые пациенты менее привержены терапии. Например, медиана возраста пациентов с уровнем приверженности менее 90 % составляет 43 *vs* 53 лет у пациентов с уровнем приверженности более 90 % [8]. Кроме того, важны и некоторые социальные факторы. Например, установлено, что менее привержены терапии лица, проживающие одни [6].

По нашему мнению, для того чтобы пациент понимал необходимость длительного лечения и следовал рекомендациям, необходима его осознанная вовлеченность в процесс терапии. Важно не просто информировать о том, сколько раз в день принимать ту или иную таблетку и как сочетать ее с пищей. Необходимо объяснить больному цели лечения, этапы, которые должны быть достигнуты по мере проведения терапии, сроки достижения ответа на лечение. Следует не только описать возможные побочные эффекты, но и сделать акцент на наиболее частых и значимых. Больные, которые хорошо понимают особенности своего состояния и проводимого лечения, в дальнейшем будут более привержены терапии [31–32].

Как показал опыт проведения школ пациентов, взаимодействие внутри таких сообществ может способствовать улучшению приверженности терапии. Кроме того, в школах у пациентов есть возможность получить максимальный объем информации о своем заболевании и перспективах в каждом конкретном случае. В обсуждение могут вовлекаться родственники пациента, при этом актуальна возможность задать вопросы гематологу не в режиме рутинного амбулаторного приема, а при подробной консультации и беседе. В целом фактор времени, затраченного на первичную беседу с больным, и более длительный опыт наблюдения врачом больных ХМЛ связаны с лучшей приверженностью терапии [6].

Одним из примеров личной вовлеченности пациента при длительной терапии и способа улучшения приверженности, по нашему опыту, служит ведение дневников в случае каких-либо имеющихся жалоб и нежелательных явлений (гематологической и негематологической токсичности). Пациент учится вовремя отмечать клинически значимые побочные явления, проходить назначенные обследования в срок, обсуждать с лечащим врачом возникающие при терапии вопросы. Очень важна при этом быстрая обратная связь между пациентом и врачом, возможность своевременно обсудить возникающие проблемы и найти их решение. Можно без преувеличения сказать, что понимая значимость этого фактора, большинство гематологов находятся «на связи» с пациентами, используя мобильную связь, Интернет.

Психологические аспекты, которым следует уделить внимание для улучшения приверженности лечению, и причины поведения пациентов, вследствие которых они не соблюдают назначенный режим, — это отдельный интересный вопрос, требующий тщательного рассмотрения, с привлечением специалистов-психологов.

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ ПРИ ХМЛ: ВЗГЛЯД ПСИХОЛОГА

В настоящее время приверженность терапии действительно является одной из актуальнейших проблем врачебной практики как собственно в отношении ХМЛ, так и любых других заболеваний. Существует несколько универсальных факторов, которые обусловливают низкую приверженность терапии. Их можно условно разделить на четыре основные группы: 1) связанные с характером самой терапии, 2) социально-экономические факторы, 3) факторы, связанные с врачом, и 4) факторы, связанные с пациентом [33].

Далее мы подробно рассмотрим психологические причины несоблюдения назначенного лечения и методы их коррекции. По данным различных исследований, к ним относятся [19]:

1) неорганизованность, забывчивость, недисциплинированность пациента (до 70 % всех нарушений режима происходит именно по этим причинам);

2) наличие психологических проблем, выраженных тревожных и депрессивных нарушений;

3) отсутствие доверительных отношений «врач-пациент», а также «врач-родственники больного»;

4) недостаточная информированность пациента о своем заболевании;

5) нежелание пациента проходить лечение, отказ от сотрудничества;

6) недостаточная вера больного в пользу лечения;

7) отсутствие симптомов заболевания, хорошие результаты анализов;

8) наличие когнитивных нарушений (пациент не может понять, зачем ему назначили лечение, или вследствие снижения памяти забывает принять лекарственное средство);

9) наличие образования и профессии у пациента, которые несопоставимы с вероятной физической инвалидизацией;

10) употребление алкоголя.

Поскольку именно психологические причины в большинстве случаев лежат в основе нарушений режима, рассмотрим каждую из них подробнее. Это поможет лучше понять пациента, его потребности и на основе отношений сотрудничества повысить его приверженность терапии.

Группа факторов, которая подразумевается под терминами **«неорганизованность, забывчивость, недисциплинированность пациента»,** не должна рассматриваться упрощенно. Причиной такой забывчивости и неорганизованности лишь в небольшом числе случаев может быть собственно забывание или снижение памяти, т. е. когнитивные нарушения. В большинстве случаев за ними скрываются более глубокие психологические причины. К ним относятся, например, психологические защиты в форме отрицания и вытеснения — это так называемые реакции на болезнь по типу анозогнозии.

Термин **«анозогнозия»** означает отрицание болезни, ее симптомов, когда больной скрывает, что у него есть это заболевание, от окружающих людей и от самого себя. К этим же причинам относятся нежелание считать себя больным, неверие в успех лечения, страхи, недостаточное понимание механизмов развития болезни и последствий

неприема препаратов, как следствие — несформированность мотивации к прохождению лечения.

Поэтому, с одной стороны, мы рассмотрим методы повышения приверженности терапии, направленные на исключение факторов, связанных с «забывчивостью», так сказать, в чистом виде, а с другой — представим более глубоко те психологические причины, которые могут лежать в ее основе, и методы профилактики этих затруднений, способные помочь сформировать лучшую приверженность лечению.

Существует ряд методических и технических приемов, которые можно использовать с целью улучшить приверженность терапии, когда пропуски в приеме препаратов связаны только с «забывчивостью» больного [33]:

1) соотнесение приема препаратов с каким-либо привычным действием в режиме дня, например бритьем, чисткой зубов и т. д.;

2) размещение напоминаний на видном месте в квартире. Это может быть просто стикер с напоминанием о необходимости приема препарата на холодильнике, зеркале, внутренней стороне двери;

3) использование будильников. Некоторые пациенты заводят несколько будильников сразу. Это также могут быть наручные часы со звонком или мобильный телефон с функцией будильника. Еще одним техническим приемом является использование напоминаний по телефону, почте или электронным средствам;

4) использование упаковки медикаментов в блистере с указанием дней недели.

Еще одним надежным способом контроля за приемом препарата может быть ведение дневника самоконтроля, в котором указаны режим приема лекарственного средства, время, дозировка, диетные предписания и т. д.

Эти рекомендации помогут избежать забывания в процессе приема препарата.

Теперь давайте рассмотрим другие психологические причины, которые могут влиять на снижение приверженности терапии.

**Наличие психологических проблем, выраженных тревожных и депрессивных состояний** могут влиять на снижение мотивации к прохождению лечения, и их следует вовремя фиксировать, направлять пациента к соответствующему специалисту: психологу, психотерапевту. Психолог в беседе с больным поможет найти причины тревоги, оказать необходимую поддержку, способствовать формированию позитивного восприятия процесса лечения и активного настроя в борьбе с болезнью. При наличии более серьезных психических состояний, таких как клиническая депрессия, следует также направить пациента к психотерапевту, психиатру, который может назначить необходимое лечение.

При подозрении на наличие у пациента тревоги или депрессии врач может использовать короткий (14 вопросов) диагностический опросник (госпитальная шкала тревоги и депрессии — HADS). Это быстрый и удобный способ скрининга пациентов в отношении депрессии и тревоги как факторов, влияющих на качество жизни и приверженность терапии.

Другой блок психологических причин связан с **коммуникацией между врачом и пациентом, а также врачом и родственниками больного.**

Результатом отсутствия нормальной коммуникации будет недостаточное понимание пациентом сути заболевания, его механизмов, пользы лечения, правильности приема препарата, а также недостаточное осознание меры собственной ответственности за свое здоровье и успешность лечебных мероприятий. Если пациент не понимает природу своего недуга, механизмы его протекания и действие назначенных препаратов, не осознает, что будет, если он не примет их 1 или 2 раза, неделю или месяц, то он не может быть привержен этой терапии. Помимо этого отсутствие нормальной коммуникации «врач-пациент» опасно возникновением страхов у больного. Естественно, что при отсутствии информации (фактор неопределенности — это очень мощный стрессовый фактор) реакцией будет тревога, формирование страхов.

Таким образом, если нет партнерских отношений, сотрудничества между врачом и пациентом, больной может не осознавать, насколько велика его собственная роль в процессе борьбы за свое здоровье. Если у пациента нет субъектной позиции в отношении своего лечения, то и успех терапевтических мероприятий может быть невысоким.

Что может помочь в процессе построения конструктивных взаимоотношений между врачом и пациентом? Самые простые коммуникативные приемы, которые наверняка большинство врачей используют в своей каждодневной практике [34], приведены ниже:

1. Подстройка к языковому уровню пациента. Если пациент тяжело воспринимает речь, перегруженную медицинскими терминами, если ему сложно воспринимать большой поток информации, то подстройка необходима. В этом помогает использование простых, немедицинских терминов, а также конкретных примеров. Когда больной слышит от своего врача, что есть другие пациенты со сходными проблемами, которые во время прохождения лечения сохраняют высокое качество жизни, стабильно хорошее физическое состояние, это помогает ему поддерживать собственный активный и позитивный настрой. По аналогии с услышанным от врача пациент говорит себе: «Если другие справляются, значит, и я смогу».

2. Повторение наиболее важной информации, обобщение и резюмирование. Почему это важно? Потому что на приеме у врача, особенно в начале взаимодействия, большую роль играет стресс и высокий уровень тревожности. В таком состоянии человек может запомнить только около 30 % информации. Поэтому наиболее важные сведения нужно повторить, обобщить, сделать резюме в конце каждого логического блока и снова вернуться к самым значимым пунктам по окончании своего сообщения. Еще одна рекомендация — это обсуждение наиболее важных тем, избегание перегрузки ненужной информацией. Лучше акцентировать внимание на самом главном.

В ходе беседы с пациентом желательно предоставить ему в письменной форме ежедневную схему лечения с указанием названия каждого препарата, дозы, количества на один прием, времени приема, соотношения с приемом пищи, перечнем возможных побочных эффектов, при возникновении которых следует срочно обратиться к медицинским работникам, дать особые указания по использованию и хранению лекарственных средств.

3. Предоставление больному возможности задавать вопросы. Особенно важно, когда врач серьезно относится к попытке пациента понять свое состояние и суть заболевания. Это проявление пациентом своей ответственности, активной позиции в отношении своего здоровья. Такую позицию надо поощрять, т. к. мотивированный пациент будет более привержен терапии.

4. Необходимо дать пациенту возможность обсуждать с врачом свои мысли, чувства, страхи, говорить об этом свободно, чувствовать внимание и понимание со стороны врача.

Таким образом, формированию осознанной приверженности терапии способствует наличие у пациента ответственной «субъектной» позиции по отношению к своему здоровью и процессу лечения в целом. В этом заключается суть современной модели взаимоотношений «врач-пациент», рассматривающей процесс терапии как сотрудничество и партнерство врача и пациента с активным вовлечением последнего в процесс лечения.

В связи с этим приведем некоторые приемы повышения приверженности терапии [35]:

1) демонстрировать доверительное и уважительное отношение к пациенту;

2) четко называть цели терапии (пациенты не могут быть привержены терапии, если они не понимают ее целей). Наличие такой позитивной цели не только дает пациенту необходимую поддержку, ощущение сотрудничества, но и помогает сформировать более прочную мотивацию к лечению;

3) целесообразно оценить наличие факторов, которые могут привести к несоблюдению назначений, психологическую готовность пациента к приему лекарственного средства. Важно обратить внимание на образ жизни пациента (каков его рабочий график, часто ли он путешествует, сможет ли он принимать препараты на работе так, чтобы этого никто не видел, каковы его взаимоотношения в семье, кто из близких знает о терапии и может напомнить о приеме лекарств) и, исходя из этого, совместно найти оптимальные время и условия приема препарата;

4) привлекать пациента к созданию плана лечения (пациент должен быть уверен в том, что его обеспечат необходимым количеством лекарственных средств с учетом непредвиденных ситуаций);

5) информирование пациента (информация повышает мотивацию к прохождению лечения и снижает уровень тревожности);

6) обсуждение с пациентом возможных побочных эффектов назначенных ему препаратов, информирование пациента об изменении лабораторных показателей в процессе лечения;

7) призыв к ведению дневников самоконтроля. Для увеличения эффективности общения с пациентом (и оптимизации времени приема) помимо дневников самоконтроля можно рекомендовать пациенту составлять на бумаге список вопросов и сомнений перед очередным визитом к врачу. Порой при посещении врача тревожное состояние пациента мешает ему сосредоточиться на тех вопросах, которые он хотел задать, вспомнить и последовательно изложить всю необходимую информацию. В этом случае можно просто передать доктору список вопросов;

8) важно использовать слова поддержки и ободрения.

Таким образом, мы рассмотрели способы воздействия на психологическое состояние пациента посредством использования коммуникативных стратегий, эмоционального общения и поддержки, более обширного информирования, совместного принятия решений и составления плана лечения, передачи большой части ответственности за успех лечения пациенту.

В случае, если у пациента отсутствует мотивация к прохождению лечения, он отказывается сотрудничать, принимать препараты, можно поговорить с его родственниками, ориентируясь на описанный выше сценарий, подготовить их к спокойной мотивирующей беседе с больным и далее, возможно, обращению к психологу за поддержкой и консультацией по поводу имеющихся страхов и принятия болезни.

Помочь пациенту принять болезнь, новый образ жизни помогут следующие приемы:

1) внимательное выслушивание пациента. Важно, чтобы близкие и врачи внимательно прислушивались к тому, что говорит больной о беспокойстве, страхах, неудобствах, вызываемых приемом препаратов, и правильно реагировали на эти жалобы. Больному необходимо знать, что к его проблемам относятся серьезно. Важно, например, соглашаться и подтверждать, что побочное действие лекарственных средств может быть неприятным;

2) разделение чувств, эмоциональная поддержка;

3) снятие чувства вины за возникновение болезни. Очень часто, особенно на первом этапе общения, психологи сталкиваются с тем, что человек начинает анализировать всю свою прошлую жизнь и искать причины возникновения болезни («в чем я виноват?», «я, наверное, что-то делал не так, вел неправильный образ жизни, кого-то обидел?»). Человек начинает обвинять себя в возникновении болезни, и это только усугубляет уже существующий стресс. Принять болезнь в таком состоянии, конечно, очень сложно. Поэтому снять чувство вины за возникновение болезни крайне важно. В этом могут помочь и статистические данные, и примеры абстрактных пациентов, и результаты научных исследований, подтверждающих, что болезнь может возникнуть по независящим от человека причинам;

4) использование положительных примеров успешной борьбы с болезнью, сохранения качества жизни другими пациентами;

5) минимизация фактора неопределенности, который бывает одним из самых стрессовых при столкновении с болезнью. Когда человек сталкивается с болезнью, многие его планы и надежды рушатся, временная перспектива сужается. Поэтому для борьбы с неопределенностью используется широкое информирование. Обозначаются цели терапии, временны́е границы, ожидаемые положительные результаты, т. е. происходит построение временной перспективы;

6) для любого пациента также важно увидеть активный и позитивный настрой врача, который он транслирует пациенту, ведь психологический настрой, несомненно, передается и самому больному;

7) фактор времени. Процесс принятия болезни может быть длительным, для этого больному нужно пройти несколько стадий переживания горя (шок, отрицание, гнев, торг, депрессия, принятие). Поэтому порой, даже несмотря на оказанную врачом поддержку, полное информирование и долгую доверительную беседу, пациенту просто нужно время, чтобы принять факт болезни и интегрировать его в свою жизнь. На этом пути могут помочь родственники, друзья, психологи, которые постараются сделать все возможное, чтобы болезнь не снижала качество жизни пациента. При этом на стадии принятия болезни вы можете увидеть пациента немного позже — через 2–4 мес.

Психологические факторы, понижающие приверженность терапии, к сожалению, не могут быть проработаны в полном объеме только в пределах врачебного

приема, но должны обратить на себя внимание врача и в дальнейшем использоваться для поиска методов их коррекции, в частности, в сотрудничестве с родными и психологом лечебного учреждения (если он есть).

Конечно, не существует единого метода улучшения выполнения назначений больными. Ведь для того, чтобы поддерживать высокую приверженность терапии у пациентов в течение длительного времени, необходимо решать комплекс задач и в системе здравоохранения, и в образовательной системе, и со стороны производителей лекарственных средств и т. д. Но многое может быть сделано уже сейчас благодаря совместным усилиям врача и пациента, направленным на формирование конструктивных отношений сотрудничества.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приверженность терапии при ХМЛ служит одним из ключевых факторов успеха лечения. Для ее достижения необходимо сочетание многих составляющих. Что нужно сделать, чтобы понять пациента и найти такое решение, которое будет устраивать и лечащего врача, и больного, чтобы многолетнее лечение ХМЛ продолжалось в должном режиме? По нашему мнению, основой успешной терапии при ХМЛ являются эффективность применяемых препаратов, приемлемость процесса лечения, осознанный подход к процессу терапии, понимание результатов лечения и доверие к врачу. Снижение приверженности — многофакторное явление и реальная проблема, влияющая на результаты лечения. Со стороны врача важны понимание причин несоблюдения терапии пациентом и актуальная информация о возможностях терапии. Учитывая высокую эффективность современной терапии ХМЛ, специалистам стоит приложить максимум усилий для преодоления проблемы приверженности терапии.

## БЛАГОДАРНОСТИ

*Авторы публикации выражают благодарность сотрудникам компании ООО «Бристол-Майерс Сквибб» за возможность организации совместного обсуждения гематологами и психологом темы приверженности терапии при ХМЛ в рамках образовательного интернет-проекта «ХМЛ Академия».*

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

*Челышева Е.Ю. и Туркина А.Г. являются научными консультантами фармацевтических компаний ООО «Бристол-Майерс Сквибб» и ООО «МСД Фармасьютикалс».*

## ЛИТЕРАТУРА

**1.** *Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al.* International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009; 114(22): 1126.

**2.** *Туркина А.Г., Челышева Е.Ю., Гусарова Г.А. и др.* Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012: 19–65.

*Turkina A.G., Chelysheva E.Yu., Gusarova G.A. i dr.* Programmnoye lecheniye zabolevaniy sistemy krovi [Program management of hematological disorders]. M.: Practika, 2012: 19–65.

**3.** *Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al.* Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. J. Clin. Oncol. 2009; 27(35): 6041–51.

**4.** *Baccarani M., Pileri S., Steegmann J.-L. et al.* Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2012; 23(Suppl. 7): vii72–vii77.

**5.** World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action, 2003. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf.

**6.** *Noens L., van Lierde M.-A., De Bock R. et al.* Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. Blood 2009; 113: 5401–11.

**7.** *Yood M.U., Oliveria S.A., Hirji I. et al.* Adherence to treatment in patients with chronic myelogenous leukemia during a 10-year time period: A medical record review. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116(21): 1235.

**8.** *Marin D., Bazeos A., Mahon F.-X. et al.* Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. J. Clin. Oncol. 2010; 28(14): 2381–8.

**9.** *Milojkovic D., Apperley J.* Mechanisms or resistance to imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. Clin. Cancer Res. 2009; 15(24): 7519–27.

**10.** *Куцев С.И., Шатохин Ю.В.* Влияние перерывов терапии иматинибом на достижение цитогенетического и молекулярного ответов у больных хроническим миелолейкозом. Казан. мед. журн. 2009; 90(6): 827–31.

*Kutsev S.I., Shatokhin Yu.V.* Vliyaniye pereryvov terapii imatinibom na dostizheniye tsitogeneticheskogo i molekulyarnogo otvetov u bolnykh chronicheskim miyeloleykozom [Effect of interruptions in imatinib therapy on achievement of molecular response in patients with chronic myeloid leukemia]. Kazan. med. zhurn. 2009; 90(6): 827–31.

**11.** *Darkow T., Henk H.J., Thomas S.K. et al.* Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. Pharmacoeconomics 2007; 25(6): 481–96.

**12.** *Куцев С.И., Оксенюк О.С., Кравченко Е.Г. и др.* Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом. Клин. онкогематол. 2010: 3(1): 1–9.

*Kutsev S.I., Oksenyuk O.S., Kravchenko E.G. i dr.* Lekarstvennyy monitoring terapii khronicheskogo miyeloleykoza imatinibom [Drug monitoring of imatinib therapy for chronic myeloid leukemia]. Klin. onkogematol. 2010; 3(1): 1–9.

**13.** *Ibrahim A.R., Milojkovic D., Bua M. et al.* Poor Adherence Is the Main Reason for Loss of CCyR and Imatinib Failure for CML Patients On Long Term Imatinib Therapy. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116(21): 3414.

**14.** Medicines adherence Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE Clinical Guideline 76, 2009. Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11766/43042/43042.pdf.

**15.** *Barber N., Parsons J., Clifford S. et al.* Patients' problems with new medication for chronic conditions. Qual. Saf. Health Care 2004; 13(3): 172–5.

**16.** *Eliasson L., Clifford S., Barber N. et al.* Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. Leuk. Res. 2011; 35(5): 626–30.

**17.** *Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin. Ther. 2001; 23(8): 1296–310.

**18.** *da Silveira V.L., Drachler M.L., Leite J.C. et al.* Characteristics of HIV antiretroviral regimen and treatment adherence. Braz. J. Infect. Dis. 2003; 7(3): 194–201.

**19.** *Osterberg L., Blaschke T.* Drug Therapy: Adherence to Medication. N. Engl. J. Med. 2005; 353(5): 487–97.

**20.** *Albert N.M.* Improving medication adherence in chronic cardiovascular disease. Crit. Care Nurse 2008; 28(5): 54–64.

**21.** *Wu J.-R., Moser D.K., Chung M.L. et al.* Objectively Measured, but Not Self-Reported, Medication Adherence Independently Predicts Event-Free Survival in Patients With Heart Failure. J. Card. Fail. 2008; 14(3): 203–10.

**22.** *Paterson D.L., Potoski B., Capitano B. et al.* Measurement of adherence to antiretroviral medications. JAIDS 2002; 31(Suppl. 3): S103–6.

**23.** *Bartlett J.A.* Addressing the Challenges of Adherence. JAIDS 2002; 29(Suppl. 2): S2–10.

**24.** *Andrade S.E., Kahler K.H., Frech F. et al.* Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2006; 15(8): 565–74.

**25.** *Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin. Ther. 2001; 23(8): 1296–310.

**26.** Гливек® (иматиниб) — инструкция по применению препарата, 2012.

Glivek® (imatinib) — instruktsiya po primeneniyu preparata [Gleevec® (imatinib) prescribing information], 2012.

**27.** Тасигна® (нилотиниб) — инструкция по применению препарата, 2012.

Tasigna® (nilotinib) — instruktsiya po primeneniyu preparata [Tasigna® (nilotinib) prescribing information], 2012.

**28.** Спрайсел® (дазатиниб) — инструкция по применению препарата, 2012.

Spraysel® (dasatinib) — instruktsiya po primeneniyu preparata [Sprycel® (dasatinib) prescribing information], 2012.

**29.** *St. Charles M., Bollu V.K., Hornyak E. et al.* Predictors of Treatment Non-Adherence in Patients Treated with Imatinib Mesylate for Chronic Myeloid Leukemia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114(22): 2209.

**30.** *Hines P., Hirji I., Davis C.C.* Concomitant medications and comorbidities among patients with chronic myelogenous leukemia using pharmetrics data. Poster Presented at European Society of Hematology (ESH) — International CML Foundation 12th International Conference; September 24–26, 2010 Washington, DC.

**31.** *Touchette D.R.* Medication compliance, adherence, and persistence: Current status of behavioral and educational interventions to improve outcomes. J. Manag. Care Pharm. 2008; 14(6): S2–10.

**32.** *Nunes V., Neilson J., O'Flynn N. et al.* Clinical guidelines and evidence review for medicines adherence involving patients. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2009.

**33.** *Конради А.О., Полуничева Е.В.* Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Артериал. гипертенз. 2004; 10(3): 3.

*Konradi A.O., Polunicheva E.V.* Nedostatochnaya priverzhennost k lecheniyu arterialnoy gipertenzii: prichiny i puti korrektsii [Poor adherence to therapy of arterial hypertension: causes and ways of correction]. Arterial. gipertenz. 2004; 10(3): 3.

**34.** *Власюк Т.* Приверженность к терапии: в поисках улучшения. Электронное издание. Аптека. № 651 (30) 04.08.2008. http://www.apteka.ua/online/27333/

*Vlasyuk T.* Priverzhennost k terapii: v poiskakh uluchsheniya. Electronnoye izdaniye [Adherence to therapy: in pursuit of improvement. Electronic edition]. Apteka. #651 (30) 04.08.2008. http://www.apteka.ua/online/27333/

**35.** *Енцов Д.В.* Приверженность к терапии. Электронное издание. Медицинский справочник. http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1606

*Yentsov D.V.* Priverzhennost k terapii. Electronnoye izdaniye. Meditsinskiy spravochnik [Adherence to therapy. Electronic edition. Medical guide]. http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1606