

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141



# Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей

Э.И. Кольгаева, М.Ю. Дроков, Д.Э. Выборных

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

**Контакты:** Эльмира Илгаровна Кольгаева [kolgaeva@inbox.ru](mailto:kolgaeva@inbox.ru)

С середины прошлого века медицинские сообщества во всем мире стали придавать большое значение изучению приверженности к лечению у пациентов с заболеваниями, которым свойственны длительная и комплексная терапия, множество осложнений и потенциально высокий риск смерти. Соблюдение режима лечения является единственным и наиболее важным поддающимся изменению фактором, ставящим под угрозу результаты лечения. Низкая приверженность к лечению заболеваний остается всемирной проблемой независимо от расовых и социально-экономических особенностей регионов. В обзорной статье мы рассмотрели актуальность терминов, историю их возникновения, методы оценки приверженности, а также представили обзор исследований приверженности к терапии у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей.

**Ключевые слова:** приверженность к модификации образа жизни, приверженность к лекарственной терапии, приверженность к медицинскому сопровождению, реципиент аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

**Для цитирования:** Кольгаева Э.И., Дроков М.Ю., Выборных Д.Э. Приверженность к лечению у пациентов с заболеваниями системы крови и реципиентов аллогенных органов и тканей. Онкогематология 2023;18(1):132–41. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141

## Treatment adherence in patients with blood system diseases and recipients of allogeneic organs and tissues

E.I. Kolgaeva, M. Yu. Drokov, D.E. Vybornykh

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiye Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** El'mira Ilgarovna Kolgaeva [kolgaeva@inbox.ru](mailto:kolgaeva@inbox.ru)

Since the middle of the last century, medical communities around the world have begun to attach great importance to the study of adherence to treatment in patients with diseases characterized by long-term and complex therapy, many complications and a potentially high risk of death. Treatment adherence is the single most important modifiable factor compromising treatment outcomes. Poor adherence to treatment remains a worldwide problem regardless of the racial and socio-economic characteristics of the regions. In our review article, we reviewed the relevance of the terms, the history of their occurrence, methods of adherence assessing, and also presented a literary review of studies aimed at adherence to therapy in patients with blood system diseases and recipients of allogeneic organs and tissues.

**Keywords:** adherence to lifestyle modification, adherence to drug therapy, adherence to medical care, recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

**For citation:** Kolgaeva E.I., Drokov M.Yu., Vybornykh D.E. Treatment adherence in patients with blood system diseases and recipients of allogeneic organs and tissues. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):132–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-132-141

Историческое развитие медицины сформировало 4 модели взаимоотношений врача и пациента в зависимости от роли, которую принимает пациент в этой

системе отношений. Наиболее популярная классификация, предложенная ведущим американским биоэтиком Робертом Витчем, была разработана в 70-е годы

XX века. Все модели Р. Витч разделил на 2 группы: патерналистские и непатерналистские, или модели сотрудничества. В патерналистских моделях пациент — простой исполнитель врачебного назначения, в то время как в непатерналистских — равный участник [1].

С середины XX века клиницисты стали обращать внимание на то, соблюдают ли пациенты врачебные назначения, так как неправильный прием препаратов отрицательно сказывался на результатах лечения. В 1976 г. американско-канадский врач Д. Сакетт ввел медицинский термин *compliance*, что по определению оксфордского словаря значит «податливость или подчинение правилам». Пациентов, которые соблюдали врачебные назначения, стали называть комплаентными [2].

При смене патерналистской модели взаимоотношений между врачом и пациентом на модель сотрудничества, появился новый термин — *concordance* (англ. — согласие), отражающий большую вовлеченность пациента в процесс лечения. Однако наиболее популярным термином, показывающим всю суть партнерского взаимоотношения между врачом и пациентом, стало понятие *adherence* (англ. — приверженность, следование правилам), заключающее в себе степень соблюдения врачебных рекомендаций [2].

Наконец, последний термин, который появился в целях характеристики продолжительности выполнения больным назначений врача, — *persistence* (англ. — упорство, настойчивость) [2].

В 2012 г. американскими врачами был создан The Cureatr Blog. Специалисты интернет-журнала помогают организациям здравоохранения, а также пациентам обеспечить правильный, эффективный и, самое главное, безопасный прием лекарств.

По данным обзора генерального директора журнала Ричарда Резника, термин *compliance* — лишь только акт приема лекарств в соответствии с предписаниями врача. Автор утверждает, что *compliance* — довольно узкое понятие.

Постоянный прием надлежащей дозы препарата в нужное время и в течение рекомендуемого периода включает *adherence*. Также этот термин отражает степень вовлеченности пациента, а не просто пассивное следование назначениям. Именно этот термин актуален в настоящее время в англоязычной литературе.

Понятие *persistence* зачастую используют как синоним *adherence*. Однако это неверно. *Persistence* — продолжительность времени, в течение которого пациент принимает препараты, временной интервал от начала до прекращения терапии, тогда как *adherence* — степень, которую можно выразить в процентах.

В русскоязычной медицинской литературе отсутствует такое разнообразие в терминологии, используют только 2 понятия — «комплаентность» и «приверженность к терапии», они являются тождественными.

Различия в терминах отображены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнение терминологии

Table 1. Comparison of terminology

Определение Definition	Англоязычный термин English term	Русскоязычный термин Russian term
Податливость или пассивное следование рекомендациям Compliance or passive adherence to recommendations	Compliance	Нет термина-эквивалента No equivalent term
Согласие, отражающее большую вовлеченность пациента в процесс лечения Concordance reflecting the patient's greater involvement in the treatment process	Concordance	Нет термина-эквивалента No equivalent term
Приверженность, или степень, которую можно выразить в процентах Adherence or a degree that can be expressed as a percentage	Adherence	Приверженность к терапии, комплаентность
Настойчивость или продолжительность времени следования рекомендациям Persistence or length of time following recommendations	Persistence	Нет термина-эквивалента No equivalent term

По данным специального доклада Всемирной организации здравоохранения [3], приверженность к длительной терапии хронических заболеваний в развитых странах в 2003 г. в среднем составляла 50 %. В развивающихся странах этот показатель был еще ниже. Спустя 2 десятилетия после доклада вопросы приверженности не потеряли своей актуальности. Низкая приверженность к лечению заболеваний остается всемирной проблемой.

Соблюдение режима лечения может оказать гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое улучшение конкретных методов терапии. Низкий уровень приверженности к длительной терапии значительно уменьшает эффективность лечения, что делает эту проблему критической для здоровья населения с точки зрения как качества жизни, так и экономики здравоохранения [3].

В рамках обсуждения проблем приверженности члены Всемирной организации здравоохранения приняли определение, которым пользуются специалисты во всем мире. Приверженность к терапии (*adherence*) — степень, в которой поведение пациента соответствует согласованным рекомендациям от врача. Авторы подчеркнули, что пациенты должны быть активными партнерами медицинских работников в их терапии, а доверительное общение между врачом и пациентом является обязательным условием взаимодействия [3].

В 2017 г. российскими терапевтами разработан консенсус по количественной оценке приверженности

к терапии в клинической практике в отношении больных, требующих длительного или постоянного лечения [4]. В работе авторы обозначили ряд определений, характеризующих приверженность к лечению.

Приверженность к лечению — комплексная модель поведения пациента в отношении своего здоровья, реализующаяся в степени соответствия такого поведения относительно рекомендаций, полученных от врача касательно приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни. Здесь приверженность к лечению — интегральный показатель, который характеризует способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации лекарственной терапии, медицинского сопровождения, модификации образа жизни.

Приверженность к лекарственной терапии — способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении приема препаратов на протяжении неопределенно долгого времени.

Приверженность к медицинскому сопровождению — способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении периодического медицинского наблюдения и самоконтроля состояния здоровья на протяжении неопределенно долгого времени.

Приверженность к модификации образа жизни — способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации режимов диеты и физических нагрузок и ограничения либо отказа от нежелательных привычек.

На протяжении нескольких десятилетий проводили многочисленные исследования того, как правильно измерять и количественно оценивать приверженность к терапии. Объективные методы включают учет оставшихся единиц лекарственных средств, мониторинг концентрации препаратов в биологических жидкостях, учет базы данных аптек и др. [5]. К субъективным методам относят стандартизированные анкеты, заполняемые пациентами [5]. На первый взгляд может показаться, что объективные методы лучше субъективных. Однако при учете оставшихся единиц распространены неточности в подсчетах, также остается без внимания такая важная информация, как время приема и схема лечения. Учет базы данных аптек сложен. Получение препарата не гарантирует его применение, пациенты могут пользоваться более чем одной аптекой, поэтому информация может быть неполной. Биохимическое измерение также не лишено недостатков. Результаты могут вводить в заблуждение, так как зависят от множества индивидуальных факторов, включая диету, всасывание препарата, его экскрецию. В рамках научных исследований активно используют именно субъективные методы оценки приверженности. Большинство известных опросников по оценке приверженности англоязычные, немногие из них переведены на русский язык и валидированы. Есть анкеты, которые созданы для пациентов с конкретным заболеванием, что также ограничивает их применение. Также при выборе анкет

ты обращают внимание на надежность, чувствительность и специфичность теста [6].

По данным обзора американских специалистов, есть 5 наиболее часто используемых и проверенных анкет для изучения приверженности [7]:

- 8-элементный опросник D. Morisky (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8) [8];
- краткий опросник (Brief Medication Questionnaire, BMQ) [9];
- шкала Hill—Bone [10];
- шкала MARS (Medication Adherence Report Scale) [11];
- шкала SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale) [12].

К наиболее простым и доступным опросникам, предназначенным для оценки приверженности к лечению, относятся разработанные D. Morisky и соавт. MMAS-4 [13] и MMAS-8 [8]. Эти шкалы переведены на многие языки, в том числе на русский, и валидированы для диагностики приверженности к лечению различных хронических заболеваний. В то же время, по данным публикаций, созданный в 1986 г. опросник MMAS-4 характеризуется относительно невысокими чувствительностью (44 %), специфичностью (47 %) и надежностью (72,7 %) [14]. Пришедший ему на смену опросник MMAS-8 обладает существенно большей чувствительностью (93 %) при сопоставимой специфичности (53 %) [15]. Анкеты, разработанные D. Morisky и соавт., простые, удобны в интерпретации, однако с их помощью невозможно оценить любые другие параметры приверженности, за исключением лекарственной. Для исследователей важно то, что MMAS защищен авторским правом, приобретение лицензии на его использование очень дорого, были отмечены попытки авторов теста повлиять на публикации. Мировое научное сообщество рекомендует отдавать предпочтение другим опросникам [16].

Российские исследователи также предлагают ряд опросников для русскоязычных пользователей. Шкала приверженности НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии) [17] и отечественный опросник приверженности к терапии [18] удобны в использовании в реальной клинической практике, так как включают всего 4 вопроса. Однако по сравнению со шкалой D. Morisky демонстрируют отличные результаты [19].

В 2008 г. был разработан Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) [20] для оценки приверженности к лечению у больных артериальной гипертензией, но впоследствии модернизирован для универсального применения. В 2020 г. группа российских исследователей рекомендовала его использование для мониторинга уровня приверженности реципиентов до и после трансплантации солидных органов [21]. Чувствительность теста составляет 93 %, специфичность — 78 %, надежность — 94 % [20].

Сводные данные по опросникам, их показатели чувствительности и специфичности представлены в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика шкал, используемых для оценки приверженности

Table 2. Characteristics of the scales used to assess adherence

Опросник, шкала Scale	Количество вопросов Number of questions	Язык Language	Нозология Nosology	Надежность, % Reliability, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Измеряемый признак Measurable characteristic
MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale)	8	Доступен на многих языках, в том числе на русском Available in many language, including Russian	Хронические неинфекцион- ные заболевания Chronic noncommunicable diseases	83	93	53	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
BMQ (Brief Medication Questionnaire)	11	Доступен на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Хронические неинфекцион- ные заболева- ния Chronic noncommunicable diseases	Не при- водится Not reported	80	100	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
Hill–Bone	14	Доступна на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Артериальная гипертензия Hypertension	84	Не при- водится Not reported	Не при- водится Not reported	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
MARS (Medication Adherence Report Scale)	5/10	Доступна на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Психические заболевания Mental illness	75	Не при- водится Not reported	Не при- водится Not reported	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale)	13	Доступна на многих языках, русской версии нет Available in many language, there isn't Russian version	Хронические неинфекцион- ные заболевания Chronic noncommunicable diseases	89	Не при- водится Not reported	Не при- водится Not reported	Барьеры Barriers
Шкала НОДФ (Национального общества доказательной фармакотера- пии) NSEP (National Society for Evidence- Based Phar- macotherapy)	4	Русский Russian	Сердечно-сосу- дистые заболевания Cardiovascular diseases	77	Не при- водится Not reported	Не при- водится Not reported	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers
Отечественный опросник Domestic questionnaire	4	Русский Russian	Артериальная гипертензия Hypertension	Не при- водится Not reported	Не при- водится Not reported	Не при- водится Not reported	Лекарственная приверженность и барьеры Adherence to drug therapy and barriers

Окончание табл. 2

End of table 2

Опросник, шкала Scale	Количество вопросов Number of questions	Язык Language	Нозология Nosology	Надежность, % Reliability, %	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Измеряемый признак Measurable characteristic
КОП-25 (Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению) QAA-25 (Russian Universal questionnaire for quantitative assessment of adherence to treatment)	25	Русский, английский Russian, English	Хронические неинфекционные заболевания Chronic noncommunicable diseases	94	93	78	Приверженность к лекарственной терапии, медицинско- му сопровождению, модификации образа жизни Adherence to lifestyle modification, adherence to drug therapy, adherence to medical care

В 1996 г. группа ученых из Бельгии и Нидерландов организовала симпозиум Lowlands Symposium, чтобы поделиться своими исследованиями в области приверженности пациентов к терапии. В 2006 г. оргкомитет решил переименовать симпозиум в European Symposium on Patient Adherence Compliance and Persistence и пригласить к участию другие европейские страны. Появился повышенный интерес к вопросам, связанным с приверженностью, по всей Европе. В 2009 г. было основано European Society for Patient Adherence Compliance and Persistence (ESPACOMP). В 2019 г. ESPACOMP переименовано в International Society for Medication Adherence. В настоящее время ESPACOMP представляет собой межпрофессиональное сообщество, которое занимается исследованиями в области приверженности к терапии.

Эффективность интервенции в приверженность пациентов была продемонстрирована во многих терапевтических областях, включая исследования в области гипертонической болезни [22], СПИДа [23], онкологии [24], трансплантации сердца [25, 26], бронхиальной астмы [27, 28], диабета [29], ожирения [30], злоупотребления алкоголем [31], курением [32] и др.

Приверженность в гематологии в основном изучали на пациентах с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Работ с другими нозологиями не так много. Это, по-видимому, связано с потребностью в длительном непрерывном пероральном приеме препаратов у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и преобладанием курсовой внутривенной терапии у остальных.

В 2021 г. опубликован обзор литературы малайзийских авторов В.К. Тап и соавт. о мониторинге и улучшении приверженности к лечению у пациентов с ХМЛ.

Поиск литературы был выполнен в 5 базах данных. Работы, которые авторы включили в обзор, были опубликованы в период с 2002 по 2021 г. Во всех включенных исследованиях оценивали эффективность вмешательств для обеспечения оптимальной приверженности к лекарственной терапии ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) у пациентов с ХМЛ. Вмешательства включали обучение и консультации пациентов с лечащими врачами, фармацевтами, медицинскими сестрами, некоторые исследователи использовали психотерапию, также применяли напоминания в мобильных приложениях или короткие текстовые сообщения. В целом продолжительность вмешательств варьировала от 3 мес до 5 лет. Для измерения приверженности к лекарственной терапии ИТК в различных исследованиях использовали анкетирование, систему мониторинга оставшихся единиц лекарственных средств (MEMS) и анализ данных аптек. В 7 из 9 включенных исследований было показано, что приверженность к терапии ИТК в группе с вмешательством была значительно выше, чем в группе сравнения [33]. В.К. Тап и соавт. сообщили о статистически более высокой частоте достижения большого молекулярного ответа на 6-м месяце терапии ИТК в группе с вмешательством по сравнению с контрольной группой (58,5 % против 35,9 %;  $p = 0,01$ ) и значительно более высокой скоростью достижения полного молекулярного ответа на 12-м месяце терапии ИТК (24,6 % против 10,9 %;  $p = 0,042$ ) [34]. В то же время в некоторых работах не показано значительного улучшения показателей приверженности после интервенции, вероятно, это было связано с высоким базовым уровнем [35].

Российские авторы Е.Ю. Челышева и соавт. в публикации, подготовленной совместно гематологами



и психологом, рассмотрели причины нарушения приверженности к терапии, связанные с характером самого лечения, а также с психологическими особенностями у пациентов с ХМЛ. На приверженность к терапии, по мнению гематологов, может повлиять сложность режима приема препарата, побочные эффекты, недостаток информации о заболевании, стоимость терапии. К психологическим причинам авторы отнесли недисциплинированность пациента, тревожные и депрессивные расстройства, отсутствие доверительных отношений «врач — пациент», наличие когнитивных нарушений, наличие образования и профессии, которые несопоставимы с вероятной физической инвалидизацией, а также употребление алкоголя [36].

Авторы из Санкт-Петербурга Т.И. Ионов и соавт. отметили взаимосвязь между качеством жизни и результатами лечения пациентов с ХМЛ. Через 24 мес после начала терапии у 83 % больных зарегистрирован ответ на лечение, связанный с качеством жизни, в виде улучшения или стабилизации состояния [37]. Иными словами, пациенты с высоким качеством жизни более привержены к терапии.

С середины XX века начал возрастать интерес к трансплантации солидных органов. К XXI веку трансплантации стали иметь положительный результат во многом благодаря применению иммуносупрессивных средств. Наиболее очевидное и тяжелое последствие несоблюдения режима лечения — отторжение аллогенного трансплантата. Однако не только иммуносупрессивная и сопроводительная терапия являются обязательными. Ранний посттрансплантационный период также немыслим без частого мониторинга функции трансплантата и оценки общего состояния здоровья пациента.

С течением времени частота врачебных посещений уменьшается, однако возрастают и требования к автономности пациента — его способности отслеживать и выполнять предписания врача. Приверженность к терапии является одним из тех ключевых моментов, который обеспечивает минимизацию возможных осложнений, в том числе отторжение трансплантата.

По данным публикаций, распространенность несоблюдения режима лечения у пациентов, перенесших трансплантацию, колеблется от 15 до 30 % в зависимости от пересаженного органа [38]. Наиболее изучена приверженность к терапии у реципиентов почечного трансплантата. Специалистами из Франции С. Villepeu и соавт. выполнено многоцентровое продольное исследование [38]. Авторы проанализировали данные, собранные у взрослых реципиентов почечного трансплантата, которые были включены в 2 проспективных исследования: EPIGREN, проведенное в период с 2007 по 2011 г. в 3 французских центрах трансплантации почек, и EPHEGREN, проведенное в период с 2012 по 2017 г. в тех же центрах [39]. В анализ были включены 345 реципиентов группы EPIGREN и 367 группы EPHEGREN. Визиты для исследования определялись

следующим образом: через 1 мес (M1), M3, M6, M12, M18, M24 и M36 после трансплантации. Приверженность оценивали с использованием шкалы MMAS-4. В исследование включали пациентов, которые заполняли отчетные формы не менее 2 раз. Большинство пациентов (89,9 и 97,5 % соответственно) заполнили анкеты не менее 4 раз за период наблюдения.

Уровень неприверженных пациентов через 1 мес после трансплантации для реципиентов групп EPIGREN и EPHEGREN составил 6,8 и 4,8 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Уровень несоблюдения режима лечения постепенно увеличивался с течением времени и достиг 20,5 % в группе EPIGREN и 13,1 % в группе EPHEGREN через 2 года после трансплантации. У молодых пациентов, а также у пациентов, которые сообщали о частых эпизодах депрессии и низком уровне качества жизни, исследователи отмечали более низкие значения приверженности ( $p < 0,001$ ).

В большинстве опубликованных исследований у пациентов после трансплантации оценивается приверженность лишь однократно. Такие исследования не позволяют рассмотреть последовательность событий во времени. Более того, при таком типе исследований пациенты, которые пропускают лишь одну дозу препарата, также считаются не соблюдающими режим лечения, в то время как их приверженность впоследствии может быть адекватной. Кроме того, единичный эпизод несоблюдения режима лечения не имеет ни тех же причин, ни такого же влияния на исход лечения, как повторные эпизоды, что оправдывает большую значимость длительных наблюдений за данной категорией пациентов.

Специалисты из нескольких штатов США J.R. Rodrigue и соавт. провели исследование по изучению приверженности у реципиентов печени. В анализ были включены 236 взрослых реципиентов печеночного трансплантата из 2 трансплантационных центров США. С участниками исследования проводили телефонные интервью по поводу приверженности к иммуносупрессивной терапии через 6–24 мес после трансплантации. В результате 35 % реципиентов трансплантата периодически пропускали прием препаратов, 14 % — принимали измененную дозу. Пропуск препаратов был ассоциирован с мужским полом ( $p = 0,01$ ), более длительным периодом с момента трансплантации ( $p = 0,01$ ), депрессивными расстройствами ( $p = 0,004$ ) и слабой социальной поддержкой ( $p = 0,03$ ). Изменение дозы принимаемой иммуносупрессии было связано с депрессией ( $p = 0,04$ ) и недостаточной социальной поддержкой ( $p = 0,03$ ) [40].

Показательная работа была проделана немецкими трансплантологами А. Vertram и соавт., которые проанализировали связь уровня приверженности с исходами после трансплантации легких. Приверженность была оценена у 427 пациентов, перенесших трансплантацию легких в клиника Ганновера. На протяжении 3 лет приверженность оценивали при посещении клиники

по поводу очередного осмотра с использованием шкалы Likert. Медиана уровня приверженности составила 86 %. У пациентов с хорошим уровнем в течение первых 3 лет были отмечены лучшее приживление аллотрансплантата (74 % против 60 %;  $p = 0,003$ ), большая выживаемость (79 % против 64 %;  $p < 0,001$ ) и более низкая распространенность хронической дисфункции трансплантата (33 % против 45 %;  $p = 0,011$ ) [41].

Исследований приверженности к терапии у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) немного, хотя для этой категории пациентов длительная иммуносупрессия еще более принципиальна и значима.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток предполагает интенсивный режим лечения, который включает длительное пребывание в стационаре, частые амбулаторные визиты, обширную поддерживающую терапию. Пациентам также рекомендуют лекарственные средства, прием которых строго обязателен. Режим приема лекарств достаточно сложный не только из-за количества препаратов, но и из-за различных сроков применения каждого лекарства (т.е. 1 раз в день, 2 раза в день и т.д.), также набор препаратов периодически изменяется. В текущей модели сотрудничества после выписки пациенты становятся сами ответственны за свой режим приема лекарственных средств. Следовать сложной схеме лечения имеет важное значение для предотвращения инфекционных, иммунных и других осложнений в посттрансплантационном периоде. Помимо индивидуальных характеристик, психического и социального статуса пациента на приверженность к терапии в рамках алло-ТГСК будут влиять тяжесть основного заболевания, коморбидность, вид трансплантации, развившиеся осложнения, в том числе острая и хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

В 2017 г. опубликован американский обзор литературы, в котором С.Ф. Morrison и соавт. изучили приверженность к лекарственной терапии у пациентов после алло-ТГСК. Описано 5 научных исследований, 2 исследования проведены с участием взрослых пациентов, 2 — с участием детей и 1 работа включала и взрослых, и детей. Приверженность к лечению в основном оценивали с помощью объективных методов (подсчет таблеток), в 1 исследовании оценку проводили с помощью анкеты D. Morisky [42]. S. Phipps и S. DeCuir-Whalley изучали приверженность у стационарных пациентов [43], F. Hoodin и P.J. Martin и соавт. работали с пациентами на стационарном и амбулаторных этапах [44, 45], в работах R. Chieng и соавт. и M.E. McGrady и соавт. описаны только амбулаторные пациенты [46, 47]. Все работы за исключением одной носили проспективный характер. По данным обзора, приверженность к лекарственной терапии в указанных исследованиях варьировала от 33 до 94,7 % [42]. Однако сложно сделать выводы по обзору, так как дизайн исследований и методы оценки достаточно изменчивы.

Ни в одном исследовании не проводили оценку приверженности к модификации образа жизни, медицинскому сопровождению. Не были также озвучены предикторы неприверженности.

Более крупное исследование провели специалисты из клиники Мейо L.L. Ice и соавт. [48]. В 2020 г. авторы опубликовали данные о 200 пациентах. Исследование носило проспективный характер, авторы работали с амбулаторными больными, опрашивали пациентов на срок от +3-й месяц после алло-ТГСК. В исследовании использовали анкету D. Morisky (MMAS) и шкалу, с помощью которой оценивают приверженность к иммуносупрессивной терапии (ITAS) [49]. В результате 51 % реципиентов алло-ТГСК оказались неприверженными к какой-либо лекарственной терапии, а более трети (38 %) пациентов — неприверженными конкретно к иммуносупрессивным препаратам. Основными предикторами неприверженности были молодой возраст ( $p = 0,009$ ), тревожное и депрессивное расстройство ( $p = 0,59$ ). Также авторы обнаружили взаимосвязь между развитием хронической РТПХ и низкой приверженностью к лечению ( $p = 0,042$ ).

Многоцентровое исследование провели французские специалисты S. Belaiche и соавт. В исследовании участвовали 19 центров во Франции, осуществляющие алло-ТГСК. Были включены 242 реципиента: 203 — взрослых и 39 — педиатрических. В работе авторы использовали разработанный тест оценки СЕТ (Compliance Evaluation Test), рекомендованный французской системой здравоохранения. Опрашивали пациентов через 3–6 мес после алло-ТГСК, которые получали иммуносупрессивную терапию. В результате у 18,8 % взрослых реципиентов приверженность к лечению была оценена как хорошая, у 72,4 % — как умеренная и у 8,9 % — как плохая. При этом у не соблюдающих режим пациентов наблюдалось значительно больше побочных эффектов, чем в группе приверженных (46,3 % в группе неприверженных против 22,2 % в группе приверженных;  $p = 0,009$ ). Гораздо больше пациентов, не соблюдающих режим, лечились циклоспином (87,3 % против 69 %;  $p = 0,023$ ), валакикловиром/ацикловиром (89,6 % против 73,6 %;  $p = 0,023$ ). Ограниченный размер педиатрической популяции не позволил сделать какой-либо вывод [50].

Взаимосвязь между приверженностью и хронической РТПХ показала швейцарская команда исследователей B. Gresch и соавт. [51]. В проспективной работе, в которую были включены 99 пациентов, оценку проводили с помощью Базельской шкалы приверженности к иммуносупрессивной терапии (BAASIS) [52]. Среди пациентов с легким течением РТПХ 48,1 % были неприверженны к иммуносупрессивной терапии. В группе пациентов со средним течением доля неприверженных составила 37 %, среди пациентов с тяжелым течением — 14,8 %. Статистический анализ показал взаимосвязь между неприверженностью и более тяжелыми степенями хронической РТПХ ( $p = 0,012$ ).

Приверженность — динамичный процесс, который необходимо контролировать. Медицинские работники должны иметь возможность оценить готовность пациента к соблюдению режима лечения, дать совет о том, как это сделать, и следить за прогрессом пациента при каждом контакте с ним.

Как после трансплантации солидных органов, так и после алло-ТГСК следует длительный восстанови-

тельный период, требующий строгого соблюдения врачебных рекомендаций, от которых зависят результаты лечения. Исследований приверженности в этой области медицины не так много. Интересно изучать не только уровень приверженности к терапии у реципиентов, но также влияющие факторы, вероятность развития осложнений у неприверженных пациентов, а также результаты трансплантации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Витч Р. Модели моральной медицины в эпоху революционных изменений. Вопросы философии 1994;(3):67–72.  
Vitch R. Models of moral medicine in revolutionary change era. Voprosy filosofii = Questions of Philosophy 1994;(3):67–72. (In Russ.).
- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017;16(1):91–5. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95  
Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: a modern view on a well-known issue. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2017;16(1):91–5. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
- World Health Organization (WHO) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: WHO, 2003.
- Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа 2018;13(1.2):259–71. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039  
Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I. et al. The first Russian Expert Consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus 2018;13(1.2):259–71. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039
- Anghel L.A., Farcas A.M., Oprean R.N. An overview of the common methods used to measure treatment adherence. Med Pharm Rep 2019;92(2):117–22. DOI: 10.15386/mpr-1201
- Nguyen T.M., La Caze A., Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2014;77(3):427–45. DOI: 10.1111/bcp.12194
- Bailey R., English J., Knee C., Keller A. Treatment adherence in integrative medicine-part one: review of literature. Integr Med (Encinitas) 2021;20(3):48–60.
- Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10(5):348–54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
- Svarstad B.L., Chewning B.A., Sleath B.L., Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. Patient Educ Couns 1999;37(2):113–24. DOI: 10.1016/s0738-3991(98)00107-4
- Kim M.T., Hill M.N., Bone L.R., Levine D.M. Development and testing of the Hill–Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. Prog Cardiovasc Nurs 2000;15(3):90–6. DOI: 10.1111/j.1751-7117.2000.tb00211.x
- Thompson K., Kulkarni J., Sergejew A.A. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. Schizophr Res 2000;42(3):241–7. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00130-9
- Risser J., Jacobson T.A., Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. J Nurs Meas 2007;15(3):203–19. DOI: 10.1891/106137407783095757
- Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care 1986;24(1):67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Pineiro F., Gil V., Donis M. et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment in arterial hypertension. Aten Primaria 1997;19(7):372–4.
- Garcia A., Leiva F., Martos F. et al. How to diagnose adherence to treatment in primary health care? Medicina de Familia 2000;1:13–9.
- Marcus A. Pay up or retract? Drug survey spurs conflict. Science 2017;357(6356):1085–6. DOI: 10.1126/science.357.6356.1085
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019;15(6):864–72. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872  
Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Adherence to treatment with new oral anticoagulants in atrial fibrillation patients in real clinical practice (results of the ANTEY study). Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(6):864–72. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872
- Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. Системные гипертензии 2014;2(11).  
Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D. et al. Russian therapy adherence questionnaire: approbation and application in outpatient practice. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2014;2(11). (In Russ.).
- Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020;19(3):2562. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235  
Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2020;19(3):2562. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
- Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). Клиническая фармакология и терапия 2018;27(1):74–8. DOI: 10.1016/s0920-9964(99)00130-9  
Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2018;27(1):74–8. (In Russ.).
- Лысенко Ю.С., Микита О.Ю., Пинчук А.В., Хубутия А.Ш. Приверженность к лечению пациентов с хронической почеч-



- ной недостаточностью до и после трансплантации почки. Вестник психотерапии 2020;5(80):60–6. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-12
- Lysenko Yu.S., Mikita O.Yu., Pinchuk A.V., Khubutiya A.Sh. Adherence to treatment of patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. Vestnik Psikhoterapii = Bulletin of Psychotherapy 2020;5(80):60–6. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-12
22. Burnier M., Brunner H.R. Impact on clinical outcomes. In: Compliance in Healthcare and Research. Eds.: L.E. Burke, I.S. Ockene. Armonk, New-York: Futura, 2001. Pp. 299–316.
  23. Rudman L.A., Gonzales M.H., Borgida E. Mishandling the gift of life: Noncompliance in renal transplant patients. J Appl Soc Psychol 1999;29(4):834–51. DOI: 10.1111/j.1559-1816.1999.tb02028.x
  24. Wright S. Patient satisfaction in the context of Cancer care. Irish J Psychol 1998;19(2–3):274–82. DOI: 10.1080/03033910.1998.10558190
  25. Dew M.A. Behavioral factors in heart transplantation: quality of life and medical compliance. J Appl Biobehav Res 1994;2(1):28–54. DOI: 10.1111/j.1751-9861.1994.tb00037.x
  26. Harper R.G., Chacko R.C., Kotik-Harper D. et al. Self-report evaluation of health behavior, stress vulnerability, and medical outcome of heart transplant recipients. Psychosom Med 1998;60(5):563–9. DOI: 10.1097/00006842-199809000-00009
  27. Godding V., Kruth M., Jamart J. Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therapists: model and evaluation. Fam Process 1997;36(3):265–80. DOI: 10.1111/j.1545-5300.1997.00265.x
  28. Wamboldt F.S., Wamboldt M.Z., Gavin L.A. et al. Parental criticism and treatment outcome in adolescents hospitalized for severe, chronic asthma. J Psychosom Res 1995;39(8):995–1005. DOI: 10.1016/0022-3999(95)00507-2
  29. Romero M.I., Portilla L., Martin E. El apoyo social y su papel en la Diabetes Mellitus – considerations and results, 1992.
  30. Burnett K.F., Taylor C.B., Agras W.S. Ambulatory computer-assisted behavior therapy for obesity: an empirical model for examining behavioral correlates of treatment outcome. Comp Human Behavior 1992;8(2–3):239–48. DOI: 10.1016/0747-5632(92)90008-3
  31. Mattson M.E., Del Boca F.K., Carroll K.M. et al. Compliance with treatment and follow-up protocols in project MATCH: predictors and relationship to outcome. Alcohol Clin Exp Res 1998;22(6):1328–39.
  32. Whitlock E.P., Vogt T.M., Hollis J.F., Lichtenstein E. Does gender affect response to a brief clinic-based smoking intervention? Am J Prev Med 1997;13(3):159–66.
  33. Tan B.K., Bee P.C., Chua S.S., Chen L.C. Monitoring and improving adherence to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review. Patient Prefer Adherence 2021;15:2563–75. DOI: 10.2147/PPA.S269355
  34. Tan B.K., Chua S.S., Chen L.C. et al. Efficacy of a medication management service in improving adherence to tyrosine kinase inhibitors and clinical outcomes of patients with chronic myeloid leukaemia: a randomised controlled trial. Sup Care Cancer 2020;28(7):3237–47. DOI: 10.1007/s00520-019-05133-0
  35. Leader A., Benyamini N., Gafer-Gvili A. et al. Effect of Adherence-enhancing Interventions on Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia (TAKE-IT): a quasi-experimental pre-post intervention multicenter pilot study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(11):e449–61. DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.026
  36. Чельшева Е.Ю., Галактионова А.В., Туркина А.Г. Проблема приверженности терапии хронического миелолейкоза: понять пациента и найти решения. Клиническая онкогематология 2013;6(2):157–65. Chelysheva E.Yu., Galaktionova A.V., Turkina A.G. The problem of adherence to therapy in chronic myeloid leukemia: understanding the patient and making a decision. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2013;6(2):157–65. (In Russ.).
  37. Ионов Т.И., Никитина Т.П., Ломаи Е.Г. и др. Показатели качества жизни, профиль симптомов и клинический эффект терапии второй линии дазатинибом у больных хроническим миелолейкозом при резистентности или непереносимости предшествующей терапии иматинибом: результаты 2-летнего мониторинга. Онкогематология 2015;10(3):18–27. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27
  38. Ionova T.I., Nikitina T.P., Lomaia E.G. et al. Quality of life, symptom profile and clinical efficacy of second-line treatment with dasatinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia: results of 2-year follow-up. Onkogematologiya = Oncohematology 2015;10(3):18–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-18-27
  39. Villeneuve C., Rousseau A., Rerolle J.P. et al. Adherence profiles in kidney transplant patients: causes and consequences. Patient Educ Couns 2020;103(1):189–98. DOI: 10.1016/j.pec.2019.08.002
  40. Villeneuve C., Laroche M.L., Essig M. et al. Rousseau evolution and determinants of health-related quality-of-life in kidney transplant patients over the first 3 years after transplantation. Transplantation 2015;100(3):640–7. DOI: 10.1097/tp.0000000000000846
  41. Rodrigue J.R., Nelson D.R., Hanto D.W. et al. Patient-reported immunosuppression nonadherence 6 to 24 months after liver transplant: association with pretransplant psychosocial factors and perceptions of health status change. Prog Transplant 2013;23(4):319–28. DOI: 10.7182/pit2013501
  42. Bertram A., Fuge J., Suhling H. et al. Adherence is associated with a favorable outcome after lung transplantation. PLoS One 2019;14(12):e0226167. DOI: 10.1371/journal.pone.0226167
  43. Morrison C.F., Martsolf D.M., Wehrkamp N. et al. Medication adherence in hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(4):562–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.008
  44. Phipps S., DeCuir-Whalley S. Adherence issues in pediatric bone marrow transplantation. J Pediatr Psychol 1990;15(4):459–75. DOI: 10.1093/jpepsy/15.4.459
  45. Hoodin F. Psychological and behavioral correlates of medical adherence among adult bone marrow transplantation recipients. Doctoral dissertation (1993) Available at ProQuest Dissertations and Theses (Accession Order No. AAT 9418172).
  46. Martin P.J., Furlong T., Rowley S.D. et al. Evaluation of oral beclomethasone dipropionate for prevention of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(6):922–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.11.010
  47. Chieng R., Coutsouvelis J., Poole S. et al. Improving the transition of highly complex patients into the community: impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. Support Care Cancer 2013;21(12):3491–5. DOI: 10.1007/s00520-013-1938-9
  48. McGrady M.E., Williams S.N., Davies S.M., Pai A.L. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. Eur J Oncol Nurs 2014;18(2):140–4. DOI: 10.1016/j.ejon.2013.11.007
  49. Ice L.L., Bartoo G.T., McCullough K.B. et al. A prospective survey of outpatient medication adherence in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. Biol Blood Marrow Transplant 2020;26(9):1627–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.05.020
  50. Chisholm M.A., Lance C.E., Williamson G.M., Mulloy L.L. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). Patient Educ Couns 2005;59(1):13–20. DOI: 10.1016/j.pec.2004.09.003
  51. Belaiche S., Decaudin B., Caron A. et al. Medication non-adherence after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric recipients: a cross sectional study conducted by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. Fundam Clin Pharmacol 2021;35(2):435–45. DOI: 10.1111/fcp.12593
  52. Gresch B., Kirsch M., Fierz K. et al. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre cross-sectional study. Bone Marrow Transplant 2017;52(2):304–6. DOI: 10.1038/bmt.2016.262
  53. Dobbels F., Berben L., De Geest S. et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. Transplantation 2010;90(2):205–19. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e346cd

**Вклад авторов**

Э.И. Кольгаева, М.Ю. Дроков, Д.Э. Выборных: разработка дизайна статьи, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста рукописи.

**Authors' contributions**

E.I. Kolgaeva, M.Yu. Drokov, D.E. Vybornykh: article design development, reviewing of publications of the article's topic, provision of materials, article writing, final article approval.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Э.И. Кольгаева / E.I. Kolgaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1491-620X>

М.Ю. Дроков / M.Yu. Drokov: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Д.Э. Выборных / D.E. Vybornykh: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.