

DISTURBANCES OF MICROCIRCULATION, ENDOTHELIAL MEDIATORS AND CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

KOROY P.V.

The aim was to study association of microcirculatory parameters and endothelial markers with prognosis in liver cirrhosis.

Prognostic capability of microcirculation characteristics, plasma concentrations of endothelin-1, nitric oxide and thrombomodulin, integrated conjunctival index and Villebrand factor was assessed in 49 patients with liver

cirrhosis during one-year and five-year observation period.

Base plasma concentrations of studied endothelial function markers and value of integrated conjunctival index were relatively high in patients with liver cirrhosis and esophageal varicose veins hemorrhage during observation period and also in the cases of fatal outcomes.

Thus, relatively high plasma levels of endothelial mediators and value of integrated conjunctival index can be considered to be predictors of unfavorable prognosis (hemorrhage, fatal outcomes) for liver cirrhosis.

Key words: endothelial mediators, liver cirrhosis, esophageal varicose veins hemorrhage, prognosis

© Коллектив авторов, 2010
УДК 615.03

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.И. Боева, А.С. Иваненко, В.Н. Колесников, М.Х. Байкулова
Ставропольская государственная медицинская академия

Эпидемиологические и клинические исследования больных ишемической болезнью сердца (ИБС), проведенные в разных странах, показывают, что в условиях «обычной» амбулаторной практики лишь 20-30% всех пациентов имеют концентрацию фракций липопротеидов в сыворотке крови, соответствующую рекомендуемому целевому уровню [2, 5]. Одна из основных причин – снижение приверженности больных к липидснижающей терапии [3, 12]. По данным S. Andradi и соавт. [9], от 37 до 46% пациентов отказываются от назначенного врачом для длительной терапии препарата уже в течение 1-го года лечения. Исследования, проведенные в Москве и Московской области, показали, что больные самостоятельно прекращают приём статинов в среднем через 2 месяца после их назначения [7].

Проблема приверженности пациентов к фармакотерапии, или комплаенса, возникает, прежде всего, когда имеется необходимость в длительном, часто на протяжении всей жизни приеме лекарств, а тем более их нефиксированных комбинаций. Нарушения липидного обмена у больных ИБС относятся именно к такой патологии [5]. В качестве основных известных мало

модифицируемых факторов, определяющих приверженность к лечению, выделяют характеристики самого препарата, в частности, профиль безопасности, терапевтическую эффективность, удобство применения, а также стоимость лечения [6, 8]. Не менее важной причиной неудовлетворительной приверженности к лечению является отсутствие очевидного для больного эффекта терапии статинами. Оценка переносимости и эффективности лечения проводится главным образом во время лабораторного и инструментального обследования, назначаемого врачом. Среди факторов, влияющих на приверженность в этом случае, большую роль играет мотивированность больных к лечению. Для улучшения данного показателя предлагается внедрять в практику работы терапевтов и кардиологов амбулаторно-поликлинического звена более активный подход к ведению пациентов. Понятие «активного ведения» подразумевает телефонные контакты с пациентом с целью контроля соблюдения врачебных рекомендаций и своевременного титрования дозы применяемого статина, а также привлечение больного к обучению в тематических кардиологических «школах» и «клубах». Однако даже такой подход не всегда позволяет добиться оптимального комплаенса [1].

Целью исследования явился поиск дополнительных потенциально модифицируемых клинических и социально-психологических факторов, оказывающих влияние на приверженность к гиплипидемической терапии больных ИБС с нарушениями липидного обмена.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования у 62 больных со стабильными формами ИБС и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) более 2,5 ммоль/л проводили сравнительную оценку влияния ряда клинико-анамнестических, социальных и психологических факторов на степень приверженности к липидснижающей терапии и её динамику в течение 6 месяцев наблюдения.

Боева Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 СтГМА, тел.: (8652)282105, 8(928)8117274, e-mail: box0271@mail.ru.

Иваненко Анна Сергеевна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней № 1 СтГМА, тел.: 89064918191, e-mail: a.german.19@mail.ru.

Колесников Владимир Николаевич, главный сердечно-сосудистый хирург Ставропольского края, главный врач Краевого клинического кардиологического диспансера, тел.: 89286300738, e-mail: skkdc@skkdc.ru

Байкулова Мадина Хасановна, врач-кардиолог первой категории Краевого клинического кардиологического диспансера, тел.: 89283213267, e-mail: skkdc@skkdc.ru

Под наблюдением находились 38 мужчин и 24 женщины в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст $62,9 \pm 9,2$ года) – пациенты кардиологического стационара с верифицированным диагнозом ИБС в форме стенокардии напряжения I-III функционального класса, не имевшие противопоказаний к приёму статинов. Диагноз был верифицирован на основании данных клинического и электрокардиографического обследования, нагрузочных проб (ВЭМ-тест, стресс-эхокардиография) и при необходимости коронароангиографии (7 случаев).

Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением пациентов, страдающих тяжёлой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации (злокачественные новообразования, хроническая почечная недостаточность, обструктивные болезни лёгких и др.). Критериями исключения являлись отсутствие согласия больного на участие в исследовании и возможности поддержания контакта.

Больные получали всю необходимую помощь, предусмотренную стандартом стационарного и амбулаторного лечения стабильной стенокардии (ВНОК, 2008), включая антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция. В качестве гиполипидемического препарата использовали генерический аторвастатин (препарат Аторис®, компания KRKA, Словения), учитывая его относительно невысокую стоимость, доступность для подавляющего большинства пациентов, доказанную биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность оригинальному аторвастатину – липримуру [11].

Для выявления и оценки выраженности расстройств депрессивного круга использовали шкалу самооценки депрессии Бека. Для самооценки уровня качества жизни применяли визуально-аналоговую шкалу (VAS) EuroQol-5.

При выписке из стационара больным рекомендовали продолжить в амбулаторных условиях приём аториса в дозе 10 или 20 мг в сутки, в зависимости от исходного уровня липидов, возраста, веса и других факторов. Для достижения и поддержания целевого уровня липидов в ходе лечения 22,6% больных потребовалось увеличение дозы аторвастатина до 20 или 30 мг/сут. Контроль соблюдения врачебных назначений, оценку эффективности, переносимости и безопасности гиполипидемической терапии проводили при повторных визитах пациентов или телефонном контакте.

Оценивали динамику уровня липидов плазмы: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ), а также уровня аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и креатинина через 1, 2 и 6 месяцев наблюдения. Определяли процент больных, достигших целевого уровня липидов в сыворотке крови (ОХС $< 4,5$ ммоль/л, ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л, ХС ЛВП > 1 ммоль/л, ТГ $< 1,7$ ммоль/л) через 2 и 6 месяцев наблюдения. Приверженность больных к лечению через 1, 2 и 6 месяцев наблюдения определяли по формуле: $(1 - \text{число самостоятельно прекративших лечение} / \text{число включенных в наблюдение}) \times 100\%$. Переносимость и безопасность активной терапии аторвастатином определялась по частоте возникновения побочных эффектов и их тяжести. 3-кратное повышение предельного уровня АсАТ, АлАТ и креатинфосфокиназы (КФК) являлось критерием прекращения применения статина.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета прикладных программ SPSS 13.0 for

Windows. В модели ANOVA для повторных измерений (три последовательных момента наблюдения) с использованием критерия Ньюмена-Кейлса проводились множественные сравнения средних и вычислялась значимость различия для каждого из возможных сравнений. Для построения оценки отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ) использовалась модель бинарной логистической регрессии. Значимость регрессии оценивалась с помощью метода максимального правдоподобия. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе клинико-анамнестических характеристик и факторов кардиоваскулярного риска выявлено, что подавляющее большинство обследованных имело артериальную гипертензию, около половины ранее перенесли острый инфаркт миокарда, в 40% случаев ФВ ЛЖ была снижена, стаж ИБС составил в среднем 6 лет. 57% больных имели группу инвалидности, при этом часть из них продолжало трудовую деятельность.

Средние значения общего ХС и ХС ЛНП у больных ИБС при поступлении в стационар существенно превышали целевые уровни. К концу второго месяца наблюдения средний уровень общего холестерина и холестерина ЛНП достоверно снизился ($p < 0,5$) и в большинстве случаев достиг целевого значения. 30% больных потребовалась коррекция дозы аторвастатина. В дальнейшем отмечена тенденция к продолжению снижения уровня ОХС, ХС ЛНП и ТГ.

В течение 1-го месяца наблюдения 4 пациента самостоятельно прекратили приём аторвастатина. В одном случае причиной явилось развитие побочного эффекта (3-кратное повышение АсАТ). 3 пациента мотивировали отказ от лечения высокой стоимостью лекарства или «плохой переносимостью». К концу 1-го месяца наблюдения приверженность к лечению составила: $(1 - 4/62) \times 100\% = 93,5\%$. Достоверного снижения приверженности к лечению в течение первого месяца наблюдения не выявлено.

К концу 2-го месяца приём статина был прекращён в 2-х случаях в связи с развитием побочных эффектов (3-кратное повышение АсАТ, КФК), в 7-ми случаях – вследствие забывчивости или неверия в эффективность лечения. Таким образом, к концу 2-го месяца наблюдения приверженность больных к лечению составила: $(1 - 13/62) \times 100\% = 79,03\%$, а её снижение было достоверным ($p < 0,01$).

Через полгода ещё 5 пациентов прекратили приём препарата. Причиной отказа послужили высокая суммарная стоимость лечения, непонимание необходимости постоянного приёма статина и др. Приверженность к лечению составила $(1 - 18/62) \times 100\% = 70,97\%$ ($p < 0,004$). В целом 29,03% участников исследования по разным причинам прекратили статинотерапию.

Следует отметить, что первоначально пациенты, самостоятельно прекращавшие приём препарата, не объясняли причину, лишь настойчивый расспрос позволял её уточнить. Очевидно, что в большинстве случаев отсутствие комплаенса вызвано недостаточной мотивацией больных. Причём под эту категорию попадают «высокая» стоимость, забывчивость и неверие в эффективность, между которыми, вероятно, можно поставить знак равенства. Большая часть прекративших приём препарата больных выбыла в течение первых двух месяцев.

Распространённость и тяжесть расстройств депрессивного круга у участников исследования представлены на рисунке. 45% больных со стабильными формами ИБС имели признаки депрессии. При этом

у четверти пациентов выявлена субклиническая форма, а у 17% обнаружилась клинически оформленная депрессия различной степени тяжести. Следует отметить в исследованной группе отсутствие случаев тяжёло протекающего депрессивного расстройства. Среди симптомов депрессии преобладали проявления пессимизма и нерешительности, реже встречалось чувство несостоятельности. Идеи самообвинения и суицидальные мысли были весьма редкими.

Более высокая вероятность нарушения врачебных рекомендаций в течение периода наблюдения была свойственна работающим пациентам, не являющимся инвалидами либо имеющим «рабочую» группу инвалидности, а также больным, злоупотребляющим алкоголем, имеющим признаки депрессивного состояния и/или невысокий (менее 50 баллов) показатель качества жизни. К концу 6-го месяца вероятность самостоятельного прекращения лечения аторвастатином оказалась достоверно более высокой среди работающих пациентов, злоупотребляющих алкоголем и имеющих депрессивную симптоматику (табл.).

Заключение. Настоящее исследование ставило целью поиск потенциально модифицируемых факторов, коррекция которых способна позитивным образом повлиять на приверженность данной категории пациентов к статинотерапии, способствовать достижению целевых значений липидных фракций в сыворотке крови.

Для оптимизации приверженности к лечению мы использовали относительно недорогой генерический препарат с отличным профилем эффективности\безопасности и переносимости [4, 14], старались максимально мотивировать пациентов путём информирования о тактических и стратегических целях гиполипидемической терапии. Учитывая результаты исследований GREACE [10] и ALLIANCE [13], а также Московского исследования СИГНАЛ-КОНТРОЛЬ [1], где сравнивались группы «агрессивного», т.е. активного (с титрованием дозы и контролируемого врачом) лечения и «обычного» лечения больных с ИБС и гиперлипидемией, мы также использовали тактику активного ведения пациентов, телефонных контактов, контрольных визитов, демонстрируя заинтересованность врача в результатах лечения.

Полученные данные свидетельствуют, что проблема отсутствия мотивированности пациентов к лечению связана не только с пассивной позицией врача или недостаточной информированностью больного, как принято считать, но и с определёнными социально-психологическими характеристиками: ежедневной занятостью на работе, наличием депрессивного или субдепрессивного расстройства, алкоголизацией, а, следовательно, с развитием когнитивных, мнестических и поведенческих нарушений. Есть основание предполагать, что коррекция пограничных нервно-

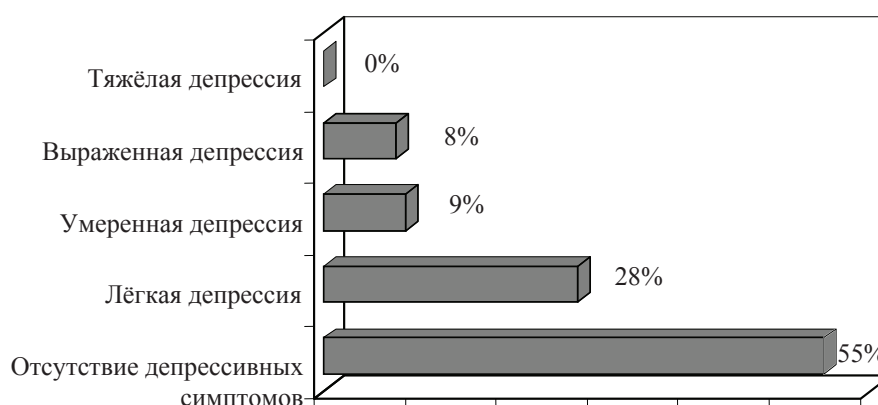


Рис. Распространённость и выраженность симптомов депрессии у больных ИБС с гиперлипидемией.

Таблица

Вероятность самостоятельного прекращения приёма статинов в течение 6 месяцев у пациентов с различными клинико-анамнестическими и социально-психологическими характеристиками

Характеристики больных	Продолжили лечение, %	Прекратили лечение, %	ОШ (ДИ)
Мужской пол	41,3	19,4	1,7 (0,8; 3,5)
Возраст старше 55 лет	53,7	32,3	1,8 (0,6; 3,7)
ОИМ и/или АКШ в анамнезе	38,1	16,9	1,8 (0,9; 3,6)
ФВЛЖ < 40%	18,9	10,7	0,8 (0,4; 1,7)
Работающие	14,7	31,8	2,3 (1,2; 4,6)*
Злоупотребляющие алкоголем	7,1	18,5	3,3 (1,6; 6,7)*
Женатые\замужние	38,6	21,7	1,2 (0,6; 2,5)
Депрессия	12,5	37,5	4,1 (2,0; 8,3)*
КЖ < 50%	11,0	26,7	1,8 (0,9; 3,6)

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда, АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КЖ – качество жизни. * – $p < 0,05$.

психических расстройств у больных ИБС с гиперлипидемией в ряде случаев может стать эффективным рычагом повышения приверженности к статинотерапии. Залогом успешного решения этой проблемы является, с одной стороны, индивидуальный подход к выбору лечебно-диагностической тактики, активное внедрение практики использования скрининговых опросников для выявления коморбидных психоневрологических нарушений, а с другой стороны, доступность специализированной психотерапевтической помощи и тесное взаимодействие специалистов разного профиля как в стационаре, так и на уровне амбулаторно-поликлинического звена.

Литература

1. Агеев, Ф.Т. Контролируемое применение симвастатина "обычная" терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (СИГНАЛ-КОНТРОЛЬ) / Ф.Т. Агеев, Э.Ю. Нуралиев, Г.В. Чернина [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 6. – С. 10-15.
2. Аронов, Д.М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Краткие Российские рекомендации. Разработаны группой экспертов секции атеросклероза ВНОК. М., 2009 / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. 2-е, переработ. – М., 2009. – 248 с.
3. Бубнова, М.К. Как правильно лечить атерогенные гиперлипидемии, чтобы улучшить профилактику атеросклероза / М.К. Бубнова // Врач. – 2006. – № 10. – С. 1-6.
4. Грацианский, Н.А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности / Н.А. Грацианский // Consilium medicum. – 2005. – № 11. – С. 903-912.
5. Кухарчук, В.В. Терапия нарушений липидного обмена. Часть II / В.В. Кухарчук // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 10. – С. 72-77.
6. Недогода, С.В. Как повысить приверженность к терапии статинами и снизить ее стоимость в условиях реальной клинической практики / С.В. Недогода, В.В. Цома, А.А. Ледяева // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 29. – С. 1912-1915.
7. Сусеков, А.В. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey – MSS) / А.В. Сусеков от группы исследователей // М: РКНПК МЗ РФ. – 2005.
8. Сусеков, А.В. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя / А.В. Сусеков // Consilium medicum. – 2005. – № 11. – С. 896-903.
9. Andradi, S.E. Compliance and knowledge of hypertensive patients attending PHC centers in Al-Khobar / S.E. Andradi [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049-1057.
10. Athyros, V.G. Treatment with atorvastatin to the national cholesterol educational program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention / V.G. Athyros [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2002. – Vol. 18. – P. 220-228.
11. Boh, M. Equivalent effect of the generic and the reference atorvastatin on the modifiable factors composing the calculated absolute coronary risk / M. Boh, G. Opolski, P. Poredos [et al.] // 75th Congress of European Atherosclerosis Society 23-24 April, 2005, Prague.
12. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins / Cholesterol Treatment Trials (CTT) Collaborators // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-1278.
13. Koren, M.J. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowered management clinics / M.J. Koren, D.B. Hunninghake on behalf of the ALLIANCE // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1772-1779.
14. Zhou, Z. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention / Z. Zhou, E. Rahme, L. Pilote // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151(2). – P. 273-281.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЁ УЛУЧШЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.И. БОЕВА, А.С. ИВАНЕНКО,
В.Н. КОЛЕСНИКОВ, М.Х. БАЙКУЛОВА

В ходе проспективного исследования у 62 больных ИБС с гиперлипидемией проведена сравнительная оценка влияния ряда клинико-анамнестических и социально-психологических факторов на приверженность к статинотерапии. В качестве гиполипидемического препарата использовали генерический аторвастатин – аторис (KRKA, Словения). Установлено, что вероятность самостоятельного прекращения лечения аторвастатином через 6 месяцев оказалась достоверно более высокой среди работающих пациентов, имеющих депрессивную симптоматику и злоупотребляющих алкоголем.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, аторвастатин, приверженность к лечению

COMPLIANCE TO TREATMENT WITH STATINS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

BOYEVA O.I., IVANENKO A.S., KOLESNIKOV V.N.,
BAIKULOVA M.G.

Comparative analysis of clinical, social and psychological characteristics effect on compliance to cholesterol-lowering with atorvastatin was assessed in 62 patients with CHD. Risk of treatment cessation after 6 months was associated with depressive disorders, alcohol abuse and able-bodied patients.

Key words: coronary heart disease, hyperlipidemia, atorvastatin, treatment compliance