

Е.О. Крахмалова, д.м.н., Ю.Е. Харченко, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Приверженность к терапии статинами у пациентов с ХОЗЛ и ИБС

В настоящее время актуальной проблемой является формирование у пациентов с хронической патологией стойкой приверженности к приему препаратов в связи с необходимостью длительного (постоянного) приема лекарственных средств у таких больных. Особенно остро эта проблема стоит у пациентов с коморбидной патологией, а именно у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), ввиду вынужденной полипрагмазии.

Научный интерес вызывает приверженность пациентов к приему статинов. Как известно, статины входят в перечень рекомендованных препаратов при лечении ИБС. Кроме того, на основании проведенных исследований было показано, что многие статины, помимо общеизвестного холестеринснижающего эффекта, обладают также рядом плейотропных эффектов, таких как:

- противовоспалительное действие, включающее снижение С-реактивного белка (С-РБ);
- иммуномодулирующее действие посредством снижения провоспалительных цитокинов;
- антиоксидантные свойства путем увеличения биодоступности оксида азота;
- устранение эндотелиальной дисфункции путем снижения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличения оксида азота;
- стабилизация атеросклеротических бляшек.

В настоящее время рассматривается необходимость назначения данной группы препаратов больным с ХОЗЛ. При сочетанной патологии (ХОЗЛ и ИБС) назначение статинов преследует несколько целей – снижение уровня холестерина, стабилизацию бляшек при ИБС и уменьшение воспаления при ХОЗЛ.

Известно, что ХОЗЛ является системным заболеванием. В его основе лежат процессы оксидативного стресса, возникающего вследствие образования в дыхательных путях большого количества свободных радикалов, поступающих в организм человека как извне (из табачного дыма), так и продуцирующихся эндогенно нейтрофилами и макрофагами. На фоне избытка оксидантов происходит истощение механизмов антиоксидантной защиты, развиваются эндотелиальная дисфункция и системное воспаление, повреждаются паренхима легких и дыхательные пути, поражаются сосуды.

Неуклонно прогрессирующее снижение показателей вентиляционной способности легких, характерное для ХОЗЛ, является независимым прогностическим неблагоприятным фактором общей и сердечной смертности. По мере прогрессирования ХОЗЛ у пациентов увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследователей, риск смерти у больных ХОЗЛ от сердечно-сосудистых катастроф повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев. Также исследования показывают, что основной причиной летальности пациентов с ХОЗЛ является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые события.

Существующая терапия ХОЗЛ мало влияет на прогноз. Действие применяемых ингаляционных препаратов

(коротко- и длительнодействующих бета2-агонистов, М-холинолитиков, вызывающих расширение дыхательных путей, кортикостероидов, малоэффективных при нейтрофильном воспалении) направлено на уменьшение симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов, однако данное лечение оказывает слабое влияние на патогенетические механизмы заболевания (процессы воспаления, оксидативный стресс). Некоторыми авторами было отмечено, что плейотропные эффекты статинов – противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный – не только оказывают воздействие на состояние сосудистой стенки, но и влияют на течение заболеваний бронхолегочной системы.

Показано, что под действием статинов происходит торможение образования цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8, а также снижается степень инфильтрации нейтрофилов в легких. Прием статинов ингибирует процессы фиброобразования в легких, ведущих к фиброзу мелких дыхательных путей и необратимому ограничению воздушного потока. Под действием статинов снижается воспалительный ответ на легочную инфекцию, отмечено торможение развития эпителиально-мезенхимального перехода, предшественника рака легких.

В настоящее время работ, в которых подробно были изучены плейотропные эффекты статинов у больных ХОЗЛ, очень мало. Необходимо более полное изучение влияния статинов на системное воспаление, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия у пациентов с ХОЗЛ. Возникают вопросы оптимального режима дозирования, целевые критерии контроля и длительность применения препаратов этой группы для достижения максимального терапевтического эффекта у больных ХОЗЛ.

При изучении состояния системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, клинического течения ХОЗЛ у пациентов со II-IV стадиями заболевания на фоне терапии розувастатином в дозе 5-10 мг в сутки, была проведена оценка переносимости и безопасности данного препарата у больных ХОЗЛ. В результате был сделан вывод, что применение розувастатина показало высокую эффективность и безопасность у таких пациентов. Были отмечены противовоспалительные, эндотелий-корректирующие эффекты данного препарата. При этом установлена способность розувастатина оказывать модулирующие эффекты на течение ХОЗЛ – уменьшение количества обострений, улучшение легочной функции и оксигенации.

Также в ряде исследований было продемонстрировано, что использование

статинов у больных ХОЗЛ способствовало снижению падения ОФВ₁, обострений ХОЗЛ, госпитализаций в связи с обострением заболевания, смертности от данного заболевания.

Прием статинов пациентами с ХОЗЛ тем более необходим при наличии коморбидной патологии, такой как ИБС, атеросклероз сосудов, постинфарктный кардиосклероз и др.

Однако в последнее время сложно достичь приверженности к лечению у пациентов. Общеизвестными факторами, обуславливающими низкий комплаенс к терапии у больных в этом случае, являются женский пол, возраст до 45 лет, возраст более 75 лет, низкий социально-экономический статус, большое количество принимаемых препаратов, сложные схемы приема лекарственных средств, отсутствие симптомов заболевания, хорошее самочувствие, недостаточные знания пациента о своем заболевании, побочные эффекты от принимаемых препаратов, некоторые сопутствующие заболевания (такие как деменция, депрессия).

Что касается приверженности к лечению статинами у больных ХОЗЛ, то в настоящее время эта проблема малоизучена, несмотря на то, что в клинической практике многие пациенты с ХОЗЛ принимают статины в связи с наличием ИБС и гиперлипидемии.

По данным литературы, приверженность к терапии статинами остается недостаточно высокой. Только около 40% больных ИБС и ОКС постоянно принимают статины на протяжении двух лет.

Согласно данным эпидемиологического исследования Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research, изучавшего степень приверженности пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом к лечению статинами, было выявлено, что хотя статины и являются весьма эффективными препаратами для снижения уровня холестерина ЛПНП у пациентов с дислипидемией (в том числе с сопутствующим сахарным диабетом), достижение целевого уровня холестерина ЛПНП остается распространенным явлением. Приверженность к терапии статинами, как это было отражено в исследовании, тесно связана с достижением целевого уровня холестерина ЛПНП у больных сахарным диабетом и дислипидемией. Исследование показало, что вероятность достижения цели значительно увеличивается, когда степень медицинской приверженности к приему препарата составляет >0,80. Поэтому авторами исследования был сделан вывод об исключительной важности достижения приверженности пациента к лечению.

В исследовании Jacevicue С.А. (2002) пациенты были разделены на три группы: в первую группу вошли лица,



Е.О. Крахмалова

перенесшие в недавнем времени острый коронарный синдром (ОКС), – 22 379 человек, 2 группу составили больные с подтвержденным диагнозом хронической ИБС – 36 106 участников и 3 группа – это лица, не имеющие ИБС, которым статины были назначены с целью профилактики, – 85 020 человек. Пациенты наблюдались в течение 2 лет с момента первого назначения им статинов. Оказалось, что степень двухлетней приверженности в группе ОКС составляла только 40,1%, в группе хронической ИБС – 36,1% и в группе первичной профилактики – 25,4%. Таким образом, был сделан вывод о невысокой приверженности участников к приему статинов, вследствие чего лечение не было достаточно эффективным.

Некоторые исследователи считают, что среди факторов, влияющих на приверженность к терапии, важное место занимают характеристики самого препарата и его упаковки (в том числе и количество таблеток в ней). Известно, что все более часто используется упаковка лекарственных препаратов в блистеры с указанием дней недели, что позволяет обратить внимание больного на пропущенную дозу. Одной из тенденций последнего времени стало увеличение количества таблеток в упаковке до того количества, которое обеспечивает непрерывный прием препарата в течение почти 3 мес против 1 мес при использовании стандартной упаковки.

Известно, что хорошая приверженность к терапии достигается у пациентов, у которых установились доверительные отношения с врачом и сформировалось понимание необходимости лечения. Наличие сопутствующих заболеваний, заставляющих больного более внимательно относиться к своему здоровью (например, сахарного диабета, гипертонической болезни, перенесенного инсульта), обострение основного заболевания также способствуют повышению приверженности пациента к терапии.

Мероприятия, направленные на повышение приверженности к лечению, можно условно классифицировать на следующие группы:

- обучающие пациентов;
- организационные (напоминания, пометки на истории болезни и т.п.);
- психологические (консультирование, поведенческая терапия, мульти-профессиональные команды и др.);
- технологические (крышки для упаковок с напоминаниями, лекарственные формы, телемониторинг и т.п.);
- экономические (денежные и немонетарные стимулы);
- комплексные.

Психологические способы улучшения приверженности больных к терапии:

– простые схемы приема препаратов с учетом индивидуальности пациента;
– предоставление информации о заболевании, необходимости лечения, принципов приема препаратов;

– поддержка пациента (возможно, помощь семьи, друзей, социальных работников);

– доверительные отношения с врачом, регулярное его посещение больным;

– напоминания о приеме препаратов, уведомление пациента о последствиях пропущенного приема препарата;

– помощь фармацевтов и специально обученных медицинских сестер.

Технологические методы повышения приверженности пациентов к лечению:

• эффективность препарата, минимизация побочных эффектов;

• использование фиксированных комбинаций [25, 26];

• упрощение схемы приема;

• большие упаковки (увеличение количества таблеток в упаковке до такого, которое обеспечит непрерывный прием препарата в течение более 1 мес (84 таблетки и более), в отличие от стандартного количества (30 таблеток), является достаточно эффективным методом повышения приверженности больных к терапии);

• цвет, форма и вкус препарата;

• использование делимых таблеток;

• способы повышения комплаенса с помощью технических методов напоминания о необходимости приема препарата (если причиной пропуска приема медикаментов является забывчивость): напоминание с помощью будильника; ведение дневника, в котором указан режим приема препаратов; мысленное привязывание приема лекарств к таким повседневным действиям, как чистка зубов, причёсывание и т.п. Простейшим вариантом упаковки, способствующей соблюдению режима приема препаратов, являются блистеры с указанием дней недели.

Повышения приверженности к терапии статинами можно добиться посредством назначения оптимальных доз препаратов данной группы, а также путем назначения фиксированных комбинаций препаратов других групп со статинами. Некоторые исследователи показывают, что в США терапия статинами обусловила снижение уровня ЛПНП на 18,8%. Это привело к снижению количества смертей примерно на 40 тыс., уменьшению случаев госпитализаций по поводу сердечных приступов на 60 тыс. и к сокращению количества госпитализаций по поводу инсультов на 22 тыс. в 2008 г.

Улучшение приверженности пациентов к терапии статинами имеет важное не только социальное (улучшение качества жизни пациентов, улучшение их самочувствия, уменьшение количества смертей), но и экономическое значение (сокращение количества госпитализаций в связи с сердечными приступами, инсультами, снижение затрат на них).

Следовательно, повышение приверженности пациентов к терапии статинами – важная задача современной системы здравоохранения.

Список литературы находится в редакции.

Новости

Оптимизация подбора пациентов для проведения почечной денервации

В Германии было проведено небольшое исследование, результаты которого показывают, что определить пациентов, которые с большей вероятностью отреагируют на почечную денервацию по поводу резистентной артериальной гипертензии, можно с помощью оценки уровней различных маркеров эндотелиальной функции, сосудистого ремоделирования при артериальной гипертензии.

Среди пациентов, отвечающих на почечную денервацию, перед проведением процедуры отмечались более высокие уровни растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1) по сравнению с пациентами, которые не реагировали на лечение.

Авторы отмечают, что ранее для идентификации пациентов, отвечающих на лечение, исследователи обращали внимание на клинические характеристики. В новом же испытании акцент был сделан на биомаркеры. Однако отмечается, что проведенное исследование не решает проблему оптимизации подбора пациентов для инвазивной процедуры из-за небольшого количества участников.

Всего в исследовании приняли участие 55 пациентов с резистентной артериальной гипертензией, которым предстояло проведение почечной денервации. В начале исследования и через 6 мес после процедуры у участников оценивали концентрации sFLT-1, ICAM-1 и VCAM-1. Эффективность инвазивного лечения определялась при снижении систолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. через 6 мес после проведения процедуры. У 46 пациентов снижение систолического артериального давления составило 31,6 мм рт. ст. У 9 участников, не отвечающих на лечение, снижение офисного артериального давления составило 4,6 мм рт. ст. Как уже упоминалось, исходные уровни sFLT-1, ICAM-1 и VCAM-1 были выше у пациентов, отвечающих на терапию.

<http://www.medscape.com/cardiology>

Комбинированное применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) отмечает, что классы препаратов, различно воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему, не должны применяться в комбинации.

В частности, пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно назначать блокатор рецепторов ангиотензина и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

В случае, когда двойная блокада считается абсолютно необходимой, она должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста со строгим мониторингом функции почек, солевого и волемического баланса, а также контролем артериального давления.

Комбинация прямого ингибитора ренина алискирена с блокатором рецепторов ангиотензина или ингибитором ангиотензинпревращающего фермента абсолютно противопоказана для применения у пациентов с нарушением функции почек или сахарным диабетом.

Основные риски, сопровождающие применение комбинации различных препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, включают гиперкалиемию, артериальную гипотензию и ухудшение функции почек по сравнению с применением любого препарата в монотерапии. К тому же комбинированное использование препаратов не сопровождается улучшением клинических исходов, которые можно было бы ожидать на фоне снижения артериального давления. Польза от такой терапии превышает риски лишь у ограниченной группы пациентов с сердечной недостаточностью, которым другие режимы терапии не подходят.

Опасения по поводу комбинации препаратов данных классов возникли после выполнения масштабного метаанализа (H. Makani et al., 2013), результаты которого показали, что одновременный прием нескольких вышеупомянутых классов лекарственных средств не снижает смертность и ассоциирован с повышением риска развития побочных эффектов.

Рекомендации Комитета по оценке риска в сфере фармаконадзора EMA были опубликованы после 10-месячного обзора. Данные рекомендации впоследствии будут переданы для рассмотрения и утверждения.

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1540-8159](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1540-8159)

Ценность догоспитальной регистрации электрокардиограммы

Большинство служб скорой помощи имеют возможность регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) на догоспитальном этапе, а в некоторых случаях работники скорой помощи доставляют пациентов не в отделение скорой помощи, а сразу транспортируют пациента в катетеризационную лабораторию. Однако до сегодня продолжают дебаты по поводу того, способно ли проведение некоторых процедур (в т. ч. регистрации ЭКГ) на догоспитальном этапе улучшать уровень качества госпитальной медицинской помощи и клинические исходы.

В связи с этим авторы нового исследования проанализировали Национальный регистр инфаркта миокарда в Англии и Уэльсе с целью определения, ассоциирована ли догоспитальная регистрация ЭКГ с улучшением качества медицинской помощи и клиническими исходами у пациентов.

Из 288 990 больных с инфарктом миокарда, которые были транспортированы в больницы с 2005 по 2009 г., догоспитальная регистрация ЭКГ проводилась у 50%, у 32% пациентов ЭКГ не регистрировалась (в 18% случаев установить, проводилась ли догоспитальная ЭКГ, не удалось). Больным с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, у которых регистрировалась догоспитальная ЭКГ, по сравнению с пациентами без таковой чаще проводили реваскуляризацию (84 vs 74%), у них чаще отмечалось время «вызов-баллон» <90 мин (28 vs 21%), время от прибытия в клинику до проведения тромболитика <30 мин (91 vs 84%).

30-дневная смертность пациентов, которым была проведена догоспитальная регистрация ЭКГ, была ниже (7,4 vs 8,2%).

<http://www.jwatch.org/>

Применение адреналина в случае сердечно-легочной реанимации

Данные нового метаанализа показывают одинаковую выживаемость до выписки и неврологические исходы у взрослых пациентов после остановки сердца независимо от того, вводился ли им адреналин и каковы были его дозы.

Стандарт по проведению реанимационных мероприятий на этапе дальнейшего поддержания жизни (ALS) рекомендует применение адреналина в дозе 1 мг каждые 3-5 мин. Но существует ли доказательная база того, что данная терапия улучшает клинические исходы?

С целью ответа на данный вопрос исследователи провели метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований (общее количество пациентов – 12 250), которые были проведены в 9 странах мира. В них сравнивали применение стандартной дозы адреналина с высокой его дозой (>1 мг на 1 введение), вазопрессинном или плацебо у взрослых лиц с внегоспитальной остановкой сердца.

Уровни выживаемости до момента госпитализации и возобновления спонтанного кровообращения были выше в группе применения адреналина в высоких дозах по сравнению с использованием стандартных доз; при применении стандартных доз показатели были выше, чем в группе плацебо. Однако оказалось, что не было различий в выживаемости до выписки или неврологических исходах между какой-либо группой лечения или их подгруппами (в зависимости от вида исходного сердечного ритма, количества введенных доз). В метаанализе не выполнялся контроль качества проведения сердечно-легочной реанимации.

<http://www.jwatch.org/>

Новый анализ связи уровня кальция и риска развития ишемической болезни сердца

По данным нового метаанализа, препараты кальция с/без витамина D не повышают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) или смерти от всех причин у женщин пожилого возраста.

Авторы проанализировали 18 клинических исследований, объединившие данные о 63 500 женщинах пожилого возраста.

Полученные данные противоположны результатам метаанализа 2010 г., в котором было показано, что прием препаратов кальция (без сочетанного назначения витамина D) достоверно повышает риск развития инфаркта миокарда у мужчин и женщин. В этом метаанализе (n=8151) прием кальция был ассоциирован с относительным повышением риска развития инфаркта миокарда на 31%. Похожий метаанализ, включавший исследования с сочетанным назначением витамина D, показал сопоставимые результаты.

Авторы отмечают, что кальций и витамин D необходимы для нормального состояния костей, и данные добавки широко применяются у лиц пожилого возраста, которые не могут получать с помощью пищи необходимую суточную дозу указанных веществ. Однако до сих пор считалось, что прием препаратов / пищевых добавок на основе кальция и/или витамина D сопряжен с серьезными побочными эффектами.

В новом метаанализе приняли участие 63 564 женщины, которые получали кальциевые добавки с/без витамина D. В данной когорте пациентов зарегистрировано 3390 событий, связанных с ИБС, и 4157 летальных исходов. В 5 исследованиях, в которых анализировались события, связанные с ИБС, объединенный относительный риск у женщин, принимавших препараты / пищевые добавки на основе кальция, составил 1,02. В 17 исследованиях случаев смерти от всех причин такой риск составил 0,96. Ни один из показателей не оказался достоверным.

www.medscape.com/cardiology

Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиометаболический риск

Исходя из данных двух новых исследований, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является независимым предиктором кардиометаболического риска.

Так, в японском исследовании было показано, что наличие НАЖБП ассоциировано с повышением риска развития сахарного диабета 2 типа, а улучшение в течении заболевания на протяжении 10-летнего периода наблюдения снижает этот риск.

По данным французского исследования, наличие НАЖБП являлось предиктором атеросклероза сонных артерий независимо от классических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с НАЖБП толщина комплекса «интима-медиа» (КИМ), частота возникновения бляшек в сонных артериях и количество баллов по Фрамингемской шкале были больше.

В японском исследовании принимали участие 3074 пациента, у которых не было сахарного диабета либо гепатитов А и В в анамнезе, участники не злоупотребляли алкоголем, им было выполнено два ультразвуковых исследования за последние 10 лет.

В начале исследования у 24% участников была выявлена НАЖБП. За период наблюдения в среднем в течение 11,3 года у 16,1% из 728 пациентов с НАЖБП развился сахарный диабет 2 типа по сравнению с 3,1% из 2346 пациентов, у которых не было НАЖБП. Некорректированное отношение шансов для этой взаимосвязи составило 6,05 (p<0,001).

После мультивариантного анализа, направленного на различные сопутствующие факторы, включая возраст, пол, индекс массы тела, анамнез сахарного диабета у родственников и дислипидемию, отношение шансов оставалось достоверным на уровне 2,82 (p<0,001).

Во французском исследовании принимали участие пациенты (n=5671) в возрасте от 20 до 57 лет с i2 факторами сердечно-сосудистого риска. Всем пациентам было выполнено как минимум одно ультразвуковое исследование сонных артерий с целью измерения толщины КИМ и выявления атеросклеротических бляшек.

Показатель толщины КИМ был достоверно выше у 1871 пациента с НАЖБП по сравнению с 3800 пациентами без нее (0,64 и 0,61 мм соответственно; p<0,001). Также у лиц с НАЖБП чаще отмечались атеросклеротические бляшки в сонных артериях (44 и 37% соответственно; p<0,001), показатель по Фрамингемской шкале риска был выше (15 и 8; p<0,001).

www.medscape.com/cardiology

По материалам сайта www.webcardio.org