

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-02>

Комплаентность реципиентов печени

Е. Космачева^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
А. Бабич^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

E-mail: anna-babich1@yandex.ru

Приведен обзор зарубежной литературы, дающей представление о комплаентности реципиентов печени, ее уровне, методах изучения. Данные разных трансплантационных центров о комплаентности реципиентов печени противоречивы (от 3 до 99%). Низкая приверженность реципиентов печени выполнению врачебных рекомендаций коррелирует с существенным увеличением показателей позднего острого отторжения, потери трансплантата и смерти. Рассматриваются возможные причины противоречивости данных о комплаентности таких пациентов.

Ключевые слова: гепатология, комплаентность, трансплантация печени, отторжение трансплантата, иммуносупрессия.

Для цитирования: Космачева Е., Бабич А. COMPLIANCE реципиентов печени // ВРАЧ. – 2019; 30 (5): 11–14. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-02>

Со времени первых операций, проведенных в 1960-х годах, трансплантация печени прогрессивно развивается благодаря достижениям хирургии и послеоперационного лечения, а также совершенствованию режимов иммуносупрессии. В настоящее время в мире живут >75 тыс. пациентов с функционирующими трансплантатами [1]. Однако низкая комплаентность является постоянным препятствием для дальнейшего улучшения выживаемости пациентов и трансплантатов. Термином «комплаентность» (англ. – *compliance*) обозначают прежде всего степень приверженности больного лечению, его готовности руководствоваться рекомендациями врача [2, 3]. Напротив, некомплаентность (низкий комплаенс) определяют как любое нарушение больным врачебных предписаний [4]. По степени выполнения больным врачебных назначений комплаенс классифицируется как высокий (>80%), средний (20–80%) и низкий (<20%) [5].

Одно из первых исследований, оценивающих распространенность низкой приверженности пациентов после трансплантации печени врачебным рекомендациям, выполнено R. Schweizer и соавт. в 1990 г. [6]. Из 13 взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени, 3 (23%) оказались некомплаентными в от-

ношении лекарственной терапии, из них у 2 наступил летальный исход. У 1 пациента зарегистрированы эпизоды отторжения трансплантата в связи с низкой приверженностью терапии, оцененной по уровню циклоспорина в крови.

С тех пор проведены другие исследования, направленные на изучение комплаентности реципиентов печени, однако отсутствие стандартизированного определения термина «приверженность», использование разных методов оценки комплаентности и небольшое число пациентов привели к огромным различиям в результатах, что затрудняет интерпретацию данных. Наиболее широко изучено несоблюдение приема иммуносупрессантов, поскольку применение препаратов этой клинико-фармакологической группы тесно связано с долгосрочными результатами выживаемости реципиентов. В ретроспективном анализе 118 пациентов, перенесших трансплантацию в связи с алкогольным генезом цирроза печени, 19 (16%) реципиентов оказались вне целевого диапазона концентрации иммунодепрессантов в плазме крови, что оценено авторами как показатель низкой приверженности их приему [7].

В соответствии с теми же критериями (иммуносупрессия ниже минимальных требований), частота низкой приверженности иммуносупрессивной терапии составила 15% при обследовании реципиентов в шотландской популяции [8].

Основным недостатком оценки комплаентности по концентрации иммуносупрессантов в плазме крови в качестве маркера приверженности является игнорирование факта фармакокинетических особенностей абсорбции, метаболизма и элиминации, детерминирующих индивидуальную фармакокинетическую кривую пациентов. Кроме того, функция трансплантата и одновременное использование других лекарств также могут влиять на уровни иммуносупрессантов в плазме крови.

В литературе данные о диапазоне приверженности крайне противоречивы (3–47%), что может быть связано с использованием разных определений комплаентности или разных методов ее оценки. Разнообразие подходов – одно из основных ограничений интерпретации таких исследований. Например, в исследовании, в котором сообщалось о частоте несоблюдения клинических назначений, равной 3%, данные были получены с помощью компьютеризированных протоколов наблюдения, но концепция отсутствия комплаентности не была четко определена [7].

R. O'Carroll и соавт. [9] рассматривали пациентов как некомплаентных при условии пропуска приема лекарств или отмены >25% своих назначений, и по их данным уровень некомплаентности (24%) был выше. Описательный анализ 152 взрослых реципиентов трансплантации печени показал, что выполнение предписаний по обследованию и лечению резко раз-

личалось в отчетах самих пациентов и медицинских отчетах [8]. Лишь <3% пациентов сообщили о пропуске хотя бы 1 клинического назначения, но медицинские отчеты показали, что 47% пациентов пропустили или отменили назначения. То, что отсутствие стандартизованного определения термина «приверженность» может привести к контрастным результатам, особенно очевидно при анализе проспективного исследования, оценивающего приверженность приему преднизолона [10]. Средний показатель приверженности приему предписанных доз преднизолона составил 99%. Однако при изменении в последующем критерия «отсутствие приверженности» с учетом отклонения часов приема от назначенных авторы обнаружили, что 39 и 16% пациентов сообщили об отсрочке приема препарата (± 48 и ± 72 ч).

С клинической точки зрения в исследованиях, посвященных несоблюдению режима иммуносупрессивной терапии или клинических назначений после трансплантации органов, следует четко указывать, как трактуется термин «несоблюдение»; кроме того, необходимо отличать частичную приверженность от полной неприверженности. К сожалению, в большинстве исследований такие сведения не приводятся.

Между тем данная информация может представлять особый интерес для трансплантологии в целом. Примечательно, что в ходе регистрового ретроспективного исследования в нашем трансплантационном центре выяснилось, что один из пациентов несколько месяцев не принимал иммуносупрессанты в связи с пребыванием в местах лишения свободы и полное отсутствие приема препарата не сопровождалось клиникой отторжения трансплантата. Это клиническое наблюдение можно рассматривать как иллюстрацию к дискуссии о возможности отказа от иммуносупрессии или ее минимизации у некоторых реципиентов печени в связи с постепенным развитием у них иммунотолерантности [11–14].

Известно, что частота несоблюдения медикаментозного режима (по данным литературы, от 10 до 70%) почти в 4 раза выше среди детей и подростков, чем среди взрослых [15–26]. Подростковый и детский возраст характеризуется недооценкой жизнеугрожающих последствий низкой приверженности терапии [27].

При анализе потенциально негативного воздействия низкой приверженности иммуносупрессивной терапии на краткосрочные и долгосрочные исходы операции в большинстве исследований наблюдалась корреляция низкой комплаентности и высокой частоты позднего острого отторжения трансплантата. Это осложнение в 4 раза чаще наблюдалось у некомплаентных пациентов, чем у приверженных лечению (21 против 5%; $p < 0,007$) [7].

Е. Мог и соавт. [28] в ретроспективном исследовании обнаружили, что 22,5% эпизодов позднего острого отторжения трансплантата были связаны с субтера-

певтическим уровнем циклоспорина из-за отсутствия комплаентности. Связь между низкой приверженностью лечению и негативными исходами выявлена также R. O'Carroll и соавт. [9]: у 25,3% умерших пациентов констатировано позднее отторжение трансплантата (через 6 мес после трансплантации) из-за низкой приверженности терапии. С другой стороны, G. Drent и соавт. [10] не обнаружили статистически значимой взаимосвязи между несоблюдением предписаний о времени приема глюкокортикостероида (ГКС) и параметрами клинических исходов. Возможно, нарушение своевременности приема препарата в данном исследовании нивелировалось точным соблюдением предписанного дозирования в изучаемой когорте, а также наличием в схемах лечения, помимо ГКС, ингибиторов кальциневрина.

Недавние исследования показали, что мультимедийный подход, основанный на нескольких методах измерения, более чувствителен, чем 1 показатель [29, 30].

Общепринятыми методами повышения комплаентности являются проведение бесед с пациентами в индивидуальном порядке, организация школ для пациентов и их родственников. Результативность образовательных программ для реципиентов печени практически не исследована, в связи с чем особое внимание привлекает работа S. Asavakarn и соавт. (2016) [31]. Реципиенты печени получали дополнительные консультации фармакологов, специализирующихся в области трансплантологии. В рамках обучающих программ для повышения знаний пациентов об иммуносупрессивной и другой лекарственной терапии проводился обзор медикаментов. Обучение и тестирование охватывало иммуносупрессанты (максимум 12 баллов), мониторинг лекарственных средств (6 баллов) и сведения о различных препаратах (2 балла). С октября 2012 г. по сентябрь 2014 г. в образовательном проекте участвовали в общей сложности 50 реципиентов печени (86 посещений). После прохождения систематической фармацевтической обучающей программы средний общий балл трансплантационного образовательного тестирования улучшился с 3,48 до 13,30 ($p < 0,001$). Аналогично средние баллы по всем 3 частям значительно повысились: 1-я часть – 2,28 против 8,18 балла ($p < 0,001$), 2-я – 0,75 против 3,63 балла ($p < 0,001$), 3-я – 0,46 против 1,50 балла ($p < 0,001$).

Последние годы ознаменовались появлением новых стратегий повышения комплаентности, основанных на применении различных гаджетов. T. Miloh и соавт. [32] провели проспективное исследование среди несовершеннолетних реципиентов печени. Ребенку или его опекуну направлялись по мобильному телефону напоминания о приеме препаратов. Число эпизодов острого клеточного отторжения трансплантата уменьшилось с 12 до исследования до 2 во время исследования.

A. Zanetti-Yabur и соавт. [33] изучали эффективность повышения приверженности лекарственной терапии пользователей специализированного приложения для мобильных телефонов. Для контроля комплаентности применяли опросники The Beliefs about Medicine Questionnaire (BMQ) и Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), а также регистрировали концентрации такролимуса в плазме крови, уровни креатинина и эпизоды отторжения. В исследование включили 21 пользователя мобильных приложений и 53 пациентов, не использующих приложения; средний возраст участников составил соответственно 52,6 и 54,1 года. Среди участников исследования были 67 реципиентов почки и 7 реципиентов печени. Исходно у интервьюированных было крайне негативное отношение к медикаментам, что сказалось на их низкой комплаентности. Через 3 мес наблюдения различия показателя MMAS-8 у пользователей приложения и тех, кто им не пользовался, были статистически незначимыми (соответственно 0,84 против 0,74). По-видимому, чтобы обеспечить приверженность, недостаточно только повысить осведомленность пациентов с помощью школ и использования опции напоминаний мобильных приложений. Необходима дальнейшая разработка многодисциплинарных мер.

Приведенные публикации показывают, что:

- низкая приверженность реципиентов печени выполнению врачебных рекомендаций коррелирует с существенным увеличением показателей позднего отторжения, потери трансплантата и смерти;
- данные различных трансплантационных центров о комплаентности противоречивы (от 3 до 99%);
- большинство исследований, посвященных комплаентности реципиентов печени, основаны на небольшом числе пациентов и использовании разных методов, что существенно затрудняет сравнение результатов;
- медицинские работники, курирующие реципиентов печени, должны быть надлежащим образом обучены методам повышения комплаентности, в том числе — с привлечением современных дистанционных технологий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

1. Kim W., Lake J., Smith J. et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: liver // Am. J. Transplant. – 2017; 17: 174–251. DOI: 10.1111/ajt.14126.
2. World Health Organization. Secondary prevention of non-communicable disease in low and middle-income countries through community-based and health service interventions. Wellcome Trust meeting report. 1–3 Aug 2001. WHO, 2002.
3. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности лечению / М., 2017; 24 [Nacional'ny'e rekomendacii Rossijskogo nauchnogo medicinskogo obshhestva terapevtov po kolichestvennoj ocenke priverzhennosti k lecheniyu / M., 2017; 24 (in Russ.)].
4. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections // Antimicrob. Chemother. – 2002; 49: 897–903.
5. Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy // Int. Med. – 1997; 241: 317–25.
6. Schweizer R., Rovelli M., Palmeri D. et al. Noncompliance in organ transplant recipients // Transplantation. – 1990; 49: 374–7.
7. Berlakovich G., Langer F., Freundorfer E. et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis // Transpl. Int. – 2000; 13: 129–35.
8. Stillely C., DiMartini A., de Vera M. et al. Individual and environmental correlates and predictors of early adherence and outcomes after liver transplantation // Prog. Transplant. – 2010; 20: 58–66.

ВЕНЛАФАКСИН
антидепрессант **ОРГАНИКА**

Профилактика и лечение депрессий различной этиологии

Жизнь ярче, чем кажется!

ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА 37,5 мг

ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА 75 мг
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ОРГАНИКА
Вместе к исцелению!
www.organica-nk.ru

г. Новокузнецк, Кузнецкое ш. 3,
тел. (3843) 994-286, 994-205
e-mail: inform@organica.su

На ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

9. O'Carroll R., McGregor L., Swanson V. et al. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study // *Liver Transpl.* – 2006; 12: 1862–8. DOI: 10.1002/lt.20828.
10. Drent G., Haagsma E., Geest S. et al. Prevalence of prednisolone (non) compliance in adult liver transplant recipients // *Transpl. Int.* – 2005; 18: 960–6.
11. Национальные клинические рекомендации: трансплантация печени. Пересм. 2016. [Nacional'ny'e klinicheskie rekomendacii: transplantaciya pecheni. Peresmotr: 2016 (in Russ.).]
12. Farkas S. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantat ion // *Transpl. Int.* – 2009; 22: 49–60.
13. Naesens M., Kuypers D., Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity // *Clin. L. Am. Soc. Nephrol.* – 2009; 4: 481–508.
14. Siddharth S., Watt K. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know // *Mayo Clinic Rev.* – 2012; 87: 779–90.
15. Shemesh E., Shneider B., Savitzky J. et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients // *Pediatrics.* – 2004; 113: 825–32.
16. Fredericks E., Magee J., Opari-Arrigan L. et al. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* – 2008; 12: 289–99. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.00901.x.
17. Annunziato R., Emre S., Shneider B. et al. Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services // *Pediatr. Transplant.* – 2007; 11: 608–14. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00689.x
18. Avitzur Y., De Luca E., Cantos M. et al. Health status ten years after pediatric liver transplantation—looking beyond the graft // *Transplantation.* – 2004; 78: 566–73.
19. Berquist R., Berquist W., Esquivel C. et al. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* – 2006; 10: 304–10. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00451.x.
20. Berquist R., Berquist W., Esquivel C. et al. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* – 2008; 12: 194–200. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00809.x.
21. Bueno J., Medina A., Ortega J. et al. Liver transplantation in childhood with more than 10 years of follow-up: analysis of a single-center experience // *Transplant. Proc.* – 2007; 39: 2288–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.06.052.
22. Falkenstein K., Flynn L., Kirkpatrick B. et al. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? // *Pediatr. Transplant.* – 2004; 8: 233–6. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2004.00136.x.
23. Fredericks E., Lopez M., Magee J. et al. Psychological functioning, nonadherence and health outcomes after pediatric liver transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2007; 7: 1974–83. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01878.x.
24. Rumbo C., Shneider B., Emre S. Utility of azathioprine metabolite measurements in post-transplant recurrent autoimmune and immune-mediated hepatitis // *Pediatr. Transplant.* – 2004; 8: 571–5.
25. Shemesh E., Annunziato R., Shneider B. et al. Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients // *Pediatr. Transplant.* – 2008; 12: 316–23.
26. Venkat V., Nick T., Wang Y. et al. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence // *Pediatr. Transplant.* – 2008; 12: 67–72. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00794.x.
27. Darcy A., Samyn M. Looking after young people with liver conditions: understanding chronic illness management in the context of adolescent development // *Clin. Liver Dis.* – 2017; 9: 103–6.
28. Mor E., Gonwa T., Husberg B. et al. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation-associated risk factors and outcome // *Transplantation.* – 1992; 54: 821–4.
29. Drent G., De Geest S., Dobbels F. et al. Symptom experience, nonadherence and quality of life in adult liver transplant recipients // *Neth. J. Med.* – 2009; 67: 161–8.
30. Quittner A., Modi A., Lemanek K. et al. Evidence-based assessment of adherence to medical treatments in pediatric psychology // *J. Pediatr. Psychol.* – 2008; 33: 916–36. DOI: 10.1093/jpepsy/jsm064.
31. Asavakarn S., Sirivatanauksorn Y., Promraj R. et al. Systematic pharmaceutical educational approach to enhance drug adherence in liver transplant recipients // *Transplant. Proc.* – 2016; 48: 1202–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.12.100.
32. Miloh T., Annunziato R., Arnon R. et al. Improved adherence and outcomes for pediatric liver transplant recipients by using text messaging // *Pediatrics.* – 2009; 124: 844–50. DOI: 10.1542/peds.2009-0415.
33. Zanetti-Yabur A., Rizzo A., Hayde N. et al. Exploring the usage of a mobile phone application in transplanted patients to encourage medication compliance and education // *Am. J. Surg.* – 2017; 214: 743–7. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.01.026.

COMPLIANCE IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS

Professor **E. Kosmacheva**^{1,2}, MD; **A. Babich**^{1,2}

¹Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar

²Kuban State Medical University, Krasnodar

The paper reviews the foreign literature that gives an idea of compliance in liver transplant recipients, its level, and study methods. The data from different transplant centers on compliance in liver transplant recipients are contradictory (from 3 to 99%). Low treatment adherence in liver transplant recipients correlates with a substantial increase in late acute rejection, graft loss, and death. Possible reasons for inconsistency of data on compliance in these patients are considered.

Key words: hepatology, compliance, liver transplantation, transplant rejection, immunosuppression.

For citation: Kosmacheva E., Babich A. Compliance in liver transplant recipients // *Vrach.* – 2019; 30 (5): 11–14. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-05-02>