

УДК 616.12-008.313.2:615.273.53

**РОЛЬ ОБУЧАЮЩИХ ПРОГРАММ ПО АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
В ПОВЫШЕНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ ВАРФАРИНОМ
ПАЦИЕНТОВ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ**

Э.Д. Джишамбаев, С.И. Хакимова, Н.О. Аманалиева, Д.А. Усупбаева, А.М. Шатенова

Оценено влияние обучающих программ на приверженность к лечению варфарином больных с мерцанием предсердий. Пациенты были разделены на две группы: первая группа – пациенты, прошедшие курс обучающей программы (46 пациентов), вторая – контрольная группа, обследованная на предыдущем этапе исследования (225 пациентов). Число больных, принимавших пероральные антикоагулянты (варфарин + ривароксабан), в основной группе составило 81,5 %, что оказалось достоверно выше данных контрольной группы – 59,5 % ($p < 0,01$). Количество больных, достигших целевого значения международного нормализованного отношения, в основной группе также было значимо больше в сравнении с контрольной группой – 33,3 % против 18,1 % ($p < 0,027$). Среди пациентов, прошедших обучение, оказалось достоверно меньше лиц, не контролировавших международное нормализованное отношение, – 9,1 % против 28,7 % ($p < 0,001$) в контрольной группе.

Ключевые слова: мерцание предсердия; антикоагулянтная терапия; международное нормализованное отношение; ишемический инсульт.

**БҮЛБҮЛДӨГӨН АРИТМИЯСЫ БАР БЕЙТАПТАРДЫ ВАРФАРИН МЕНЕН
ДАРЫЛООНУ ЖАКТООЧУЛУКТУ ЖОГОРУЛАТУУДА АНТИКОАГУЛЯНТТЫК
ТЕРАПИЯ БОЮНЧА ОКУТУУЧУ ПРОГРАММАЛАРДЫН РОЛУ**

Э.Д. Джишамбаев, С.И. Хакимова, Н.О. Аманалиева, Д.А. Усупбаева, А.М. Шатенова

Окутуучу программалардын жүрөк дүлөйчөсүнүн бүлбүлдөгү бар оорулууларды варфарин менен дарылоону жактоочулукка таасирине баалоо жүргүзүлдү. Бейтаптар эки топко бөлүнгөн: биринчи топ – окутуучу программанын курсун өткөн бейтаптар (46 бейтап): экинчи – изилдөөнүн мындан мурунку этабында текшерүү жүргүзүлгөн контролдук топ (225 бейтап). Пероралдык антикоагулянттарды (варфарин+ривароксабан) кабыл алган оорулуулардын саны негизги топто 81:5%ды түзгөн: ал контролдук топтун маалыматтарынан жогору болгондугу анык – 59:5% ($p<0:01$). Эл аралык нормалдашкан мамилелердин (ЭНМ) олуттуу маанисине жеткен оорулуулардын саны негизги топто контролдук топко салыштырганда маанилүүлүгү көп болгон (33:3%га каршы 18:1%: $p<0:027$). Окутууну өткөн бейтаптардын арасында контролдук топто ЭНМны кеземелдебөгөндөрдүн саны аз болгон – 9:1%га каршы 28:7% ($p<0:001$).

Түйүндүү сөздөр: жүрөк дүлөйчөсүнүн бүлбүлдөгү; антикоагулянттык терапия; ЭНМ; ишемиялык инсульт.

**THE ROLE OF EDUCATIONAL PROGRAMS ON ANTICOAGULANT THERAPY
IN IMPROVING THE ADDITION TO TREATMENT BY WARFARIN
OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

E.D. Dzhishambaev, S.I. Khakimova, N.O. Amanaliyeva, D. A. Usupbaeva, A.M. Shatenova

The impact of training programs were evaluated on adherence to treatment with warfarin in patients having atrial fibrillation. Patients were divided into two groups. The first group consisted of patients who had completed the training program ($n = 46$), the second one, the control group, was made up from patients examined during the previous stage of the study ($n = 225$). The proportion of patients taking oral anticoagulants (warfarin + rivaroxaban) in the main group was 81,5%, which was significantly higher compared to the control group proportion – 59,5 % ($p < 0,01$). The rate of patients who had reached the target INR in the main group was also significantly higher in comparison to the control

group (33,3 % versus 18.1 %, $p < 0,027$). There were significantly fewer people among the trained patients, who did not reach the target INR: 9,1 % versus 28,7 % ($p < 0,001$) in the control group.

Keywords: atrial fibrillation; anticoagulant therapy; international normalized attitude; ischemic stroke.

Актуальность. Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из острейших медико-социальных проблем, выступая в качестве основной причины экстренной госпитализации и длительной инвалидности, занимая третье, а в некоторых странах – второе место среди причин смертности взрослого населения. По данным ВОЗ, в прошедшем десятилетии мозговой инсульт ежегодно лишал жизни около 5 млн человек, еще почти столько же становились инвалидами. Для нашей страны проблема мозговых инсультов достаточно актуальна, поскольку, к сожалению, Кыргызстан занимает «лидирующее» место не только в СНГ, но и в мире по смертности от этого заболевания.

Наряду с артериальной гипертонией и сосудистыми заболеваниями головного мозга, важное место среди причин инсультов занимает мерцательная аритмия [1]. Распространенность мерцания предсердий (МП) в общей популяции составляет 1–2 % [2, 3]. Эпидемиологические исследования о распространенности МП в Кыргызстане не проводились, однако, экстраполируя вышеприведенные данные, можно полагать, что в нашей республике данной аритмией страдают от 60 до 120 тыс. человек.

Инсульт при МП является ишемическим и возникает он вследствие закупорки артерий головного мозга, образующейся в левом предсердии (особенно в его ушке) при данном нарушении ритма сердца. МП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого шестого инсульта вообще [1]. Проведенные в последнее время исследования показали, что на самом деле доля мерцания предсердий как причинного фактора ишемического инсульта больше и достигает 20–30 % [4].

Эффективным методом предупреждения мозговых инсультов у больных с МП является применение пероральных антикоагулянтов, в частности варфарина [5]. Данные мета-анализов показывают, что адекватная терапия варфарином значительно снижает риск инсультов и тромбоэмболий на 39 и 64 %, соответственно, в сравнении с плацебо или аспирином [6]. Для этого необходимо, чтобы значения международного нормализованного отношения (МНО) – показателя, позволяющего оценить степень гипокоагуляции крови, находились в узком диапазоне значений от 2,0 до 3,0. Это важно, поскольку при превышении МНО более 3,0 значительно возрастает риск кровотечений, а при МНО

менее 2,0 – снижения риска возникновения тромбоэмболических осложнений не происходит [7].

Важную роль при лечении непрямыми антикоагулянтами больных с мерцанием предсердий играет их приверженность назначенной терапии. Ранее уже отмечалось, что лечение варфарином требует регулярного, пожизненного определения МНО для контроля уровня гипокоагуляции крови, а также ограничения потребления ряда продуктов питания и лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм варфарина в организме человека [8]. Накопленный опыт показывает, что в реальной клинической практике лишь 40 % больных регулярно контролируют указанный показатель и только у 60 % из них удается поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне [9]. Очевидно, что необходимы более адекватные методы, в том числе организационного плана, для повышения приверженности пациентов с мерцательной аритмией к назначенному лечению. К такому можно отнести применение образовательных программ.

Цель исследования – оценка роли обучающих программ по антикоагулянтной терапии в повышении приверженности к лечению варфарином у пациентов с мерцательной аритмией.

Материал и методы исследования. Данное исследование было проведено в НЦКТ. В него включены больные, находившиеся на стационарном лечении в отделении нарушений ритма сердца с диагнозом «мерцательная аритмия». Тип исследования – проспективный.

Все пациенты проходили полное клинико-инструментальное обследование, включавшее регистрацию стандартной ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ щитовидной железы, а также определение ряда биохимических показателей – уровня сахара, креатинина крови и липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов), определение уровня тиреоидных гормонов, электролитов крови и анализ МНО. Для оценки риска тромбоэмболических осложнений использовалась шкала CHADS₂-VASc [10] а по шкале Has-Bled – риск возможных кровотечений [11].

Критериями включения в исследование стали пациенты с мерцанием предсердий, которым показан прием варфарина. Пациенты не были включены в исследование, если они в возрасте до 18 лет имеют противопоказания для приема варфарина, клапанные заболевания сердца, когнитивные

нарушения, имеющие заболевания приводящие к летальному исходу в течение 12 месяцев.

С больными основной группы проводились два групповых занятия. В занятиях участвовали от 3 до 6 пациентов.

I занятие включало следующие разделы:

- Что такое мерцание предсердий?
- Причины развития мерцательной аритмии.
- Факторы, провоцирующие приступы мерцательной аритмии.
- Диагностика мерцательной аритмии, симптомы и признаки.

II занятие

- Осложнения мерцательной аритмии.
- Тромбоэмболические осложнения МА.
- Показания и противопоказания к антикоагулянтной терапии, определение риска развития инсульта и риска кровотечений.
- Контроль МНО и возможные осложнения бесконтрольного приема.

Занятия проводились в интерактивном режиме. Пациенты могли задавать любые интересующие их вопросы по антикоагулянтной терапии, ее возможных осложнениях и тактике ведения в особых случаях (кровотечения, предстоящие плановые и экстренные вмешательства).

Всем пациентам были розданы буклеты со стандартной информацией. Содержание обучающего буклета включало информацию о двух проведенных занятиях и помогало усвоению информации пациентом. К буклету прилагается книжка для записи показаний МНО.

Врачи, наблюдающие за пациентами, принимающими варфарин, давали рекомендации по начальной дозе варфарина и его изменениях при определении МНО. В начале исследования МНО проверялось каждые 5–7 дней, при стабильном достижении целевых значений (3 и более раз) частота определения МНО уменьшалась до 2 раз в неделю, а затем до 1 раза в месяц. Информирование пациентом врача о значениях МНО и рекомендации по изменению дозы варфарина проводились по телефону.

Контрольную группу составили 225 пациентов с мерцанием предсердий (126 мужчин и 99 женщин), обследованных на предыдущем этапе исследования. Это пациенты, рандомизированные для обычного ухода (или обычного вмешательства). Они были информированы об их состоянии и необходимости проведения ОАК-терапии. Всем им выданы буклеты со стандартной информацией, которая содержит рекомендации по базисному образу жизни, связанному с обычной ОАК-терапией. С ними обсуждалась вся ключевая информация, включая цель лечения, необходимость регулярного определения МНО и факторы, которые влияют на

МНО, также выдавалась книжка для записи значений МНО.

С данными больными не проводились групповые занятия по антикоагулянтной терапии. Так же, как и обследованные из основной группы, больные контролировали МНО и получали рекомендации по изменению дозы препарата, в зависимости от его уровня по телефону.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ STATISTICA 6.0 с использованием пакета стандартных статистических программ.

Полученные результаты. В исследование включено 46 больных, страдающих мерцанием предсердий и находившихся на лечении в НЦКТ. Из них 22 мужчины (47,8 %) и 24 женщины (52,8 %), средний возраст составил $64,3 \pm 8,8$ года. Среди обследованных пациентов 73,9 % были азиатами ($n = 34$), 26,1 % – европейцами ($n = 12$). В исследование включены больные как с пароксизмальной, так и с постоянной формой фибрилляции предсердий. У всех больных было получено согласие на проведение исследования. Показанием к назначению антикоагулянтной терапии служило наличие 2 и более баллов по CHADS₂-VASc у мужчин и 3 и более баллов – у женщин.

Данные анализа риска инсульта по шкале CHADS₂-VASc и риска кровотечений по шкале Has-Bled представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Оценка по шкалам CHADS₂-VASc и Has-Bled у мужчин ($n = 22$)

	CHADS ₂ -VASc		Has-Bled
1	4 (18,1 %)	0	2 (9,09 %)
2	7 (31,8 %)	1	13 (59,09 %)
3	8 (36,4 %)	2	4 (18,1 %)
4	1 (4,5 %)	3	2 (9,09 %)
5	2 (9,1 %)	4	1 (4,5 %)

Таблица 2 – Оценка по шкалам CHADS₂-VASc и Has-Bled у женщин ($n = 24$)

	CHADS ₂ -VASc		Has-Bled
1	2 (8,3 %)	0	3 (12,5 %)
2	1 (4,1 %)	1	8 (33,3 %)
3	7 (29,1 %)	2	10 (41,7 %)
4	9 (40,9 %)	3	2 (8,3 %)
5	4 (16,6 %)	4	1 (4,16 %)
6	1 (4,1 %)		

Средний балл по шкале CHADS₂-VASc у мужчин составил $2,54 \pm 1,14$, у женщин – $3,62 \pm 1,21$.

В назначении антитромботической терапии не нуждались 7 обследованных, из которых

Таблица 3 – Сравнительная характеристика групп по приему антикоагулянтов

Показатели	Основная группа (n = 46)	Контрольная группа (n = 225)	p
Назначены пероральные антикоагулянты	33	143	-
Принимали регулярно варфарин	21 (63,3 %)	77 (53,9 %)	0,3
Прекратили прием варфарина	3 (9,1 %)	17 (11,9 %)	0,001
Перешли на прием новых пероральных антикоагулянтов	6 (18,2 %)	8 (5,6 %)	0,001
Не контролировали МНО	3 (9,1 %)	41 (28,7 %)	0,001
Достигли целевое МНО	11 (33 %)	23 (16,1 %)	0,027

3 женщины и 4 мужчин. В этой группе средний балл по CHADS₂-VASc у мужчин составил 1 балл, у женщин – 1 и 2 балла.

Исходя из полученных данных, в антикоагулянтной терапии нуждались 39 пациентов, среди которых 18 мужчин и 21 женщина. 6 человек из них имели высокий риск кровотечений, т. е. количество баллов составило более 3 единиц. Этим больным антикоагулянты не были назначены в связи с высоким риском кровотечений и наличием единственного кратковременного пароксизма мерцания предсердий (по данным суточного ЭКГ-мониторирования).

Из 33 пациентов, которым был назначен прием варфарина, 3 человека (9 %) не контролировали МНО, 3 пациента (9 %) вообще не принимали препарат. Обследованные, не принимавшие антагонисты витамина К, объяснили причину данного факта отсутствием лаборатории для определения МНО вблизи места проживания и финансовыми затруднениями (высокая стоимость анализа).

6 больных (18,2 %) отказались от длительного лечения варфарином и перешли на прием скарелто (ривароксабан). Свое решение они мотивировали тем, что он более удобен для приема, назначается в фиксированных дозах и, самое главное, не требует постоянного контроля МНО. В контрольной группе на прием ривароксабана перешли 8 человек, или 5,6 %, что было достоверно меньше, чем в основной группе ($p < 0,001$).

Регулярно принимали варфарин и контролировали уровень МНО 21 пациент – в основной и 77 больных – в контрольной группах (таблица 3).

Как видно из таблицы, лечение варфарином было начато в основной (63,3 %) и контрольной (53,9 %) группах примерно в одинаковом проценте случаев. Однако в последующем процент больных, самостоятельно прекративших прием препарата, оказался достоверно меньше среди лиц, прошедших обучение по образовательной программе (9,1 % против 11,9 %; $p < 0,001$).

Среди пациентов, прошедших обучение, оказалось достоверно меньше лиц, не контролиро-

вавших МНО – 3 (9,1 %) против 41 (28,7 %; $p < 0,001$) в контрольной группе.

Из принимавших оральные антикоагулянты пациентов основной группы у 10 (30,3 %) желаемый уровень МНО не достигнут, несмотря на постоянный его прием в дозе $2,31 \pm 0,5$ мг и увеличение дозы варфарина до 3,12 мг/сут. В контрольной группе число пациентов, не достигших целевых уровней МНО, было больше – 39,1 %, но недостоверно ($p = 0,2$). Дальнейшее увеличение дозы препарата у некоторых пациентов не представилось возможным в связи с появлением кровоподтеков на теле или наличием недавно зарубцевавшейся язвы желудка (рисунок 1).

У оставшихся 11 больных достижение целевых уровней МНО (2,0–3,0) произошло на 7–21-й день приема варфарина в средней дозе $2,27 \pm 0,85$ мг/сут., т. е. 33,3 % больных, принимавших оральные антикоагулянты достигли целевых значений МНО, что оказалось достоверно выше данных контрольной группы – 18,1%, $p < 0,027$.

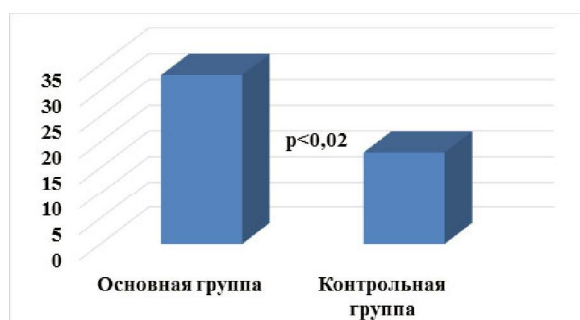


Рисунок 1 – Больные, достигшие целевых уровней МНО в основной и контрольной группах

В целом, число больных, принимавших пероральные антикоагулянты (варфарин + ривароксабан), в основной группе составило 27 человек (81,5 %), тогда как среди лиц контрольной группы количество таких пациентов составило лишь 85 человек (59,5 %; $p < 0,01$).

Обсуждение. Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Кыргызстане продолжает оставаться высокой (РМИЦ, 2017). Одной из основных причин смертности от ССЗ является мозговой инсульт. Четверть мозговых инсультов составляют случаи, связанные с мерцанием предсердий [4]. Применяющиеся стандартные методы назначения и контроля эффективности пероральных антикоагулянтов, назначаемых при мерцании предсердий для профилактики инсультов, показали, что в реальной клинической практике процент больных, достигающих необходимой степени гипокоагуляции при приеме антикоагулянтов, не превышает 20 % [8]. Это связано с плохой приверженностью к лечению варфарином больных, страдающих мерцанием предсердий. Возможным решением данной проблемы является применение специальных обучающих программ для больных и их родственников, посвященных антикоагулянтной терапии при мерцании предсердий, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

Полученные нами данные показали, что использование обучающих программ с объяснением причин развития мерцательной аритмии, симптомов и признаков заболевания, его осложнений, прежде всего инсультов, показаний и противопоказаний к назначению варфарина, контроля лечения препаратом, возможных осложнений при бесконтрольном приеме препарата привело к определенным результатам.

Так, хотя процент больных, регулярно принимающих варфарин, в основной и контрольной группах был примерно одинаков (63,3 и 53,9 %, соответственно; $p = 0,3$), в целом, среди пациентов, прошедших обучение, число лиц, получающих лечение пероральными антикоагулянтами (варфарин или ривароксабан), оказалось достоверно больше (81,5 и 59,5 %, соответственно; $p < 0,01$). Это увеличение произошло за счет того, что среди больных основной группы оказалось больше лиц, перешедших с варфарина на прием ривароксабана (18,2 против 5,6 % в КГ).

Среди пациентов основной группы оказалось в 3 раза меньше лиц, не контролировавших степень гипокоагуляции крови при лечении варфарином с помощью определения МНО (9,1 %) в сравнении с больными контрольной группы, (28,7 %; $p < 0,001$).

Также применение образовательных программ сопровождалось достоверным увеличением числа пациентов, достигших целевых уровней МНО (33 %). В контрольной группе этот показатель не превышал 16,1 % ($p < 0,027$).

Выводы

1. Предварительные данные не выявили существенных различий в приверженности к назначенному лечению варфарином среди больных основной и контрольной групп, хотя, в целом, среди пациентов, прошедших обучение, число лиц, получающих лечение пероральными антикоагулянтами (варфарин или ривароксабан), оказалось достоверно больше.

2. Среди больных с мерцанием предсердий, прошедших групповые занятия по необходимости антикоагулянтной терапии и особенностях ее подбора, количество лиц, достигших целевых значений МНО, оказалось достоверно больше в сравнении с контрольной группой (33,3% против 18,1 %).

Литература

1. *Marini C., De Santis F., Sacco S. et al.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study // *Stroke*. 2005; 36 (6): 1115–1119.
2. *Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al.* Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 469–473.
3. *Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L.* Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States // *Amer. J. Cardiol.* 2009; 104: 1534–1539.
4. *Kishore A., Vail A., Majid A., Dawson J., Lees K.R., Tyrrell P.J., Smith C.J.* Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis // *Stroke*. 2014; 45: 520–526.
5. *Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al.* Time trends of ischemic stroke incidence and mortality in patients diagnosed with first atrial fibrillation in 1980 to 2000: report of a community-based study // *Stroke*. 2005; 36: 2362–2366.
6. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation // *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146: 857–8867.
7. *Lip G.Y., Edwards S.J.* Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Thrombosis Research*. 2006; 118: 321–333.
8. *Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al.* The pharmacology and management of the vitamin K antagonists // *Chest*. 2004; 126: 204–233.
9. *Gladstone D.J., Bui F., Fang J. et al.* Potentially preventable stroke in high risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated // *Stroke*. 2009; 40: 235–240.

10. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. 2010 Feb;137 (2):263–72.
11. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey // Chest. 2010;138 (5):1093.