

УДК 616.125-008.313:615.273.53

**КОМПЛАЕНТНОСТЬ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

Канат к. Базира

Изучена приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердия в амбулаторных условиях. Результаты исследования показали отсутствие адекватной антикоагуляции у пациентов пожилого возраста. Подавляющее большинство пациентов отказалось от терапии варфарина в связи с невозможностью контроля МНО. Кроме того, неадекватная частота назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе наблюдается со стороны врачей центров семейной медицины. Основным препаратом выбора для специалистов остается варфарин, терапию которого можно признать адекватной только у незначительного числа пациентов (9,4 %).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; антикоагулянтная терапия; варфарин; приверженность.

**АМБУЛАТОРИЯЛЫК ШАРТТА ЖАШЫ УЛГАЙГАН БЕЙТАПТАРДЫН
ЖҮРӨК ДҮЛӨЙЧӨСҮНҮН ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫН КАНДЫН УЮП
КАЛЫШЫНА КАРШЫ ДАРЫЛОО ШАЙКЕШТИГИ**

Канат к. Базира

Макалада жашы улгайган бейтаптардын жүрөк дүлөйчөсүнүн фибрилляциясын амбулаториялык шартта кандын уюп калышына каршы дарылоо шайкештиги каралган. Изилдөөнүн жыйынтыктары улгайган бейтаптарды кандын уюп калышына каршы дарылоонун жоктугун көрсөттү. Бейтаптардын басымдуу көпчүлүгү МНОну контролдоого мүмкүнчүлүгү жоктугунан улам варфарин терапиясынан баш тартышкан. Мындан тышкары, үй-бүлөлүк медицина борборлорунун дарыгерлери тарабынан антикоагулянттарды дайындоонун жетишсиздиги амбулаториялык этапта байкалат. Адистер үчүн тандалып алынган негизги дары варфарин бойдон калууда, анын терапиясын аз гана сандагы бейтаптарда (9,4%) адекваттуу деп эсептесе болот.

Түйүндүү сөздөр: жүрөк дүлөйчөсүнүн фибрилляциясы; кандын уюп калышына каршы дарылоо; варфарин; шайкештик.

**COMPLIANCE FOR ANTI-COAGULANT THERAPY IN OLD PATIENTS
WITH ATRIAL FIBRILLATION IN AMBULATORY CONDITION**

Kanat k. Bazira

The article examines adherence to anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation on an outpatient basis. The results of the study showed the lack of adequate anticoagulation in elderly patients. The vast majority of patients refused warfarin therapy due to the inability to control INR. In addition, an inadequate frequency of prescribing anticoagulants at the outpatient stage is observed by doctors at family medicine centers. The main drug of choice for specialists remains warfarin, the therapy of which can be considered adequate only in a small number of patients (9.4 %).

Keywords: atrial fibrillation; anticoagulant therapy; warfarin; adherence.

Введение. Пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, превосходят их по эффективности и безопасности при применении для профилактики инсульта

у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Эти препараты предлагают преимущества в образе жизни благодаря быстрому режиму дозирования, отсутствию регулярного

рутинного лабораторного мониторинга системы гемостаза и значительно меньшему количеству взаимодействий с пищевыми продуктами и медицинскими препаратами [2, 3].

Однако есть опасения, что отсутствие регулярного мониторинга уровня коагуляции может затруднить оценку и усиление приверженности к лечению. Было показано, что низкая приверженность пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты, связана с более высокой смертностью и заболеваемостью [4]. Также было очевидно, что в случае сердечно-сосудистых заболеваний прием лекарств, принимаемых один раз в день, обеспечивает лучшую приверженность по сравнению с режимами приема лекарств два раза в день [5]. Данная ситуация касается только пероральных антикоагулянтов.

Совершенно по-другому дело обстоит при назначении антагониста витамина К – варфарина, где требуется постоянный лабораторный мониторинг коагуляции, в частности показателя “Международное нормализованное отношение” (МНО). В свою очередь, применение варфарина актуально для нашей страны, так как в реальной клинической практике врачи центров семейной медицины прибегают к назначению этого препарата в основном из-за малодоступности и дороговизны пероральных антикоагулянтов.

Проблема антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и приверженности к лечению в нашей стране оказалась абсолютно нерешенной. Свидетельством этому стали недавние исследования в южных регионах страны, которые показали, что профилактика инсульта и системных эмболий проводится лишь 11,8 % из всего количества пациентов (387 чел. в исследовании), кому она показана в соответствии с клиническими рекомендациями [6, 7]. В этой связи представляется актуальной объективная оценка ситуации у наших пациентов по приверженности к лечению антикоагулянтами.

Цель исследования – оценка приверженности пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которым назначали антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К – варфарином.

Материал и методы. Было проведено ретроспективное исследование, в ходе которого осуществили анализ амбулаторных медицинских

карт 180 пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Возраст пациентов составил от 75 лет и старше, средний возраст – $77,9 \pm 8,1$ года (таблица 1). При разделении по полу, мужчины составили 72 (40 %) чел., женщины – 130 (60 %) чел.

Критерии включения: в данное неконтролируемое исследование включали пациентов с неклапанной ФП, которые на момент назначения антикоагулянтной терапии достигли возраста 75 лет и старше.

Критерии исключения: пациенты с клапанной ФП до 75 лет; пациенты, у которых отсутствовали сведения о приеме препаратов.

У всех пациентов, принимающих варфарин, определялось время нахождения МНО в терапевтическом окне (целевой уровень от 2,0 до 3,0).

Нами проведен опрос плохо контролируемых пациентов с целью выяснения причины их нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО. Также проведено анкетирование 88 врачей центров семейной медицины для определения их информированности в назначении антитромботической терапии с использованием разработанной нами анкеты, включая знания об антикоагулянтах и об использовании шкалы CHA₂DS₂Vasc0 и HAS-BLED на практике.

Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для оценки статистической значимости различий использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Анализ амбулаторных карт 180 пациентов показал, что антикоагулянтная терапия была назначена 107 (59,4 %) пациентам, антиагрегантная терапия аспирином была проведена 61 (33,9 %) больному и без какого-либо лечения антикоагулянтами и антиагрегантами остались 12 (6,7 %) пациентов. Следует отметить, что в случае как назначения, так и неназначения аспирина, были показаны антикоагулянты. Для изучения приверженности нами проанализирована группа на антикоагулянтной терапии. Характеристика пациентов, которые получали варфарин, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов в исследовании

Показатели/факторы	Значение
Всего пациентов, n	107
Средний возраст, лет	77,9 ± 8,1 (75; 88)
Мужчины, n (%)	72 (40 %)
Женщины, n (%)	130 (60 %)
Жители городов, n (%)	133 (73,9 %)
Жители сел, n (%)	47 (26,1 %)
Артериальная гипертония, n (%)	147 (81,6 %)
Ишемическая болезнь сердца, n (%) / в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	105 (58,3 %) / 39 (21,7 %)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	37 (20,5 %)
Сахарный диабет 1-го и 2-го типов, n (%)	42 (23,3 %)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	29 (16,1 %)
Хроническая болезнь почек, n (%)	5 (2,8 %)

Основными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений явились сопутствующие заболевания. Так, артериальная гипертония выявлена у 81,6 % больных, ишемическая болезнь сердца – у 58,3 %, в том числе инфаркт миокарда в анамнезе – у 21,7 %, хроническая сердечная недостаточность – у 20,5 %, сахарный диабет 1-го и 2-го типов – у 23,3 % и острое нарушение мозгового кровообращения – у 16,1 % пациентов. Кроме того, у 2,8 % пациентов выявили хроническую болезнь почек со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации.

Изучение причинных факторов риска развития ТЭО и их распределение по шкалам показало, что все пациенты исследования имели высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂Vasc0 ≥ 2, низкий риск развития геморрагических осложнений (средний балл 1,49 ± 0,05 по шкале HAS-BLED), поэтому пациентам была правильно назначена антикоагулянтная терапия варфарином.

Проблемы с приемом варфарина возникали по ходу всего наблюдения (12 месяцев). Если в начале исследования варфарин был назначен всем пациентам (107 чел.), то через месяц исследования их число уменьшилось до 82,2 %,

через 3 мес. – до 70 %, через 6 мес. – до 45,7 %, а к концу наблюдения их процент составил всего 25,2 %. Это реальное количество пациентов, которые в течение года регулярно наблюдались и следовали рекомендациям врачей центра семейной медицины.

Результаты нашего исследования показали отсутствие адекватной антикоагуляции у пациентов пожилого возраста. Изучение причины этой ситуации показало, что подавляющее большинство пациентов отказалось от терапии варфарина в связи с невозможностью контроля МНО. Причем, их число было достоверно выше среди сельских жителей, по сравнению с городскими (45 чел. против 17 чел.; $p < 0,05$). Среди причин неприятия препарата имелись также противопоказания медицинского характера (анемии, нарушение функции почек, обострение язвенной болезни желудка, непереносимость препарата и т. д.), которые наблюдались у 21 и злоупотребление алкогольными напитками – у одного пациента.

Причиной неадекватного назначения антикоагулянтов со стороны врачей послужил страх развития кровотечения. Так, в нашем исследовании, врачи амбулаторного приема испытывая чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения, не назначили варфарин 33 пациентам.

Выяснение причины нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО среди плохо контролируемых пациентов показало, что у городских жителей основной причиной явились большие очереди в центрах семейной медицины. Сельские жители ссылались, в основном, на отсутствие финансовых средств на дорогу, так как для контроля МНО необходимо было преодолевать расстояние от 10 до 25 км, чтобы доехать до районного центра, где имеется лаборатория.

Результаты анкетирования показали, что 82 (77,4 %) врача основным антикоагулянтом в анкете указали варфарин как препарат выбора для профилактики антитромботических осложнений; 11 (22,6 %) из них назвали антиагреганты. В анкете существование новых оральных антикоагулянтов отметили 29 (27,3 %) врачей. На вопрос об использовании шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED на практике, положительно ответили 22 (20,7 %) врача.

Изучение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR – time in therapeutic range) показало, что из 1873 измерений МНО, которые проводились 107 больным в течение одного года наблюдения, в пределах целевого значения оказалось только 467 пациентов, или 24,9 %. При анализе осложнений от приема варфарина выявлено, что проявления геморрагического синдрома в виде подкожных гематом и кровотечений (десневые, носовые и микрогематурия) разной степени, отмечались в 19,6 % случаев.

Обсуждение. Эффективная профилактика тромбоэмболических осложнений зависит от приверженности к приему антикоагулянтов, способных существенно повлиять на улучшение отдаленных клинических исходов. Как обычно, у пациентов, получивших рекомендации неопределенно долго принимать сердечно-сосудистые препараты, низкая приверженность к лечению обычно не зависит от типа терапии или популяции населения [8,9]. В исследовании российских авторов, в ходе наблюдения за 244 больными с неклапанной ФП, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 124 чел., которые принимали ПОАК; 2-я группа – 120 человек, которые принимали варфарин и наблюдались в системе централизованного мониторинга МНО. Через 1 год от момента назначения препаратов, рекомендации врача соблюдали только 22,6 % пациентов 1-й группы, во 2-й группе пациентов никто не прекратил прием варфарина, что указывало на более высокую приверженность к терапии [10]. В нашем исследовании пациенты принимали варфарин и находились под наблюдением только врача семейной медицины. К концу срока наблюдения, количество пациентов, которые продолжали принимать варфарин и удерживали МНО в целевом диапазоне, составило всего 25,2 %.

Важнейшей причиной отказа от приема антикоагулянтов у наших пациентов оказались невозможность контроля МНО и страх развития кровотечения. Причем страх перед данным осложнением испытывают не только пациенты, но и врачи. Так, по результатам систематического обзора Pugh D. и соавт., врачи испытывают чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения у пациента, хотя их беспокойство превышает риски возникновения

инсульта [11]. В нашем исследовании у 13 пациентов врачи отменили варфарин после незначительных и единичных проявлений геморрагического синдрома.

В последнее время проблема недостаточного охвата пациентов с ФП антикоагулянтной терапией стала выходить на первый план. Так, по данным Е.А. Дроздовой (2014), неназначение антикоагулянтов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения на фоне ФП в Нижнем Новгороде составило 75 %, при этом не назначено врачом в 56,8 % случаев, игнорирование пациентами рекомендаций врачей – в 18,2 % случаев [12]. Нашими семейными врачами антикоагулянты не были назначены 40,6 % пациентам. Число пациентов, которые проигнорировали рекомендации своего врача составили 32,7 %.

Что касается изучения МНО, то в пределах целевого значения оказалось только 467 исследований, что составило всего 24,9 %. Это никак не конкурирует с цифрами, полученных в исследованиях ROCKET – AF (55 %), ARISTOTLE (62 %) и RE-LY (64 %) [13]. Высоким уровнем МНО в терапевтическом диапазоне был отмечен также в исследовании EU-РАСТ TTR (67 и 60 % в разных группах) [14] и CoumaGen-II (69 и 58 %). Эти данные еще раз подчеркивают сложность подбора терапии антагонистами витамина К в силу ряда объективных и субъективных причин, в чем состоит необходимость решения высветившейся проблемы.

Комплексное исследование проблемы приверженности с учетом качества назначаемого лечения до настоящего времени не проводилось. Безусловно, необходимо признать, что для увеличения степени соблюдения больными всех врачебных назначений следует использовать все имеющиеся в арсенале современной медицины способы, улучшающие приверженность.

Заключение. Результаты нашего исследования показали отсутствие адекватной антикоагуляции у пациентов пожилого возраста. Изучение причины этой ситуации показало, что подавляющее большинство пациентов отказалось от терапии варфарина в связи с невозможностью контроля МНО. Кроме того, неадекватная частота назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе наблюдается со стороны врачей центров

семейной медицины. Основным препаратом выбора для специалистов остается варфарин, терапию которым можно признать адекватным только у незначительного числа пациентов (9,4 %). Анкетирование врачей демонстрирует не столь высокий уровень информированности о необходимости антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий, при низкой приверженности в выполнении рекомендаций. Необходимо всегда помнить, что на эффективность профилактики тромбоземболических осложнений при ФП значительное влияние оказывает хорошая приверженность пациентов к антикоагулянтной терапии.

Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2009. 361. (12) 1139–51.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011. 365 (10). 883–91.
3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2011. 365 (11). 981–92.
4. Shore S., Carey E.P., Turakhia M.P., Jackevicius C.A., Cunningham F., Pilote L. et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration // *Am Heart J*. 2014. 167 (6). 810–7.
5. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M., Lee S., Roberts M.S., Kaur R. et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease // *J Manag Care Pharm JMCP*. 2012. 18 (7). 527–39.
6. Канат кызы Базира. Антикоагулянтная терапия пожилых людей во врачебной клинической деятельности центров семейной медицины Кыргызской Республики / Канат кызы Базира, А.О. Мусакеев, С.М. Маматов, Н.К. Киндербаева, У.К. Кундашев // *Клиническая геронтология*. 2020. Т. 26. № 9–10. С. 3–8.
7. Об актуальных проблемах борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями / сост. О.Б. Аникеева, О.В. Павленко, С.Н. Титов, Е.А. Фаленцкая // *Аналитический вестник*. 2015. № 44 (597). С. 1–108.
8. *The Cate H*. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! // *Thromb J*. 2013. № 11 (1). 8. DOI: 10/1186/1477-9560-11-8.
9. Хруслов М.В. Комплаентность к антитромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий / М.В. Хруслов, М.А. Карпенко, Т.В. Вавилова, И.В. Пономарева // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019. № 3. С. 58–63.
10. Attitudes of Physicians Regarding Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review / D. Pugh [et al.]. – Direct text // *Age Ageing*. 2011. Vol. 40. № 6. P. 675–683.
11. Дроздова Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. / Е.А. Дроздова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. № 10 (2). С. 179–83.
12. Lip G.Y.H., Laroche C., Dan G.-A. et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry // *EP Europace*. 2014. Vol. 16 (3). 308–19. DOI:10.1093/europace/eut373.
13. Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N. et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369 (24). С. 2294–2303.
14. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M. et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II) // *Circulation*. 2012. Vol. 125 (16). 1997–2005.