

<https://doi.org/10.29296/25877305-2023-09-04>

Причины низкой приверженности к антикоагулянтной терапии варфарином

А.А. Сабирзянова¹, кандидат медицинских наук,
А.С. Галявич¹, доктор медицинских наук, профессор,
Р.Н. Хайруллин², доктор медицинских наук,
Л.В. Балеева¹, кандидат медицинских наук,
З.М. Галеева¹, кандидат медицинских наук, доцент,
А.Ф. Галимзянов², кандидат медицинских наук,
Д.Д. Сафин²,
М. Слютер³,
С.В. Акимова³

¹Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

²Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

³ООО «ПортавитаХелс», Казань

E-mail: S2101-Sash@yandex.ru

Цель. Оценить приверженность пациентов терапии варфарином, выявить основные причины прекращения его приема или отсутствия своевременного контроля международного нормализованного отношения (МНО).

Материал и методы. Проведен анализ базы данных антикоагулянтных кабинетов, контролирующих прием варфарина. Приверженность терапии варфарином оценивалась методом опроса пациентов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью расчетно-вычислительной программы Statistica v10.0.

Результаты. Только 20,6% пациентов, которым был назначен варфарин для профилактики тромбоэмболических событий на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (ФП), продолжают его прием, из них 69,2% регулярно контролируют МНО. В подгруппе, в которой варфарин назначен после установки искусственных клапанов сердца, 32,4% пациентов продолжают его прием амбулаторно, из них только у 24,5% время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона составляет $\geq 70\%$. Выявлены основные причины прекращения контроля МНО: страх посещения поликлиник и антикоагулянтных кабинетов в связи с эпидемиологической обстановкой в 2021–2022 гг.; наличие очередей в поликлиниках; смена места жительства и отсутствие возможности контроля МНО в шаговой доступности; трудности передвижения, которые испытывают маломобильные пациенты; большинство пациентов прекращали контроль МНО, так как не были должным образом информированы о его необходимости и о возможных последствиях бесконтрольного приема варфарина.

Заключение. Среди пациентов с неклапанной ФП и протезированными клапанами сердца, которым назначался варфарин, 74,9% прекращали его прием после выписки из стационара. Получавшие варфарин в амбулаторных условиях пациенты контролировали МНО в $\leq 83,3\%$ случаев.

Ключевые слова: варфарин, приверженность к антикоагулянтной терапии, фибрилляция предсердий, искусственные клапаны сердца, международное нормализованное отношение.

Для цитирования: Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Хайруллин Р.Н. и др. Причины низкой приверженности к антикоагулянтной терапии варфарином. Врач. 2023; 34 (9): 22–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-09-04>

Варфарин является антикоагулянтом непрямого действия. Он ингибирует фермент витамин К-оксидоредуктазу, который преобразует витамин К в активную восстановленную форму. Активная форма витамина К участвует в заключительных стадиях синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также белков С и S [1]. Нарушение активации витамина К, которое происходит при приеме варфарина, приводит к синтезу неактивных факторов свертывания, за счет чего и достигается антикоагулянтный эффект препарата [2, 3].

В настоящее время все большую популярность приобретают пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК) – апиксабан, ривароксабан, дабигатрана этексилат; происходит постепенное расширение показаний для их применения. На сегодняшний день ПОАК являются препаратами выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) [4]. Фиксированная дозировка, низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными препаратами и продуктами питания, отсутствие необходимости регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО) являются известными преимуществами применения ПОАК в клинической практике.

Однако существуют клинические ситуации, когда прием варфарина является безальтернативным, например, при механических протезах клапанов сердца, тромбах в левом желудочке [5]. Кроме того, зачастую при выборе препаратов к назначению существенную роль играют экономические факторы, и тут варфарин имеет явное преимущество перед ПОАК. Главными недостатками применения варфарина остаются необходимость регулярного контроля МНО крови, тщательный подбор и коррекция дозы, узкий терапевтический диапазон (ТТР) целевых значений МНО в каждой конкретной клинической ситуации и необходимость нахождения в нем $\geq 70\%$ времени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В республике Татарстан на сегодняшний день работает 21 антикоагулянтный кабинет, в которых происходит дозирование и контроль МНО у пациентов, принимающих варфарин.

Проведен анализ базы данных всех антикоагулянтных кабинетов, работающих с использованием системы Портавита, программное обеспечение которой функционирует на оригинальной платформе и хранится в защищенной среде. У всех пациентов при первичном посещении антикоагулянтного кабинета было получено добровольное информированное согласие на использование предоставляемых данных для научных исследований. Всего были оценены данные 2430 пациентов.

Структура пациентов по причине назначения им варфарина представлена на рис. 1. Причина «другие заболевания» включает назначение варфарина при тромбозе левого желудочка, антифосфолипидном синдроме.

Клиническое состояние пациентов и их приверженность к терапии варфарином оценивались путем опроса.

Статистическая обработка собранных данных проводилась с помощью расчетно-вычислительной программы Statistica v.10.0. Описание количественных показателей, имевших нормальное распределение, представляется в виде $M \pm \sigma$, где M – средние арифметические величины, σ – стандартные отклонения. Количественные показатели, чье распределение отличается от нормального, описываются с использованием значения медианы (Me) и нижнего и верхнего

квартилей (Q1–Q3). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U-критерию Манна–Уитни для распределения, отличающегося от нормального. Результаты считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из анализа данных антикоагулянтных кабинетов республики Татарстан, мы выделили 2 большие подгруппы пациентов, которые и будем рассматривать: пациенты, получающие варфарин для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП и пациенты с искусственными клапанами сердца (55,6 и 34,2% пациентов соответственно от общего числа всех пациентов антикоагулянтных кабинетов республики).

В подгруппу пациентов с неклапанной ФП вошли 1352 пациента, из них 54% были женщины. Средний возраст пациентов в подгруппе составил $70,2 \pm 8,8$ года.

Из этой подгруппы 1073 пациента перестали принимать варфарин, при этом из-под наблюдения были потеряны 836 пациентов (61,8% от всех пациентов, кому был назначен варфарин по поводу неклапанной ФП). Из оставшихся 237 человек: 21 (1,9%) пациент умер, 131 (12,2%) пациент был переведен на ПОАК, 85 (7,9%) пациентов перестали принимать варфарин по тем или иным причинам. При проведении опроса выявлены следующие причины, по которым пациенты переставали принимать варфарин:

- отсутствие финансовых возможностей для покупки лекарственного средства (1 пациент);
- трудности контроля и удержания МНО в целевом диапазоне (5 пациентов: 3 пациента переведены врачом на ПОАК, 2 пациента самостоятельно отменили варфарин без консультации с врачом и замены лекарственного препарата);
- геморрагические осложнения при приеме варфарина возникли у 16 пациентов, из них 2 пациента перенесли геморрагический инсульт; в 43,7% время нахождения МНО в TTR составило $<70\%$. При этом 11 пациентов переведены врачом на ПОАК, 5 пациентов – прекратили прием варфарина без предварительного согласования с врачом.

Из всех пациентов с неклапанной ФП, кому был назначен варфарин, продолжают его прием только 279 (20,6%) человек. При этом регулярно контролируют МНО 193 (69,2%) пациента; МНО находится в рамках $TTR \geq 70\%$ только у 32,1%. По результатам опроса пациентов выявлено, что 86 человек принимают варфарин, но не контролируют МНО. Основные причины этого следующие:

- страх посещения поликлиник и антикоагулянтных кабинетов в связи с эпидемиологической обстановкой ($n=7$);
- наличие больших очередей или неудобное месторасположение антикоагулянтного кабинета ($n=5$);
- маломобильные пациенты ($n=7$);
- смена места жительства и отсутствие возможности контроля МНО поблизости ($n=8$);
- не были информированы о необходимости контроля МНО или не понимали возможные последствия отсутствия регулярного контроля МНО ($n=59$; 68,6%).

77,9% пациентов, продолжающих принимать варфарин для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП и не контролирующих при этом МНО, планируют возобновить регулярный контроль МНО после проведенной профилактической беседы с врачом в процессе опроса.

В подгруппу пациентов с искусственными клапанами сердца включили 831 пациент, из них 45,4% женщины. Средний возраст пациентов в подгруппе составил $64,3 \pm 11,6$ года. В подгруппу входили пациенты как с механическими, так и с биологическими протезами клапанов сердца.

В данной подгруппе 269 пациентов продолжают принимать варфарин, из них 224 (83,3%) пациента контролируют МНО. Однако только у 66 пациентов МНО находится в интервале $TTR \geq 70\%$. Наиболее частыми причинами, по которым пациенты этой подгруппы не контролируют МНО, являются:

- страх посещать общественные места и медицинские учреждения в связи с эпидемиологической обстановкой (13% пациентов);
- неудобное месторасположение антикоагулянтного кабинета или время его работы (9% пациентов);
- трудности передвижения, которые испытывают маломобильные пациенты (11% пациентов);
- отсутствие информации о необходимости контроля МНО или о возможных последствиях отсутствия регулярного контроля МНО (67% пациентов).

После проведенной профилактической беседы в рамках опроса пациентов с расставлением акцентов на необходимости регулярного контроля МНО, коррекции дозы варфарина, согласно полученным значениям, и поддержания уровня МНО в целевом диапазоне, 77,7% пациентов, самовольно прекративших контроль МНО, настроены на его возобновление и регулярное посещение антикоагулянтных кабинетов.

По результатам анализа данных получено, что 477 (57,4%) пациентов из подгруппы пациентов с искусственными клапанами сердца не наблюдаются в антикоагулянтных кабинетах и связь с ними установить не удалось, таким образом они были потеряны из-под наблюдения. Среди оставшихся пациентов: 9 человек умерли, 72 пациентам варфарин изначально был назначен врачом на определенный короткий срок с последующей отменой препарата, 4 пациента самостоятельно отменили варфарин без предварительной консультации с врачом.



Рис. 1. Причины назначения варфарина пациентам антикоагулянтных кабинетов

Fig. 1. Reasons for prescribing warfarin to anticoagulant patients

Анализ полученных данных показал, что одной из основных причин прекращения контроля МНО пациентами, принимающими варфарин, стало отсутствие должной информированности пациентов о необходимости и возможных последствиях отсутствия регулярного амбулаторного контроля МНО (рис. 2).

По данным регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА ФП, показатель МНО при назначении варфарина контролировался у 74–96% пациентов с ФП, однако целевые значения МНО были достигнуты лишь в 26–39% случаев [6]. При этом показатель МНО контролировался и достигал целевых значений на госпитальном этапе чаще, чем в амбулаторных регистрах [6].

В то же время, несмотря на длительный подбор доз варфарина при выписке из стационара, целевой уровень МНО не достигался у 45,8% пациентов, что возможно свидетельствует о несоблюдении рекомендованного алгоритма по подбору дозы антикоагулянта [7].

Также показано, что у пациентов с ФП имеется высокий относительный риск развития жизнеугрожающих и летальных осложнений антикоагулянтной терапии варфарином при недостаточной приверженности медицинскому сопровождению (относительный риск [ОР] – 8,0; 95% доверительный интервал [ДИ] – 1,728–37,027; $p < 0,05$) и лекарственной терапии (ОР – 7,0; ДИ – 1,493–32,819; $p < 0,05$) [8, 9].

Имеются исследования, в которых оценивалось влияние обучающих программ для пациентов на их приверженность терапии антикоагулянтами. Количество пациентов, достигших целевого значения МНО, среди тех, кто прошел обучение, было значимо больше в сравнении с контрольной группой – 33,3% против 18,1% ($p < 0,027$), и среди прошедших обучение оказалось достоверно меньше лиц, не контролировавших МНО, – 9,1% против 28,7% ($p < 0,001$) [10].

Основываясь на проанализированных нами данных, 67,6–79,4% всех пациентов с неклапанной ФП и протезированными клапанами сердца, которым назначался варфарин, прекращали его прием после выписки из стационара. При этом 69,2–83,3% пациентов, продолжавших прием варфарина на амбулаторном этапе, контролировали МНО. Однако только у 29,5–32,1% пациентов МНО находилось в пределах $TTR \geq 70\%$.

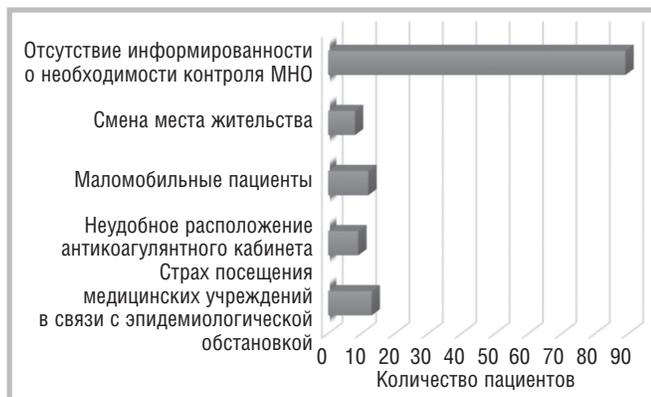


Рис. 2. Основные причины прекращения амбулаторного контроля МНО пациентами, принимающими варфарин
Fig. 2. The main reasons for stopping outpatient INR monitoring by patients taking warfarin

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приверженность к терапии и контроль МНО у пациентов, принимающих варфарин, остается одной из важных проблем в реальной клинической практике, особенно на амбулаторном этапе ведения пациентов.

Полученные результаты показали, что 74,9% пациентов с неклапанной ФП и протезированными клапанами сердца, которым назначался варфарин, прекращали его прием после выписки из стационара. Получавшие варфарин в амбулаторных условиях пациенты контролировали МНО не более чем в 83,3% случаев.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Amitava Dasgupta, Amer Wahed. Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control. A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice. Elsevier, UK, 2014. DOI: 10.1016/C2012-0-06507-6
2. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2004; 126 (3 Suppl): 204–33. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.204S
3. Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. Под ред. И.Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 272 с. [Gritsenko T.A., Kosyakova Yu.A., Davydkin I.L. et al. *Bolezni krovi v ambulatornoj praktike*. Pod red. I.L. Davydkina. M.: GEOTAR-Media, 2020; 272 p. (in Russ.).]
4. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26 (7): 4594 [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (7): 4594 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
5. Филимонова А.С. Препарат выбора у пациентов с тромбозом левого желудочка: варфарин или ПОАК. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2021; 8-2 (76): 29–32 [Filimonova A.S. Drug of choice for patients with left ventricular thrombosis: warfarine or POAC. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. 2021; 8-2 (76): 29–32 (in Russ.).]
6. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С. и др. Контроль показателя международного нормализованного отношения на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; 14 (1): 40–6 [Loukianov M.M., Martsevich S.Y., Yakushin S.S. et al. The Control of International Normalised Ratio in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin in Outpatient and Hospital Settings: Data from RECVASA Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14 (1): 40–6 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-40-46
7. Уколова Е.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Проблемы антикоагулянтной терапии варфарином в клинической практике. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2019; 22 (3): 116–20 [Ukolova E.A., Somova M.N., Batischeva G.A. Features of anticoagulant therapy with warfarin in real clinical practice. *Applied and IT Research in Medicine*. 2019; 22 (3): 116–20 (in Russ.).]
8. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 2: 64–9 [Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Contribution of anticoagulant therapy adherence to the risk of complications of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 2: 64–9 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-64-69
9. Дедов Д., Мукайлов Н., Евтюхин И. Качество жизни и прогноз у больных АГ и ИБС с фибрилляцией предсердий. *Врач*. 2013; 7: 72–4 [Dedov D., Mukailov N., Evtyukhin I. Quality of life and prognosis in patients with arterial hypertension and coronary heart disease with atrial fibrillation. *Vrach*. 2013; 7: 72–4 (in Russ.).]
10. Джишамбаев Э.Д., Хакимова С.И., Аманалиева Н.О. и др. Роль обучающих программ по антикоагулянтной терапии в повышении приверженности к лечению варфарином пациентов с мерцательной аритмией. *Вестник КРСУ*. 2019; 19 (9): 14–9 [Dzhishambaev E.D., Khakimova S.I., Amanaliev N.O. et al. The role of educational programs on anticoagulant therapy in improving the addition to treatment by warfarin of patients with atrial fibrillation. *Herald of KRSU*. 2019; 19 (9): 14–9 (in Russ.).]

REASONS FOR LOW ADHERENCE TO ANTICOAGULANT THERAPY WITH WARFARIN

A. Sabirzyanova¹, Candidate of Medical Sciences; **Professor A. Galyavich¹**, MD; **R. Khairullin²**, MD; **L. Baleeva¹**, Candidate of Medical Sciences; Associate Professor **Z. Galeeva¹**, Candidate of Medical Sciences; **A. Galimzyanov²**, Candidate of Medical Sciences; **D. Safin²**; **M. Sluiter³**; **S. Akimova³**

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia

²Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan

³ООО "PortavitaHealth", Kazan

Objective. To assess patients' adherence to therapy with warfarin, to identify main reasons for its discontinuation or lack of timely the international normalized ratio (INR) monitoring.

Material and methods. The database of anticoagulant rooms controlling the intake of warfarin was analyzed. Adherence to warfarin therapy was assessed by interviewing patients. The data were statistically processed using the computational program Statistica v10.0.

Results. Only 20.6% of the patients who were prescribed warfarin to prevent thromboembolic events in the presence of non-valvular atrial fibrillation (AF) continue to take it. Of them, 69.2% regularly monitored INR. In the subgroup using warfarin after artificial heart valves had been installed; 32.4% of the patients continued its outpatient use; in 24.5% of them had an INR within the therapeutic range of $\geq 70\%$. There were main reasons for the termination of INR control: the fear of visiting polyclinics and anticoagulant rooms due to the epidemiological situation in 2021-2022; the presence of queues in the polyclinics; residence change and the inability to control INR within walking distance; movement difficulties experienced by patients with limited mobility; most patients stopped INR control because they were not properly informed about its necessity and the possible consequences of uncontrolled intake of warfarin.

Conclusion. Among the patients with non-valvular AF and prosthetic heart valves who were prescribed warfarin, 74.9% stopped taking it after discharging from the hospital. The patients receiving warfarin in an outpatient setting controlled INR in $\leq 83.3\%$ of cases.

Key words: warfarin, anticoagulant therapy adherence, atrial fibrillation, artificial heart valves, international normalized ratio.

For citation: Sabirzyanova A., Galyavich A., Khairullin R. et al. Reasons for low adherence to anticoagulant therapy with warfarin. *Vrach.* 2023; 34 (9): 22–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-09-04>

Об авторах/About the authors: Sabirzyanova A.A. ORCID: 0000-0002-2130-0593; Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197; Khairullin R.N. ORCID: 0000-0003-0788-4024; Baleeva L.V. ORCID: 0000-0002-7974-5894; Galeeva Z.M. ORCID: 0000-0002-9580-3695; Galimzyanov A.F. ORCID: 0000-0003-1578-7814; Safin D.D. ORCID: 0000-0003-4412-9247; Sluiter M. ORCID: 0000-0002-6063-0181; Akimova S.V. ORCID: 0000-0001-6505-1149

<https://doi.org/10.29296/25877305-2023-09-05>

Изменение когнитивных способностей после общей анестезии

А.М. Морозов, кандидат медицинских наук,
Т.В. Сороковикова, кандидат медицинских наук,
А.Р. Алутин,
В.В. Роговенко,
И.А. Абрамов,
Е.Н. Бочарова

Тверской государственный медицинский университет
Минздрава России
E-mail: ammorozov@gmail.com

Проведен анализ актуальной отечественной и зарубежной литературы по проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД). Согласно статистическим данным, после операции под общей анестезией примерно у 50% больных возникает та или иная степень когнитивной дисфункции. На данный момент существуют эффективные методы профилактики и лечения ПОКД. При этом необходимо отметить, что в клинической практике в первую очередь следует учитывать вид оперативного вмешательства, поскольку в отдельных случаях подбор оптимального вида анестезии играет более важную роль в профилактике ПОКД в сравнении с остальными методами.

Ключевые слова: когнитивные способности, когнитивная дисфункция, общая анестезия, оперативное вмешательство.

Для цитирования: Морозов А.М., Сороковикова Т.В., Алутин А.Р. и др. Изменение когнитивных способностей после общей анестезии. *Врач.* 2023; 34 (9): 25–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-09-05>

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) проявляется в виде изменения состояния сознания, нарушения цикла «сон—бодрствование», психомоторного возбуждения, нарушения внимания и других когнитивных функций (память, речь, ориентация во времени и пространстве) [1, 2]. Хирургические вмешательства с применением общей анестезии вызывают серьезные изменения в работе всего организма как во время операции, так и в послеоперационный период. По статистике, 10–25% взрослых и 40% пожилых пациентов после общей анестезии страдают от когнитивных нарушений (КН) на момент выписки из больницы [2, 3]. Проблема синдрома послеоперационных КН как проявление повреждения ЦНС в условиях общей анестезии является одной из наиболее актуальных в анестезиологии в последние десятилетия, так как отражается на социальном статусе, бытовой дезадаптацией, ограничением или потерей профессиональной деятельности, что тяжелым бременем ложится на семью и общество в целом [4]. Таким образом, изучение данной проблемы поможет в выявлении пациентов, входящих в группу риска, формировании комплекса мер, направленных на предотвращение нарушений и выработке эффективных способов лечения. Также выявле-