

////////////////////////////////////

## **ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ НА ФОНЕ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**Иванова Э.С., Кузакбирдиева О.Х., Олейникова А.В.,  
Белокрылова Л.В., Пушников А.А.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Тюменский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Тюмень, Россия

**Контактная информация:**  
Иванова Элина Сергеевна,  
ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»  
Минздрава России,  
ул. Одесская, д. 54, Тюмень, Россия,  
625023.  
E-mail: elinaa13@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 20.05.2016  
и принята к печати 01.06.2016.*

////////////////////////////////////

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, факторы риска, шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, антикоагулянтная терапия

*Для цитирования: Иванова Э.С., Кузакбирдиева О.Х., Олейникова А.В., Белокрылова Л.В., Пушников А.А. Проблемы приверженности к антикоагулянтной терапии у больных, перенесших ишемический инсульт на фоне неклапанной фибрилляции предсердий. Трансляционная медицина. 2016; 3 (3): 73–78.*

////////////////////////////////////

## PROBLEMS OF ADHERENCE TO ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE WITH THE BACKGROUND OF NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Ivanova E.S., Kuzakbirdieva O.Kh., Oleynikova A.V.,  
Belokrylova L.V., Pushnikov A.A.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author:

Elina S. Ivanova,  
Tyumen State Medical University,  
54 Odesskaya str., Tyumen, Russia 625023.  
E-mail: elinaa13@gmail.com

Received 20 May 2016; accepted 01 June  
2016.



**Key words:** atrial fibrillation, ischemic stroke, risk factors, CHA2DS2-VASc score, anticoagulant therapy

*For citation: Ivanova E.S., Kuzakbirdieva O.Kh., Oleynikova A.V., Belokrylova L.V., Pushnikov A.A. Problems of adherence to anticoagulant therapy in patients with ischemic stroke with the background of non-valvular atrial fibrillation. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (3): 73–78.*

### Актуальность темы

По данным анализа, опубликованного в 2014 г., фибрилляция предсердий (ФП) диагностирована у 33,5 млн человек (20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин), и распространенность ФП неуклонно растет как среди мужчин, так и среди женщин [6]. ФП приводит к увеличению риска смерти в 2 раза, риска госпитализации в 2–3 раза, риска инсульта приблизительно в 5 раз. Инсульт, ассоциированный с ФП, обычно является более тяжелым, чем ишемический инсульт (ИИ) в результате других причин [3, 6]. Такие инсульты развиваются часто и имеют тяжелые последствия (70–80 % больных умирают или у них развивается инвалидность), поэтому профилактика инсульта, связанного с ФП, остается одной из важных проблем здравоохранения всех стран мира [9].

В большинстве случаев неблагоприятные исходы можно предупредить с помощью антикоагулянтной терапии, которая приводит к снижению риска развития инсульта и смерти на 64 и 25 % соответственно [10].

Прием антагонистов витамина К снижал относительный риск ишемического инсульта на 67 %. Этот эффект был сопоставимым при проведении первичной и вторичной профилактики инсульта,

а также в отношении инвалидизирующего и неинвалидизирующего инсультов [3, 5].

Если пациенты отказываются принимать любые пероральные антикоагулянты, следует рассмотреть использование антиагрегантов: сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг с клопидогрелом в дозе 75 мг ежедневно (при низком риске кровотечения) или, что менее эффективно, монотерапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–325 мг ежедневно. [3]

Несмотря на многолетний практический опыт применения варфарина и существующие алгоритмы терапии, при наличии абсолютных показаний варфарин получает не более половины пациентов. Это связано с опасением врачей, что даже при соблюдении требуемых рекомендаций существует вероятность развития передозировки варфарина, что может привести к кровотечению [1].

Недостатки приема варфарина ограничивают его применение в клинической практике [7, 8, 11]. Для преодоления сложностей в приеме варфарина созданы новые пероральные антикоагулянты; их применение для профилактики тромбэмболических осложнений при ФП не менее эффективно по сравнению с варфарином [2, 12, 13].

**Цели исследования:**

1. Оценка информированности врачей первичного звена о необходимости проведения антитромботической терапии при ФП;
2. Изучение факторов риска, оценка антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне неклапанной ФП;
3. Анализ лечения на амбулаторном этапе до и после развития инсульта.

**Материалы и методы исследования**

Исследование состояло из 3 этапов:

1 этап — анкетирование 30 врачей для определения их информированности в назначении антитромботической терапии с использованием разработанной нами анкеты.

2 этап — анализ историй болезни пациентов с ИИ на фоне ФП. Был проведен анализ 526 историй болезни пациентов неврологического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» г. Тюмень за 2014 г. Из общего числа были выбраны пациенты, перенесшие ИИ на фоне ФП, что составило 15,2 % от общего числа (80 случаев).

Анализировались следующие параметры: возраст, пол, тип ФП, факторы риска тромбоэмболических осложнений, тяжесть инсульта, результаты

лабораторно-инструментальных методов обследования, лечение в стационаре, рекомендации по назначению антикоагулянтов, антиагрегантов и контролю международного нормализованного отношения (МНО).

На 3 этапе методом случайной выборки было отобрано и проанализировано 28 амбулаторных карт пациентов, наблюдавшихся на 1 этапе исследования. Оценивалась адекватность диспансерного наблюдения после ОНМК и при наличии ФП в соответствии с Методическими рекомендациями по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития [4]; также было проведено анкетирование лечащих врачей этих пациентов по вопросам назначения оральных антикоагулянтов при ФП.

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS с использованием методов описательной статистики, был также проведен однофакторный анализ с использованием критерия ANOVA.

**Результаты исследования**

На 1-м этапе было проанкетировано 30 врачей первичного звена здравоохранения с использованием разработанной нами анкеты, включавшей вопросы о факторах риска тромбоэмболий при ФП,

**Рисунок 1. Необходимость антикоагулянтной терапии по результатам анкетирования**

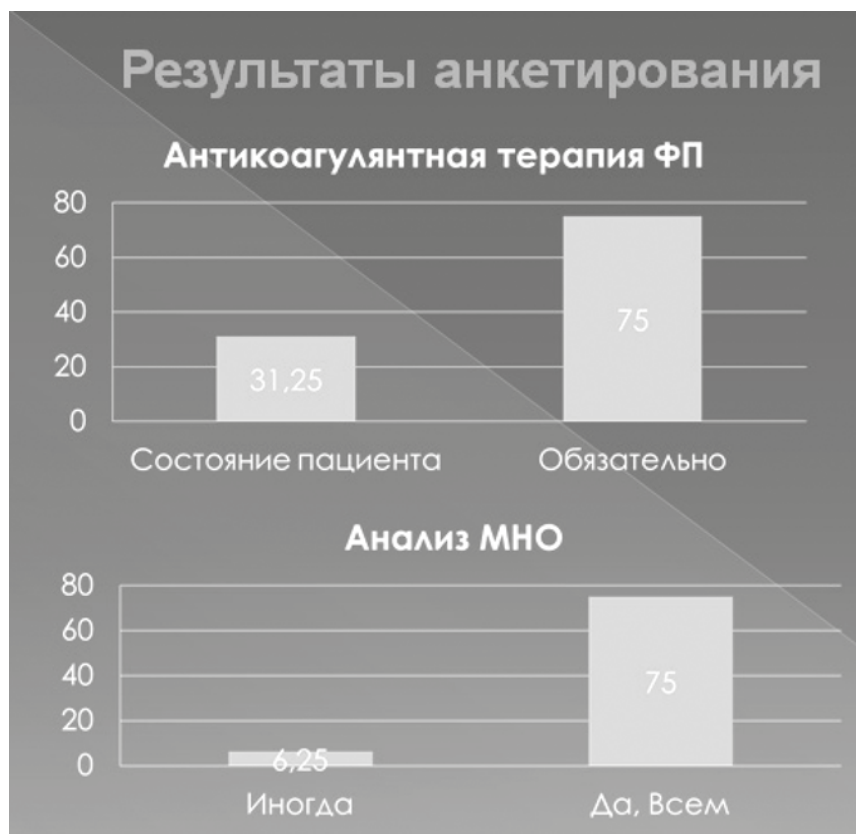


Рисунок 2. Индекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в группах мужчин и женщин



о выборе препаратов для профилактики осложнений при ФП, о необходимости контроля МНО.

По результатам анкетирования врачей установлено, что международные рекомендации среди 93,75 % опрошенных являются «инструментом» в выборе лечения пациента с фибрилляцией предсердий.

Информирование пациента с фибрилляцией предсердий об угрозе развития инсульта проводится в 50 % случаях. Что до информирования пациента по ситуации, 37,5 % и 12,5 % врачей не информируют пациента о риске развития инсульта.

Многие врачи (87,5 %) считают, что высокий риск развития ИИ при ФП можно определить по сумме баллов в шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>; 31% специалистов оценивают риск по результатам МНО и 19 % — по уровню артериального давления (АД).

Также врачам был задан вопрос, является ли обязательным использование антикоагулянтной терапии в лечении пациентов с ФП. В 75 % случаях врачи ответили «обязательно», в 31,25 % — «зависит от соматического состояния пациента» (рис. 1). 81,25% врачей выбирают препарат в зависимости от современных рекомендаций, 37,5 % — в зависимости от стоимости препарата.

Освещался вопрос о назначении анализа МНО пациентам с антикоагулянтной терапией, в результате 75 % опрошенных назначают всегда и только 6,25 % не назначают, остальные назначают по необходимости.

На 2-м этапе было проанализировано 80 историй болезни пациентов, перенесших ИИ на фоне ФП. Средний возраст обследованных больных составил

74,7 ± 8,9 лет. При сравнении групп мужчин и женщин, было установлено, что среди мужчин преобладали пациенты в возрасте от 65–74 лет, что составило 15 % от общего числа пациентов. Женщины в возрасте старше 75 составили 42,5 % случаев.

В целом, среди больных с ФП, перенесших ИИ, преобладали пациенты в возрасте старше 65 лет (87,5 %), женского пола (65 %), с постоянной формой ФП (70 %). Постоянная форма ФП встречалась одинаково часто как среди мужчин, так и женщин.

Наиболее часто встречающимися факторами риска у больных с ФП, перенесших ИИ, как среди мужчин, так и женщин, были: сердечная недостаточность (91,25 %), артериальная гипертензия (95 %), сосудистые заболевания — инфаркт миокарда или атеросклеротические бляшки аорты (88,75 %).

При расчете индекса CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc сумма баллов у всех пациентов оказалась выше 3. У большинства индекс равнялся 7 и 8 баллам, а у 7 человек (женщины) индекс имел максимальное значение. Среднее значение индекса — 7,14 ± 1,19 баллов. Средняя сумма баллов у мужчин (6,3 ± 2,1 баллов) была достоверно ниже, чем у женщин (8,1 ± 2,5, баллов), p < 0,05 (рис. 2).

В стационаре всем больным, перенесшим ИИ на фоне ФП, были проведены все необходимые лабораторно-инструментальные исследования.

При клинической оценке неврологического статуса больных с ФП, перенесших ИИ, установлено, что в 77 % случаев инсульты относились к категории тяжелых. Наиболее частыми проявлениями ИИ были гемипарез, сенсорно-моторная афазия, дизартрия.

При оценке лечения на догоспитальном этапе оказалось, что ни один пациент не получал антикоагулянтной терапии, несмотря на то, что по данным анкетирования большинство врачей считают терапию необходимой. Мы оценили антикоагулянтную терапию на стационарном этапе у данных пациентов. Препаратом выбора оказался фраксипарин, он назначался в 50 % случаев (40). Гепарин принимали 17 % пациентов, варфарин — 7,5 % (6). 20 человек получали только антиагрегантную терапию. Все пациенты были выписаны с улучшением состояния.

При выписке контроль МНО рекомендован в 10 % случаев, а переход на варфарин под контролем МНО был в рекомендациях у 3 пациентов (3,75 %).

На 3-м этапе проводился анализ диспансерного наблюдения больных после перенесенного ИИ на фоне ФП. Методом случайной выборки была отобрана 41 амбулаторная карта. Через 1,5 года после стационарного лечения 6 случаев ИИ, развившихся на фоне ФП, закончились летальным исходом, 7 пациентов меняли место жительства. По 28 картам оценивалась адекватность диспансерного наблюдения после ИИ и при наличии ФП в соответствии с Методическими рекомендациями по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития [4].

По результатам анализа было выявлено, что профилактические посещения регулярны, а наиболее значимые этапы обследования выполняются не в полном объеме (расчет ИМТ и окружности талии проводился в 7 % случаев, аускультация сонных, подключичных и бедренных артерий не выполнялась, оценка пульсации периферических артерий имела место у 3,5 % обследуемых, УЗИ сонных артерий выполнялось в 7 % случаев).

При оценке амбулаторного лечения установлено, что все пациенты получали адекватную гипотензивную, антиаритмическую, антиагрегантную терапию. Антикоагулянты (варфарин) назначались под контролем МНО лишь в 3 случаях.

Нами проводилось анкетирование 20 лечащих врачей, наблюдающих этих больных после ИИ амбулаторно. Анкетирование врачей выявило следующие проблемы в назначении оральных антикоагулянтов:

1. отсутствие комплаентности пациентов в приеме оральных антикоагулянтов (варфарин);
2. сложность с подбором дозы и необходимость регулярного контроля МНО;
3. страх перед геморрагическими осложнениями;

4. высокая стоимость современных оральных антикоагулянтов, не требующих контроля МНО (ривароксабан, дабигатран).

### Обсуждение

О результатах исследования проинформированы зав. неврологическими отделениями ОКБ № 2, директор нейрососудистого центра, клинический фармаколог, зав. терапевтическими отделениями поликлиники № 2.

Результаты работы учтены при пересмотре алгоритмов ведения пациентов с ИИ на фоне ФП на стационарном этапе и при выписке.

### Выводы

Все пациенты, перенесшие ИИ на фоне ФП имели высокий и очень высокий риск развития инсульта и системных тромбоэмболий (индекс  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ ) и имели прямые показания для назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения.

Часто встречающиеся факторы риска инсульта и тромбоэмболических осложнений: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и атеросклеротическое поражение сосудов.

ИИ на фоне ФП в 77 % случаев протекал с тяжелой неврологической симптоматикой: по результатам неврологического статуса у пациентов чаще всего наблюдались гемипарез, сенсомоторная афазия, дизартрия.

Результаты работы показывают неадекватную частоту назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе и в рекомендациях при выписке из стационара.

Анкетирование врачей демонстрирует высокий уровень информированности о необходимости антикоагулянтной терапии при ФП, при низкой приверженности в выполнении Национальных рекомендаций.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Kropacheva ES. «Varfagen». 2014. In Russian. [Кропачева Е.С. «Варфеген». Selection of individual doses of warfarin: a summary of the findings of the Russian research. Подбор индивидуальной дозы варфарина: краткие выводы российского исследования. 2014].
2. Gilyarevsky S. R. The Ratio of the Pharmacological and Clinical Effects of Oral Anticoagulants as the Criterion of Choosing the Optimal Drug for Long-Term Pre-

vention of Thromboembolic Complications. *Kardiologia = Cardiology*. 2014; 12: 63-71. In Russian. [Гиляревский С.Р. Соотношение фармакологических и клинических эффектов перорального антикоагулянта как критерий выбора оптимального препарата для длительной профилактики тромбоземболических осложнений. *Кардиология*. 2014; 12: 63-71].

3. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RCS, RSSA, and ACVS. Ed. 2. 2012. In Russian. [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, выпуск 2, 2012 год].

4. Dispensary observation of patients with chronic non-infectious diseases and patients with a high risk of its development. Methodical recommendations. Eds. Boytsov SA and Chuchalin AG. M.: 2014. p. 112. In Russian. [Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014. с. 112].

5. Albers GW, Sherman DG, Gress DR, Paulseth JE, Petersen P. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann Neurol*. 1991;30(4):511-518.

6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847.

7. DeWilde S, Carey IM, Emmas C, Richards N, Cook DG. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart*. 2006;92(8):1064-1070.

8. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, Singer DE. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2004; 164(1): 55-60.

9. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, Silver FL, Kapral MK. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009; 40(1): 235-240.

10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.

11. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001; 86(3):284-288.

12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10):883-891.

13. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatgi S, Mendell J, Kastrissios H, Jin J, Kunitada S. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010; 104(3):633-41.

#### Информация об авторах:

Иванова Элина Сергеевна — студентка, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»;

Кузакбирдиева Оксана Хамитовна — студентка, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»;

Олейникова Алёна Витальевна — студентка, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»;

Белокрылова Людмила Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»;

Пушников Александр Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ».

#### Author information

Elina S. Ivanova, Student, Department of hospital therapy with the course of endocrinology, Tyumen State Medical University;

Oksana Kh. Kuzakbirdieva, Student, Department of hospital therapy with the course of endocrinology, Tyumen State Medical University;

Alena V. Oleynikova, Student, Department of hospital therapy with the course of endocrinology, Tyumen State Medical University;

Lyudmila V. Belokrylova, PhD, Associate Professor, Tyumen State Medical University;

Alexander A. Lushnikov, PhD, Associate Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia.