

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.126.42-089-06:616.131-005.6

3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.53.59

**АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ И ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА
МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ
В АСПЕКТЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ**

*Маргарита Михайловна Маркова, Ольга Сергеевна Полунина,
Дмитрий Георгиевич Тарасов, Екатерина Андреевна Полунина
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: проанализировать частоту и сроки развития гипokoагуляционных и тромбoэмболических осложнений в зависимости от приверженности пациентов к лечению после протезирования митрального клапана механическими протезами через 6, 12 и 60 месяцев. **Материалы и методы.** Обследовано 260 пациентов, прооперированных по поводу протезирования митрального клапана механическими двустворчатыми протезами. Для оценки комплаентности использовался тест Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4). **Результаты исследования.** У пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами частота развития тромбoэмболических и гипokoагуляционных осложнений была выше у некомплаентных пациентов на всех этапах исследования. Статистически значимые различия в частоте развития тромбoэмболических осложнений были выявлены на этапе 6 месяцев, гипokoагуляционных – на этапе 60 месяцев наблюдения. При этом шансы развития тромбoэмболических осложнений на этапе 6 месяцев наблюдения у комплаентных пациентов были в 3,4 раза ниже по сравнению с некомплаентными пациентами. А шансы развития гипokoагуляционных осложнений на этапе 60 месяцев наблюдения уменьшались в 1,2 раза у комплаентных пациентов. **Заключение.** Таким образом, одним из направлений для уменьшения риска развития тромбoэмболических и гипokoагуляционных осложнений у пациентов после протезирования митрального клапана механическими протезами является повышение комплаентности пациентов.

Ключевые слова: протезирование митрального клапана, механические протезы, приверженность к лечению, тромбoэмболические осложнения, гипokoагуляционные осложнения

Для цитирования: Маркова М. М., Полунина О. С., Тарасов Д. Г., Полунина Е. А. Анализ частоты тромбoэмболических и гипokoагуляционных осложнений после протезирования митрального клапана механическими протезами в аспекте приверженности пациентов к лечению // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 53–59.

**ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF THROMBOEMBOLIC AND HYPOCOAGULATION
COMPLICATIONS AFTER MITRAL VALVE REPLACEMENT WITH MECHANICAL
PROSTHESES IN TERMS OF PATIENT ADHERENCE TO TREATMENT**

Margarita M. Markova, Ol'ga S. Polunina,
Dmitriy G. Tarasov, Ekaterina A. Polunina
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The aim of the study. To analyze the frequency and timing of the development of hypocoagulation and thromboembolic complications, depending on the adherence of patients to treatment after mitral valve replacement with mechanical prostheses after 6, 12 and 60 months. **Materials and methods.** We examined 260 patients operated on for mitral valve replacement with mechanical bivalve prostheses. To assess compliance, the Morisky-Green test (4-item Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-4) was used. **Research results.** In patients after mitral valve replacement with mechanical prostheses, the incidence of thromboembolic and hypocoagulation complications was higher in non-compliant patients at all stages of the study. Statistically significant differences in the incidence of thromboembolic complications were revealed at the 6-month follow-up stage, in the incidence of hypocoagulation complications at the 60-month follow-up stage. At the same time, the chances of developing thromboembolic complications at the stage of 6 months of follow-up in compliant patients were 3.4 times lower compared to non-compliant patients. And the chances of developing hypocoagulable complications at the stage of 60 months of observation decreased by 1.2 times in compliant patients. **Conclusion.** Thus, one of the ways to reduce the risk of thromboembolic and hypocoagulant complications in patients after MV prosthetics with mechanical prostheses is to increase patient compliance.

Keywords: mitral valve replacement, mechanical prostheses, adherence to treatment, thromboembolic complications, hypocoagulation complications

For citation: Markova M. M., Polunina O. S., Tarasov D. G., Polunina E. A. Analysis of the frequency of thromboembolic and hypocoagulation complications after mitral valve replacement with mechanical prostheses in terms of patient adherence to treatment. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (1): 53–59. (In Russ.).

Введение. Приверженность лечению (или комплаентность) оказывает значительное влияние на процесс выздоровления пациента и на исход лечения [1, 2, 3]. Комплаентность проявляется в порядке выполнения врачебных назначений – в приеме препаратов, сдаче анализов, повторном посещении специалиста и др. [4, 5].

После механического протезирования митрального клапана в целях предотвращения развития тромбоемболических осложнений препаратом выбора является варфарин – антикоагулянт непрямого действия [6, 7, 8, 9]. По данным исследований оценка комплаентности становится особенно важной в случае приема этого препарата [10]. Для безопасного ведения пациентов, получающих варфарин, необходимо безупречно соблюдать дозировку лекарственного средства и контролировать уровень международного нормализованного отношения [11, 12, 13, 14].

В современных исследованиях особое внимание уделено изучению различных инструментов для улучшения комплаенса, как на уровне пациента, так и на уровне медицинского персонала в управлении антикоагулянтной терапией варфарином [15, 16, 17]. Это необходимо не только для снижения частоты тромбоемболических осложнений, но и для предотвращения развития гипокоегуляционных осложнений [18, 19].

Цель: проанализировать частоту и сроки развития гипокоегуляционных и тромбоемболических осложнений в зависимости от приверженности пациентов к лечению после протезирования митрального клапана механическими протезами через 6, 12 и 60 месяцев.

Материалы и методы исследования. Проанализированы данные 260 пациентов, прооперированных по поводу протезирования митрального клапана механическими двустворчатыми протезами в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) в период 2012–2014 гг.

Этиологическими факторами поражения митрального клапана стали: хроническая ревматическая болезнь сердца у 207 (79,6 %) пациентов, миксоматозное поражение у 36 (13,9 %) больных и инфекционный эндокардит у 17 (6,5 %) обследованных.

За весь период исследования часть пациентов была цензурирована, часть умерла (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов на разных этапах исследования

Этап наблюдения	Количество обследуемых, абс.	Мужчины/женщины, абс. (%)	Возраст, лет	Выбыло на предыдущем этапе/всего, абс.	Умерло, абс.	Цензурировано, абс.
До операции	260	84 (32,3)/176 (67,7)	49,3 ± 8,7	–	–	–
6 месяцев	221	72 (32,6)/149 (67,4)	49,6 ± 8,5	39	10	29
12 месяцев	212	69 (32,5)/143 (67,5)	49,8 ± 8,6	9/48	9	0
60 месяцев	156	50 (32,1)/106 (67,9)	49,1 ± 8,7	56/104	18	38

Примечание: абс. – абсолютные значения

С помощью теста Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) оценивали комплаентность пациентов [20, 21]. В проведенном исследовании пациенты, набравшие 3 и более баллов (каждый отрицательный ответ оценивали в 1 балл) считались комплаентными / приверженными к терапии. Опрос пациентов проводили письменно путем анкетирования, по телефону и при осмотре в клинике.

Больным была назначена антикоагулянтная терапия варфарином. Дозу подбирали эмпирически. Уровень международного нормализованного отношения было рекомендовано поддерживать в границах 2,5–3,5 с ежемесячным контролем показателя свертываемости.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (от 3 июля 2020 г., протокол № 1).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Проверку на нормальность распределения количественных признаков осуществляли с использованием частотных гистограмм, критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При распределении, отличном от нормального, значения оценивали в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_1 – Q_3). Для сравнения данных в двух независимых группах с распределением, отличным от нормального, применяли критерий Манна-Уитни. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ) и проводили оценку связи – V Крамера. Различия показателей были статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. На первом этапе исследования была изучена частота летальных и нелетальных осложнений, а также частота развития тромбоемболических и гипокоагуляционных осложнений (кровотечений) в изучаемой выборке пациентов. Получены следующие данные: в отдаленном послеоперационном периоде у 70 (26,9 %) человек осложнений не наблюдалось, у 86 (33,1 %) пациентов зафиксированы нелетальные осложнения, у 28 (10,8 %) человек – летальные осложнения, связанные с изучаемой патологией. Среди нелетальных осложнений у 49 (18,8 %) больных отмечены тромбоемболические осложнения, у 37 (14,2 %) человек – гипокоагуляционные осложнения.

Среди тромбоемболических осложнений превалировало острое нарушение мозгового кровообращения, которое развивалось у 32 (65,3 %) пациентов; у 8 (16,3 %) человек зафиксирована транзиторная ишемическая атака; у 9 (18,4 %) больных произошел тромбоз протеза.

Среди нелетальных гипокоагуляционных осложнений наиболее часто регистрировали носовые (15 (40,5 %) человек), маточные (9 (24,3 %) пациентов) и урогенитальные (8 (21,6 %) больных) кровотечения. С меньшей частотой фиксировали иные локализации кровотечений – геморроидальные (2 (5,4 %) пациента), желудочно-кишечный тракт (1 (2,7 %) человек), гематомы (2 (5,4 %) пациента).

Время развития тромбоемболических осложнений составило 2 [1; 3,5] месяца, гипокоагуляционных осложнений – 22 [4; 37] месяца.

Для анализа частоты и сроков гипокоагуляционных и тромбоемболических осложнений в зависимости от приверженности пациентов к лечению, исходя из результатов теста Мориски-Грина, все обследуемые лица были разделены на две подгруппы – комплаентные и некомплаентные пациенты.

Среди всех обследованных было зарегистрировано: через 6 месяцев наблюдения 158 (71,5 %) комплаентных против 63 (28,5 %) некомплаентных пациентов; через 12 месяцев – 111 (52,4 %) комплаентных против 101 (47,6 %) некомплаентного пациента; через 60 месяцев – 68 (43,6 %) комплаентных против 88 (56,4 %) некомплаентных больных.

Тромбоемболические осложнения были зафиксированы через 6 месяцев наблюдения у 45 пациентов, из которых 6 человек были цензурированы, через 12 месяцев – у 2 больных, через 60 месяцев у 2 пациентов, один из которых был цензурирован. Таким образом, в общей сложности было проанализировано 42 случая тромбоемболических осложнений в зависимости от комплаентности пациентов за весь период наблюдения.

Через 6 месяцев наблюдения тромбоемболические осложнения развились у 20 (31,7 %) некомплаентных пациентов против 19 (12,0 %) комплаентных пациентов. Различия были статистически значимы ($p = 0,001$) (табл. 2).

Шансы развития тромбоемболических осложнений через 6 месяцев наблюдения при тщательном соблюдении врачебных рекомендаций были в 3,4 раза ниже по сравнению с некомплаентными пациентами (95 % ДИ 1,7–7,1). Между сопоставляемыми признаками была отмечена прямая связь средней силы ($V = 0,23$).

Анализ частоты тромбоемболических осложнений в зависимости от комплаентности пациентов за исследуемые периоды наблюдения

Отношение к комплаентности	Тромбоемболические осложнения, абс. (%)		p
	Отсутствие	Наличие	
Через 6 месяцев наблюдения, n = 221			
Некомплаентны, n = 63	43 (68,3)	20 (31,7)	0,001
Комплаентны, n = 158	139 (88,0)	19 (12,0)	
Через 12 месяцев наблюдения, n = 212			
Некомплаентны, n = 101	99 (98,0)	2 (2,0)	0,23
Комплаентны, n = 111	111 (85,7)	-	
Через 60 месяцев наблюдения, n = 156			
Некомплаентны, n = 88	87 (98,9)	1 (1,1)	1,0
Комплаентны, n = 68	68 (100)	-	

Примечание: абс. – абсолютные значения

Через 12 месяцев после операции тромбоемболические осложнения развились у 2 (2 %) пациентов. При этом статистически значимых различий в частоте развития тромбоемболических осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов ($p = 0,23$) выявить не удалось, однако представляется значимым тот факт, что тромбоемболические осложнения в 100 % случаев отмечали у некомплаентных пациентов.

Различия в частоте развития тромбоемболических осложнений за период наблюдения 13–60 месяцев после операции у комплаентных и некомплаентных пациентов были статистически незначимы ($p = 1,0$). Тромбоемболические осложнения за изучаемый период развились у 1 (1,1 %) пациента, который был некомплаентным.

Далее было проведено сравнение частоты гипокоагуляционных осложнений в послеоперационном периоде у комплаентных и некомплаентных пациентов. Подобные осложнения были зарегистрированы: через 6 месяцев наблюдения у 11 (4,2 %) пациентов (один из них умер, при этом причина летального исхода не была связана с протезированием митрального клапана, и 2 человека цензурировано), через 12 месяцев – у 4 (1,8 %) больных, через 60 месяцев – у 22 (10,38 %) пациентов, из которых 6 человек было цензурировано.

Таким образом, анализ частоты гипокоагуляционных осложнений был проведен в 28 случаях за 60 месяцев.

Статистически значимых различий при сравнении частоты развития гипокоагуляционных осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов через 6 месяцев наблюдения не было получено, хотя был отмечен более низкий процент их развития среди лиц, приверженных к лечению. Среди некомплаентных лиц в первые 6 месяцев после операции кровотечения развивались у 4 (6,3 %) пациентов, а среди комплаентных больных – у 4 (2,5 %).

Различия в частоте развития гипокоагуляционных осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов через 12 месяцев (как и через 6 месяцев наблюдения) не были статистически значимыми ($p = 0,34$).

Так, среди комплаентных больных кровотечения фиксировали у 1 (0,9 %) человека, а среди некомплаентных – у 3 (3,0 %) человек.

В то же время различия в частоте развития гипокоагуляционных осложнений у комплаентных и некомплаентных пациентов через 60 месяцев наблюдения были статистически значимы ($p < 0,001$). Так, среди некомплаентных больных подобные осложнения регистрировали у 16 (18,2 %) человек, в то время как у комплаентных лиц они не развивались (табл. 3). При оценке отношения шансов через 60 месяцев наблюдения установлено, что у комплаентных пациентов возможность развития гипокоагуляционных осложнений уменьшалась в 1,2 раза (95 % ДИ: 1,11-1,35). Между сопоставляемыми признаками отмечали обратную связь средней силы ($V = -0,3$).

**Анализ частоты гипокоагуляционных осложнений
в зависимости от комплаентности пациентов за исследуемые периоды наблюдения**

Отношение к комплаентности	Гипокоагуляционные осложнения, абс. (%)		p
	Отсутствие	Наличие	
Через 6 месяцев наблюдения, n = 221			
Некомплаентны, n = 63	59 (93,7)	4 (6,3)	0,22
Комплаентны, n = 158	154 (97,5)	4 (2,5)	
Через 12 месяцев наблюдения, n = 212			
Некомплаентны, n = 101	98 (97,0)	3 (3,0)	0,34
Комплаентны, n = 111	110 (99,1)	1 (0,9)	
Через 60 месяцев наблюдения, n = 156			
Некомплаентны, n = 88	72 (81,8)	16 (18,2)	0,001
Комплаентны, n = 68	68 (100)	-	

Примечание: абс. – абсолютные значения

Заключение. После протезирования митрального клапана механическими протезами частота развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений была выше у некомплаентных пациентов, чем у комплаентных больных на всех этапах исследования. Статистически значимые различия в частоте развития тромбоэмболических осложнений были выявлены на этапе 6 месяцев наблюдения, а в частоте развития гипокоагуляционных осложнений – 60 месяцев наблюдения. При этом шансы развития тромбоэмболических осложнений на этапе 6 месяцев наблюдения у комплаентных пациентов были в 3,4 раза ниже по сравнению с некомплаентными больными. А шансы развития гипокоагуляционных осложнений на этапе 60 месяцев наблюдения уменьшались в 1,2 раза у комплаентных пациентов. Таким образом, для уменьшения риска развития тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений у пациентов после протезирования митрального клапана одним из направлений работы следует считать повышение комплаентности пациентов.

Список источников

1. Сандаков Я. П., Кочубей А. В. Комплаентность больных, находящихся под диспансерным наблюдением // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019. Т. 27, № 2. С. 135–138. doi:10.32687/0869-866X-2019-27-2-135-138.
2. Cortellini S., Favril C., De Nutte M., Teughels W., Quirynen M. Patient compliance as a risk factor for the outcome of implant treatment // Periodontology 2000. 2019. Vol. 81, no. 1. P. 209–225. doi: 10.1111/prd.12293.
3. Detsky J. S., Ghiam A. F., Mamedov A., Commisso K., Commisso A., Zhang L., Liu S., Klotz L., Loblaw A., Vesprini D. Impact of Biopsy Compliance on Outcomes for Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer // The Journal of urology. 2020. Vol. 204, no. 5. P. 934–940. doi: 10.1097/JU.0000000000001091.
4. Тарасенко Е. В., Наумова Е. А., Шварц Ю. Г. Приверженность к длительному лечению пациентов и факторы на нее влияющие // Фундаментальные исследования. 2007. no. 9. С. 57–58.
5. Li Z. E., Lu S. B., Kong C., Sun W. Z., Wang P., Zhang S. T. Impact of Compliance with an Enhanced Recovery After Surgery Program on the Outcomes Among Elderly Patients Undergoing Lumbar Fusion Surgery // Clinical interventions in aging. 2020. Vol. 15. P. 2423–2430. doi: 10.2147/CIA.S286007.
6. Kaya I., A. E. Köner Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications // Family Medicine & Primary Care Review. 2021. Vol. 23, no. 2. P. 174–178. doi:10.5114/fmPCR.2021.105919.
7. Lim W. Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis // Heart. 2017. Vol. 103, no. 24. P. 1934–1941. doi:10.1136/heartjnl-2017-311856.
8. Shilbayeh S. A. R., Almutairi W. A., Alyahya S. A., Alshammari N. H., Shaheen E., Adam A. Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic // International journal of clinical pharmacy. 2018. Vol. 40, no. 1. P. 56–66. doi:10.1007/s11096-017-0569-5
9. Thomson Mangnall L. J., Sibbritt D. W., Al-Sheyab N., Gallagher R. D. Predictors of warfarin non-adherence in younger adults after valve replacement surgery in the South Pacific // Heart Asia. 2016. Vol. 8, no. 2. P. 18–23. doi:10.1136/heartasia-2016-010751.
10. Pellagatti T., Ternelli M., Frascio D., Bettini R. Warfarin Personalized Dosage: Re-compounding for a More Suitable Therapy and Better Compliance // International journal of pharmaceutical compounding. 2017. Vol. 21, no. 3. P. 247–250.
11. Артанова Е. Л., Салеева Е. В., Соколов И. М., Шварц Ю. Г. Особенности подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от клинических факторов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7, № 4. С. 442–446.

12. Канорский С. Г. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности // Трудный пациент. 2014. Т. 12. № 7. С. 20–25.
13. Мубаракшина О. А., Сомова М. Н., Батищева Г. А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 10. С. 74–78. doi: 10.26442/20751753.2019.10.190412.
14. Viola R., Fekete H., Csoka I. Patients knowledge on oral anticoagulant treatment in Hungary // International journal of clinical pharmacy. 2017. Vol. 39, no. 6. P. 1265–1272. doi:10.1007/s11096-017-0544-1.
15. Wang X., Xu B., Liang H., Jiang S., Tan H., Wang X., Wang X., Yu S., Liu J. Distribution characteristics and factors influencing oral warfarin adherence in patients after heart valve replacement // Patient Prefer Adherence. 2018. Vol. 12. P. 1641–1648. doi:10.2147/PPA.S172223.
16. Кудрявцева Н. Г., Николенко Н. В., Сахарова О. И., Васильченко В. Л., Туманова С. А., Горбунова Е. В., Барбараш О. Л. Отдаленная эффективность обучающей программы для пациентов с протезами клапанов сердца в повышении приверженности к лечению и качества жизни // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10, № 4. С. 13–18. doi:10.17116/kardio201710413-18.
17. Хруслов М. В., Вавилова Т. В., Пономарева И. В. Комплаентность к антитромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий // Тромбоз, гемостаз и реология. 2019. №. 3. С. 59–63. doi:10.25555/THR.2019.3.0891.
18. Новоселова А. А., Якушин С. С. Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т. 16, № 3. С. 399–403. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-13.
19. Bal U., Aydinalp A., Yilmaz K., Ozcalik E., Hasirci S., Atar I., Gultekin B., Sezgin A., Muderrisoglu H. The effects of a low international normalized ratio on thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical mitral valve replacement // Journal of cardiothoracic surgery. 2014. Vol. 9. P. 79. doi:10.1186/1749-8090-9-79.
20. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12, № 1. С. 63–65.
21. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // Medical care. 1986. Vol. 24, no. 1. P. 67–74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.

References

1. Sandakov Ia. P., Kochubei A.V. The compliance of patients under dispensary observation. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini = Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2019; 27 (2): 135–138. (In Russ.). doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-135-138.
2. Cortellini S., Favril C., De Nutte M., Teughels W., Quirynen M. Patient compliance as a risk factor for the outcome of implant treatment. Periodontology 2000. 2019; 81 (1): 209–225. doi:10.1111/prd.12293.
3. Detsky J. S., Ghiam A. F., Mamedov A., Commisso K., Commisso A., Zhang L., Liu S., Klotz L., Loblaw A., Vesprini D. Impact of Biopsy Compliance on Outcomes for Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. The Journal of urology. 2020; 204 (5): 934–940. doi:10.1097/JU.0000000000001091.
4. Tarasenko E. V., Naumova E. A., Shvarts Yu. G. Adherence to long-term treatment of patients and factors affecting it. Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research. 2007; 9: С. 57–58. (In Russ.).
5. Li Z. E., Lu S. B., Kong C., Sun W. Z., Wang P., Zhang S. T. Impact of Compliance with an Enhanced Recovery After Surgery Program on the Outcomes Among Elderly Patients Undergoing Lumbar Fusion Surgery. Clinical interventions in aging. 2020; 15: 2423–2430. doi: 10.2147/CIA.S286007.
6. Kaya İ., Köner A. E. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications. Family Medicine & Primary Care Review. 2021; 23 (2): 174–178. doi:10.5114/fmpcr.2021.105919.
7. Lim W. Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. Heart. 2017; 103 (24): 1934–1941. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311856.
8. Shilbayeh S. A. R., Almutairi W. A., Alyahya S. A., Alshammari N. H., Shaheen E., Adam A. Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. International journal of clinical pharmacy. 2018; 40 (1): 18–23. doi:10.1007/s11096-017-0569-5.
9. Thomson Mangnall L. J., Sibbritt D. W., Al-Sheyab N., Gallagher R. D. Predictors of warfarin non-adherence in younger adults after valve replacement surgery in the South Pacific. Heart Asia. 2016; 8 (2): 18–23. doi:10.1136/heartasia-2016-010751.
10. Pellagatti T., Ternelli M., Frascio D., Bettini R. Warfarin Personalized Dosage: Re-compounding for a More Suitable Therapy and Better Compliance. International journal of pharmaceutical compounding. 2017; 21 (3): 247–250.
11. Artanova E. L., Saleeva E. V., Sokolov I. M., Shvarts Yu. G. Special considerations regarding warfarin dose titration in patients with atrial fibrillation depending on clinical factors. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology. 2011; 7 (4): 442–446. (In Russ.).
12. Kanorskiy S. G. Antithrombotic Therapy in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Choice Based on Effectiveness and Safety Evidence. Trudnyy patsient = Difficult patient. 2014; 12 (7): 20–25. (In Russ.).

13. Mubarakshina O. A., Somova M. N., Batishcheva G. A. Pharmacogenetics of warfarin: current status of the issue. *Consilium Medicum = Consilium Medicum*. 2019; 21 (10): 74–78. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2019.10.190412.
14. Viola R., Fekete H., Csoka I. Patients' knowledge on oral anticoagulant treatment in Hungary. *International journal of clinical pharmacy*. 2017; 39 (6): 1265–1272. doi: 10.1007/s11096-017-0544-1.
15. Wang X., Xu B., Liang H., Jiang S., Tan H., Wang X., Wang X., Yu S., Liu J. Distribution characteristics and factors influencing oral warfarin adherence in patients after heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 1641–1648. doi:10.2147/PPA.S172223.
16. Kudryavtseva N. G., Nikolenko N. V., Sakharova O. I., Vasilchenko V. L., Tumanova S. A., Gorbunova E. V., Barbarash O. L. Long-term efficiency of training program for patients with artificial heart valves to improve the adherence to treatment and quality of life. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017; 10 (4): 13–18. (In Russ.). doi: 10.17116/kardio201710413-18.
17. Khruslov M. V., Vavilova T. V., Ponomareva I. V. Compliance to antithrombotic therapy in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2019; 3: 59–63. (In Russ.). doi:10.25555/THR.2019.3.0891.
18. Novoselova A. A., Yakushin S. S. Thrombosis of Prosthetic Cardiac Valve: Difficulties of Diagnostics on the Example of a Clinical Case with Lethal Outcome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16 (3): 399–403. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2020-06-13.
19. Bal U., Aydinap A., Yilmaz K., Ozcalik E., Hasirci S., Atar I., Gultekin B., Sezgin A., Muderrisoglu H. The effects of a low international normalized ratio on thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical mitral valve replacement. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2014; 9: 79. doi:10.1186/1749-8090-9-79.
20. Lukina Yu. V., Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol*. 2016; 12 (1): 63–65. (In Russ.).
21. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986; 24 (1): 67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

Информация об авторах

М.М. Маркова, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kotlyarova_marga@mail.ru.

О.С. Полунина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: admed@yandex.ru.

Д.Г. Тарасов, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Е.А. Полунина, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Information about the authors

M.M. Markova, post-graduate student of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: kotlyarova_marga@mail.ru.

O.S. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: admed@yandex.ru.

D.G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiovascular Surgery faculty of Post-graduate Education, Astrakhan State Medical University, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

E.A. Polunina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: gilti2@yandex.ru.*

*Статья поступила в редакцию 23.11.2021; одобрена после рецензирования 21.01.2022; принята к публикации 03.03.2022.

The article was submitted 23.11.2021; approved after reviewing 21.01.2022; accepted for publication 03.03.2022.