

не встретились работы, которые бы разрабатывали объективный системный аналитический базис для системы управления здравоохранением региона.

Выйти из экономического и организационного кризиса в здравоохранении невозможно без повышения эффективности управления на основе научно обоснованных подходов. Успешное решение этой задачи определяется обоснованной методологией совершенствования управленческих процессов, построением информационно-аналитической системы оценки общественного здоровья, прогнозирования его дальнейшей динамики и создания программ идентификации срезов общественного здоровья в регионе.

Наиболее перспективно подведение фундаментальной базы под систему управления региональным здравоохранением, так как разработанная методологическая основа базируется на системном подходе с использованием биофизических представлений и методов, а этот подход наиболее эффективен при определении состояния, сконцентрированной в пределах одной территории, единой в геофизическом, климатическом, национальном и других аспектах, популяционной системы. Именно региональный уровень управления обеспечивает трансформацию глобальных целей федерального уровня в конкретные задачи органов и учреждений здравоохранения на местах, и при наличии аналитического фундамента обусловит заданный конечный результат всей работы.

Таким образом, новые, по отношению к традиционным статистическим, подходы к изучению динамики патологии внутренних органов населения конкретного региона служат фундаментальной базой установления закономерностей этого процесса как значимой компоненты, характеризующей здоровье населения, механизмов устойчивости данной популяционной системы, оценок объективного прогноза ее поведения, построения информационной модели органной патологии для научно обоснованного управления здравоохранением на региональном уровне.

Выводы:

1. Разработана аналитическая система для перевода дискретных медико-статистических параметров демографической обстановки и общественного здоровья в непрерывные, на базе которой формируется мобильная, доступная, информационно корректная и аналитически точная база данных детекции общественного здоровья в регионе с целью оперативного получения информации, прогноза и принятия своевременных управленческих решений.

2. Возможность аналитической оценки суммарного внешнего воздействия на динамику вну-

тренней патологии в популяции реализует один из основных принципов доказательной медицины (использование внешнего обоснованного доказательств), что позволяет оценить полученные данные как аналитический фундамент управленческих решений. В связи с этим на новом уровне биофизических представлений о становлении и динамике внутренней патологии в регионе обоснована необходимость доказательного управления здравоохранением.

Библиографический список

1. Биофизические основы моделирования и прогнозирования патологии внутренних органов в регионе / Т.П. Денисова, А.С. Шкода, Н.Г. Астафьева [и др.]. Саратов: Изд-во СМУ. 2003. 192 с.
2. Денисова Т.П., Шкода А.С., Малинова Л.И., Кудрина В.Г. Фундаментальные основы клинической эпидемиологии. М: БИНОМ-ПРЕСС, 2004. 412 с.
3. Denisova T.P., Malinov I.A. Biophysical aspects of clinical researches // «Optical Technologies in Biophysics and Medicine»: Proc. of SPIE. Bellingham (USA), 2000. Vol. 4001. P. 84–90.
4. Анго А. Математика для электро- и радиоинженеров. М.: Наука, 1967. 780 с.
5. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров: пер с англ. М.: Наука, 1968. 720 с.
6. Андронов А.А., Витт А.А., Хайкин С. Э. Теория колебаний. 2-е изд., М.: Физматгиз. 1959. 465 с.
7. Волькенштейн М.В. Биофизика. М.: Наука, 1988. 591 с.
8. Muller J.E. Circadian variation and triggering of acute coronary events // ANJ. 1999. Vol. 137, № 4. P. 238–242.
9. Ферстер Г. Самоорганизующиеся системы. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1978. 723 с.

Translit

1. Biofizicheskie osnovy modelirovaniya i prognozirovaniya patologii vnutrennih organov v regione / T.P. Denisova, A.S. Shkoda, N.G. Astaf'eva [i dr.]. Saratov: Izd-vo SMU. 2003. 192 s.
2. Denisova T.P., Shkoda A.S., Malinova L.I., Kudrina V.G. Fundamental'nye osnovy klinicheskoy jepidemiologii. M: BINOM-PRESS, 2004. 412 s.
3. Denisova T.P., Malinov I.A. Biophysical aspects of clinical researches // «Optical Technologies in Biophysics and Medicine»: Proc. of SPIE. Bellingham (USA), 2000. Vol. 4001. P. 84–90.
4. Ango A. Matematika dlja jelektro- i radioinzhenеров. M.: Nauka, 1967. 780 s.
5. Korn G., Korn T. Spravochnik po matematike dlja nauchnyh rabotnikov i inzhenerov: per s angl. M.: Nauka, 1968. 720 s.
6. Andronov A.A., Vitt A.A., Hajkin S. Je. Teorija kolebanij. 2-e izd., M.: Fizmatgiz. 1959. 465 s.
7. Vol'kenshtejn M.V. Biofizika. M.: Nauka, 1988. 591s.
8. Muller J.E. Circadian variation and triggering of acute coronary events // ANJ. 1999. Vol. 137, № 4. P. 238–242.
9. Ferster G. Samoorganizujuwiesja sistemy. M.: Izd-vo inostr. lit-ry, 1978. 723 s.

УДК 616.12–008.313.2: [615.273.53-085-07]:616–092.11–058 (045)

Обзор

КОНТРОЛЬ ЗА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР)

Е.Л. Артанова — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравоохранения России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, ординатор; Ю.Г. Шварц — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравоохранения России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

CONTROL OF ANTICOAGULANT THERAPY AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION (REVIEW)

E. L. Artanova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Attending Physician; Y. G. Shvarts — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 05.05.2012 г.

Дата принятия в печать — 05.06.2012 г.

Артанова Е.Л., Шварц Ю.Г. Контроль за антикоагулянтной терапией и качество жизни больных с фибрилляцией предсердий (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 258–265.

Представлены литературные данные об актуальности проблемы тромбоземболических осложнений при фибрилляции предсердий, об особенностях антикоагулянтной терапии при данной патологии. Описана взаимосвязь клинических характеристик пациента с алгоритмами подбора дозы антикоагулянта. Рассмотрена проблема этических вопросов выхода больных из клинических исследований и динамика показателей качества их жизни на фоне длительного приема антикоагулянта.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, качество жизни, клинические исследования, варфарин.

Artanova E. L., Shvarts Y. G. Control of anticoagulant therapy and quality of life of patients with atrial fibrillation (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 2. P. 258–265.

The review presents the published data on the relevance of the problem of thromboembolic complications in atrial fibrillation, the peculiarities of anticoagulant therapy for this disease. The relationship of clinical characteristics of patients with anticoagulant dose adjustment algorithms has been described. The problem of ethical issues of out of clinical trials patients and the dynamics of their quality of life against the background of long-term use of anticoagulant have been considered.

Key words: atrial fibrillation, quality of life, clinical trials, warfarin.

1. Фибрилляция предсердий — актуальная проблема современности

Фибрилляция предсердий: эпидемиология. Фибрилляция предсердий (ФП), или мерцательная аритмия, является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [1, 2]. Известно, что 2,2 млн человек в США и 4,5 млн в Европе страдают данной аритмией [3].

В течение последних двадцати лет произошло увеличение госпитализаций по поводу ФП на 66% [4] из-за совокупности факторов (включая старение населения, рост распространенности хронических заболеваний сердца) и более тщательной диагностики за счет использования амбулаторного скрининга.

Фибрилляция предсердий является чрезвычайно дорогостоящей проблемой общественного здравоохранения [5]. Распространенность её в общей популяции составляет 1–2%; и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [6]. Систематическое мониторирование электрокардиографии (ЭКГ) позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым инсультом, т.е. значительно чаще, чем стандартная ЭКГ в 12 отведениях. ФП может длительно оставаться недиагностированной (бессимптомная ФП) [7], и многие пациенты с этим заболеванием никогда не госпитализируются [8]. Соответственно, истинная распространенность мерцательной аритмии в общей популяции, скорее всего, приближается к 2% [7]. Стоит также отметить, что распространенность данного вида аритмии увеличивается с возрастом: от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [6]. В перспективных исследованиях показано, что заболеваемость ФП увеличивается от менее чем 0,1% в год среди населения до 40 лет, более чем на 1,5% в год у женщин и 2% у мужчин старше 80; данный процент может увеличиваться и в будущем [9].

Тромбоземболические осложнения при фибрилляции предсердий. ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоземболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных предикторов смерти [7].

Риск развития ишемического инсульта среди пациентов с неклапанной ФП составляет 5% в год, от 2 до 7 раз больше, чем у людей без ФП [10].

Ответственный автор — Артанова Екатерина Львовна.

Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Рахова, 44/54, кв. 78.

Тел.: +79873227831.

E-mail: kateha007@bk.ru

Один из каждых 5–6 инсультов происходит у пациентов с мерцательной аритмией, более того, бессимптомная ФП может оказаться причиной некоторых случаев криптогенного инсульта [7]. Во французском исследовании ALFA показано, что 2,4% случаев тромбоземболии случаются в течение в среднем 8,6 месяца наблюдения [10].

Риск инсульта и системных эмболий у больных с ФП определяется различными патофизиологическими механизмами [11]. Изменения крови при ФП хорошо известны и включают активацию гемостаза и тромбоцитов, а также воспаление и нарушение продукции и действия факторов роста [11].

Причиной тромбоземболий у 2/3 пациентов с ФП являются внутрисердечные тромбы [12]. По данным литературы, внутрисердечные тромбы выявляются у 3–18% пациентов с ФП [13].

Стратификация риска тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Стратификация риска тромбоземболических осложнений (ТЭО), безусловно, может помочь облегчить бремя мерцательной аритмии, связанное с тромбоземболиями [14].

Идентификация клинических факторов, ассоциированных с риском инсульта, привела к разработке различных шкал по оценке вероятности его развития. Наиболее простой и адаптированной к реальной жизни представляется схема CHADS₂ [14], в основе которой лежит балльная оценка факторов риска у больных с неклапанной ФП. Эту шкалу рекомендуется использовать для первоначальной оценки риска инсульта у больного с неклапанной ФП [2].

Использование данных подходов в повседневной практике способствует улучшению прогноза заболевания [15]. Имеется четкая связь между индексом CHADS₂ и частотой инсульта. Риск инсульта считают низким, средним и высоким, если индекс CHADS₂ составляет 0, 1–2 и >2, соответственно. Однако шкала CHADS₂ не включает в себя многие факторы риска инсульта, значимость которых установлена в последнее время.

В 2010 г. шкала CHADS₂ подверглась модификации, в неё добавился ряд новых факторов риска возникновения инсульта. Новая шкала оценки риска возникновения инсульта получила название CHA₂DS₂VASc [1].

Шкалу CHA₂DS₂VASc рекомендуется использовать с целью углубленного поиска факторов риска у пациентов с величиной индекса CHADS₂, составляющей от 0 до 1 балла [1, 2].

2. Профилактика тромбоземболических осложнений

Применение антитромботических средств для профилактики тромбоземболических осложнений.

Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП. Используя индекс CHADS₂ для первоначальной оценки риска инсульта, можно непосредственно определить, какая антитромботическая терапия рекомендована конкретному пациенту [1].

Данные, полученные на основе результатов клинических исследований по профилактике инсульта, подтверждают лидерство и эффективность антикоагулянтов, в частности варфарина, при высоком риске инсультов и ацетилсалициловой кислоты (АСК) как альтернативы при низком риске [16]. Стоит помнить, что антикоагулянты имеют преимущества перед антиагрегантами [2]. Во всех случаях, когда обсуждается антикоагулянтная терапия, следует информировать пациента о достоинствах и недостатках подобных препаратов, оценить риск геморрагических осложнений, способность пациента контролировать результаты терапии и его предпочтения. Если же у пациента нет факторов риска развития тромбоэмболических осложнений, то рекомендовано применять аспирин (ацетилсалициловая кислота) в дозе 75–325 мг/сутки либо совсем не использовать антитромботическую терапию. Следуя последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, в данном случае предпочтительно не применять антитромботические препараты [2].

Перед началом антикоагулянтной терапии необходимо оценить риск кровотечений. Несмотря на антикоагуляцию, у пациентов пожилого возраста частота внутричерепного кровотечения значительно ниже, чем в более молодом, и составляет от 0,1 до 0,6%. [2]. Это может отражать пониженную интенсивность антикоагуляции, более тщательный подбор дозы или улучшение контроля артериальной гипертонии. Для оценки риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную терапию, предложены различные индексы. Можно предположить, что риск больших кровотечений при лечении аспирином и антагонистами витамина К сопоставим, особенно у пожилых людей [17].

На основании обследования когорты из 3978 европейцев с ФП, принимавших участие в Euro Heart Survey, разработан новый простой индекс риска кровотечения HAS-BLED.

Пероральные антикоагулянты подтвердили свою эффективность по предупреждению инсульта на фоне ФП неклапанной этиологии как в первичной, так и во вторичной профилактике. В метаанализе 2007 г. относительное снижение риска составило 64% для всех инсультов и 67% — для ишемических. Многие случаи инсультов в группе антагонистов витамина К произошли в период перерыва в приеме этих препаратов или на фоне субоптимального уровня антикоагуляции [18].

В настоящее время уровень антикоагуляции оценивают на основании международного нормализованного отношения (МНО). При профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП оптимальное МНО составляет 2,0–3,0.

В восьми рандомизированных исследованиях с общим количеством пациентов 4876 оценивали профилактический эффект антитромбоцитарной терапии, главным образом АСК по сравнению с плацебо, по предупреждению тромбоэмболий у больных с ФП [18]. Наиболее благоприятный результат зарегистрирован в исследовании SPAF-I, согласно которому риск инсульта на фоне лечения АСК в дозе 325

мг/сут снижался по сравнению с плацебо на 42% [18]. Степень снижения риска в разных клинических группах существенно отличалась (94% среди пациентов, подходящих для терапии варфарином, и всего лишь 9% среди больных, для которых лечение варфарином было неприемлемо). Кроме того, АСК оказалась менее эффективной у лиц старше 75 лет и не предупреждала тяжелые или рецидивирующие инсульты [2].

В настоящее время активное внимание уделяется пероральным прямым ингибиторам тромбина (дабигатрана этексилат и AZD0837) и пероральным ингибиторам Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150 и др.), разработанным в том числе для профилактики инсультов при ФП. По результатам проведенных исследований известно, что данные препараты не менее эффективны, чем АВК, и сопоставимы по частоте геморрагических осложнений [19].

Несмотря на то что новые антикоагулянты с большой надеждой рассматриваются как альтернатива антагонистам витамина К, эти препараты недостаточно изучены для их широкого применения. Экономические же факторы с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин будет широко использоваться в ближайшие годы.

3. Варфарин с целью профилактики ТЭО

Варфарин: механизм действия, фармакогенетика и трудности в назначении и контроле оптимальной дозы. Варфарин — пероральный антикоагулянт непрямого действия, подавляет витамин К-зависимый синтез биологически активных форм кальций-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также белки С, S и Z в печени. Основные показания к назначению варфарина: фибрилляция предсердий, наличие искусственных клапанов сердца, тромбоэмболия легочной артерии и тромбозы глубоких вен.

В антитромботической терапии для профилактики ТЭО при фибрилляции предсердий варфарин является наиболее часто назначаемым препаратом, несмотря на все трудности, которые возникают при его применении. Количество его назначений за последние 6 лет увеличилось на 45%.

Для того чтобы снизить риск в назначении неадекватной терапии варфарином в первый день, разработано большое количество различных алгоритмов. Эти алгоритмы основаны на том, чтобы начало терапии варфарином выразалось в наиболее быстром достижении терапевтического интервала МНО [21, 22]. Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения непрямых антикоагулянтов (НАКГ) по-прежнему остается развитие кровотечений; по данным крупных исследований, они возникают с частотой до 26%, в том числе больших и фатальных до 4,2%. Существуют сведения, что из 700 тыс. пациентов с мерцательной аритмией, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, 4 тыс. из которых были фатальными [23]. Риск развития кровотечений напрямую зависит от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его повышением на 0,5 [22, 23]. Однако, несмотря на хорошо разработанные методы контроля за безопасностью НАКГ, риск развития кровотечений на фоне терапии варфарином остается высоким. Следовательно, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину, остается крайне актуальным.

Общепризнано, что одним из таких факторов являются генетические особенности пациента [25]. Активность препарата частично определяется генетическими факторами. Полиморфизмы VKORC1 объясняют 30% вариаций дозы между пациентами [20]: в частности, мутации делают VKORC1 менее восприимчивым к подавлению варфарином. Полиморфизмы VKORC1 объясняют, почему афроамериканцы в среднем относительно устойчивы к действию варфарина (высокая доля группы гаплотипов В), в то время как азиаты, как правило, более чувствительны (высокая доля группы гаплотипов А). Группы А VKORC1 полиморфизмы приводят к более быстрому достижению целевого уровня МНО, но и быстрее достигается МНО более 4, что связано с кровотечением [21].

Генетические особенности пациента, определяющие индивидуальную чувствительность к НАКГ, могут быть связаны с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты биотрансформации НАКГ, и белков, участвующих в развитии их фармакодинамических эффектов [24]. Наибольшее число исследований посвящено влиянию носительств двух аллельных вариантов гена CYP2C9 (CYP2C9*2 и CYP2C9*3) на фармакокинетику, антикоагулянтный эффект, развитие кровотечений и особенности режима дозирования НАКГ [24]. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 (лица с генотипами CYP2C9*1/*2, CYP2C9*1/*3, CYP2C9*2/*2, CYP2C9*2/*3, CYP2C9*3/*3) отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к снижению клиренса НАКГ. Это имеет клинические последствия: у носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 чаще развиваются кровотечения, эпизоды чрезмерной гипокоагуляции. Метаанализ японских исследователей [25] показал, что пациенты, являющиеся носителями аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, требуют более длительной процедуры подбора дозы НАКГ, а также могут демонстрировать внезапное повышение уровня МНО как в период подбора дозы на этапе «индукции» НАКГ, так и при длительной терапии.

Национальной академией клинической биохимии (NACB) издан обзор с рекомендациями по дозированию варфарина, включающими персонализированный подход по результатам фармакогенетического тестирования. Следует отметить, что в основном алгоритмы дозирования НАКГ на основе фармакогенетического тестирования разработаны для наиболее часто применяемого НАКГ — варфарина. Дифференцированный выбор начальной дозы варфарина, основанный на результатах фармакогенетического тестирования, — самый простой алгоритм, впервые предложенный M. Moridani и соавт. [26]. Авторы рассчитали средние рекомендованные начальные дозы варфарина для пациентов разных этнических групп и разных патологий в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования по CYP2C9 [26].

В исследованиях, проведенных Н. Takahashi и соавт., участвовали не только европеоиды, но и представители негроидной и монголоидной рас [27]. Авторы разработали свой алгоритм выбора начальной дозы варфарина, который также основывался на таких параметрах, как носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, рост и вес пациентов. Полученный алгоритм дозирования варфарина для гомозигот по «дикому аллелю» (лица с генотипом CYP2C9*1/*1) выглядел следующим образом: начальная доза варфарина (мг/сут) = $6,6 - 0,035 \cdot \text{возраст (годы)} + 0,031 \cdot \text{вес (кг)}$. При этом если больной явля-

ется носителем аллельного варианта CYP2C9*2 (генотипы CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*2/*2), то от полученной дозы необходимо отнять 1,3 мг. Если больно является носителем аллельного варианта CYP2C9*3 (генотипы CYP2C9*1/*3 или CYP2C9*3/*3), от полученной дозы необходимо отнять 2,9 мг [28]. Подобные алгоритмы расчета начальной дозы варфарина предлагали многие исследования, в которых учитывалась фармакогенетика [28, 29]. В феврале 2010 г. FDA сочла возможным рекомендовать для расчета насыщающей и поддерживающей доз варфарина использование алгоритма В. F. Gage. Однако фармакогенетический подход имеет ряд недостатков, основным из которых является неадекватное отношение цены метода к его практической значимости. В связи с этим стоит отметить, что в настоящее время данный метод считается лишь дополнительным способом подбора дозы антикоагулянта.

Без использования фармакогенетического подхода терапию оральными антикоагулянтами традиционно рекомендовано начинать с назначения фиксированной дозы варфарина. Рандомизированные клинические исследования установили, что терапия варфарином должна начинаться у большинства пациентов с дозы 5 мг и далее доза должна подбираться в соответствии с ответом МНО [30].

Эффективность и безопасность варфарина критически зависит от поддержания МНО в терапевтическом диапазоне. Результаты анализа первичных профилактических исследований при фибрилляции предсердий показали, что тромбоэмболические и геморрагические осложнения развиваются тогда, когда антикоагулянтный эффект варфарина был вне терапевтического диапазона и что эффективность и безопасность варфарина увеличивается при адекватном контроле за поддержанием адекватной антикоагуляции [31, 32]. Таким образом, все усилия должны быть направлены на поддержание МНО в терапевтическом диапазоне.

Согласно общепринятым современным рекомендациям, в течение первой недели МНО необходимо определять ежедневно, корректируя дозу препарата по уровню гипокоагуляции. При значении МНО <1,5 необходимо увеличить суточную дозу на 1,25 мг; при МНО 1,5–2,0 — на 0,625 мг; при МНО 2,0–3,0 дозу препарата не изменять; при МНО 3,0–4,0 суточную дозировку варфарина рекомендуется уменьшить на 0,625 мг; а при МНО >4,0 рекомендовано пропустить один прием, а затем суточную дозу препарата уменьшить на 1,25 мг. Далее МНО определяют ежедневно в течение 2 дней. На 5-ый день действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более пяти дней, дальнейшая кратность МНО: 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня. Далее МНО необходимо определять на протяжении первого месяца терапии варфарином — минимум 1 раз/нед; при подобранной недельной дозе — 1 раз/мес. [33].

Факторы, оказывающие влияние на подбор дозы варфарина. Не стоит забывать, что есть факторы, которые влияют на ответ к антикоагулянтной терапии у пожилых людей. Показано, что доза, требуемая для поддержания терапевтического диапазона у людей старше 60 лет, должна уменьшаться с увеличением возраста [34, 35], по всей видимости, вследствие того, что с возрастом снижается клиренс варфарина.

Взаимосвязь приема лекарственных препаратов и метаболизм варфарина рассматривалась во многих исследованиях [2]. Помимо метаболических взаимодействий, препараты, хорошо связывающиеся с

белками, могут вытеснять варфарин из сывороточного альбумина и вызывать увеличение МНО. Это приводит к сложности подбора правильной дозировки и подчёркивает необходимость мониторинга МНО; когда начинается лечение препаратом, который взаимодействует с варфарином, контроль МНО учащается или корректируется доза, пока не будет найдена новая идеальная дозировка.

Большой интерес для исследователей представляют пациенты, получающие амиодарон [2]. Меньшая терапевтическая доза варфарина для больных, принимающих данный антиаритмический препарат, была вполне ожидаемым результатом [5]. Варфарин метаболизируется в печени под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450. Амиодарон относится к ингибиторам CYP2C9, а следовательно, так как варфарин имеет узкий терапевтический индекс, небольшое повышение концентрации в плазме может приводить к значительному усилению эффекта препарата, а усиление антикоагуляционного действия варфарина в его обычной дозировке при применении амиодарона является частой причиной неблагоприятных побочных эффектов.

Значимую зависимость характеристик периода титрации варфарина от курения подтверждают многие авторы [36]. Курение вызывает изменение гемостаза в сторону гиперкоагуляции за счет того, что составные компоненты табачного дыма оказывают токсическое действие на эндотелий сосудов, вызывая снижение синтеза простациклина и увеличение уровня тромбосана A2, повышение агрегации тромбоцитов, повышение проницаемости стенок сосудов, повышение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности крови [36]. Вместе с тем курение также потенцирует влияние мутаций генов, кодирующих факторы свертывания, за счет чего авторы обнаружили феномен: алгоритм подбора дозы варфарина зависит от фактора курения [36].

Активность щитовидной железы также влияет на эффективность варфарина [37]; гипотиреоз делает пациентов менее чувствительными к лечению варфарином, в то время как гипертиреоз повышает эффект антикоагулянта [38]. Предполагают несколько механизмов такого эффекта, в том числе изменения в скорости распада факторов свертывания крови и изменения в метаболизме варфарина [39].

Чрезмерное употребление алкоголя также влияет на метаболизм варфарина. Поэтому пациенты должны избегать чрезмерного употребления алкогольных напитков при приеме данного антикоагулянта, причем однократный прием алкоголя усиливает действие НАКГ, а хроническая алкогольная интоксикация, напротив, ослабляет эффект варфарина [40]. Ослабляют действие данного антикоагулянта и пищевые продукты, содержащие большое количество витамина К (зеленые бобы, шпинат, листья зеленого салата, авокадо), а усиливают его эффект чеснок, дягиль, витамин Е и др.

4. Качество жизни пациентов с фибрилляцией предсердий

Качество жизни, по определению ВОЗ, это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии.

Первые упоминания о наличии психических расстройств и об изменении показателей качества жизни (КЖ) у больных, страдающих фибрилляцией предсердий, относятся к концу XX столетия [41]. Однако вплоть до настоящего момента имеются лишь

единичные работы, посвященные комплексному исследованию этих психопатологических проявлений [41].

В качестве основного метода исследования психической патологии у больных ФП используется психометрический с применением различных международных валидизированных шкал. Соответственно характеристики психопатологических расстройств ограничиваются перечислением отдельных симптомов (тревога, соматизация и т.п. [41, 42]) и оцениваются авторами в пределах психологических (внутренняя картина болезни) или социальных (качество жизни) феноменов [42].

При обследовании больных с ФП часть исследователей обращают внимание на нозогенные тревожно-фобические реакции, обнаруживающиеся более чем у половины таких пациентов на фоне эпизодов пароксизмов аритмии [43].

В других работах констатируется наличие депрессивных и ипохондрических расстройств при ФП [44]. При этом исследование особенностей течения аритмии, сопровождающейся депрессиями, сводится к фиксации длительности и частоты наблюдающихся пароксизмов фибрилляций [43].

По данным одного из последних исследований [45], установлено существенное ухудшение суммарного показателя КЖ больных с ФП по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения касались неприятных ощущений в области сердца (сердцебиения, перебои в работе сердца). В то же время развитие ФП приводило к снижению КЖ пациентов в связи с повышением расходов, связанных с лечением, и наличием побочных эффектов от применяемых препаратов.

Качество жизни больных ФП существенно отличается в зависимости от пола. В исследовании СТАФ установлено, что у женщин показатели качества жизни значительно ниже, чем у мужчин, несмотря на сопоставимость тяжести болезни.

Актуальным остается вопрос о влиянии выбранной стратегии лечения на улучшение качества жизни пациентов с фибрилляцией предсердий. В большинстве исследований доказано улучшение качества жизни у больных с выбранной стратегией контроля частоты сердечных сокращений в отличие от восстановления ритма. Но некоторые авторы сообщают, что восстановления синусового ритма у больных с постоянной ФП связано с ухудшением качества жизни по сравнению с теми пациентами, у которых ритм не восстанавливался. Причем при восстановлении ритма рекомендовалось выбирать нефармакологический подход с целью положительного влияния на КЖ пациентов. Когда клинические исследования приходят к противоположным выводам, как в данном случае, и при этом такие выводы имеют существенное клиническое влияние, необходима тщательная оценка соотношения «риск — польза».

Современные методы оценки качества жизни и проблема ФП. Для получения сопоставимых данных о качестве жизни пациентов и их дальнейшего применения в клинической практике используются стандартными инструментами оценки КЖ, которыми являются опросники (индексы и профили). В США и Европе созданы специальные центры, занимающиеся разработкой таких опросников.

Опросники можно разделить на две большие группы: общие и специальные.

Общие опросники применяют для оценки КЖ как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях

ях. Этот вид опросников обеспечивает широкий охват компонентов КЖ. С их помощью проводят исследование норм КЖ в здоровой популяции в сравнении с особенностями, которые имеются при различных заболеваниях.

Специальные опросники являются наиболее чувствительными для конкретного заболевания, так как содержат специфические для них компоненты.

В настоящее время отмечается повышенный интерес к оценке качества жизни у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе ФП. Чаще всего применяют опросник SF-36, который позволяет измерить общее качество жизни, а не симптомы, связанные с ФП.

Влияние приема антикоагулянтной терапии на показатели качества жизни. Профилактика тромбозов и эмболических осложнений при фибрилляции предсердий занимает центральное место в улучшении качества жизни пациентов. Однако, по некоторым данным, только 10% врачей считают, что антикоагулянтная терапия оказывает существенное влияние на КЖ [46].

На ранних стадиях лечения оральные антикоагулянты оказывают положительное влияние на показатели качества жизни [47], но при долгосрочном их приеме КЖ пациентов с ФП снижается, что связано в первую очередь с неудобством посещения клиники, необходимостью коррекции дозы варфарина при изменении МНО и ограничением образа жизни (например, диета и алкоголь) [48]. В то же время существуют работы, авторы которых опровергают это мнение и утверждают, что длительный прием варфарина у больных с ФП достоверно снижает выраженность депрессии, улучшает эмоциональный фактор, повышает показатели качества жизни. Впрочем, в этих работах не учитывали систему наблюдений за больным, частоту посещения клиники и определения МНО, что могло сказаться на результатах исследований. В настоящее время одной из наиболее распространенных систем наблюдения является участие пациентов в клинических исследованиях, в связи с чем актуальным остается вопрос об изменениях качества жизни данной группы пациентов после выхода из клинического исследования.

5. Клинические исследования: этические проблемы

Проведение клинических испытаний сопряжено с рядом вопросов этического характера. Научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических испытаний, не должна противопоставляться соблюдению этических норм [49].

Основные этические и правовые принципы клинических испытаний, сформулированные в Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации врачей, приняты на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной ассоциации врачей (Хельсинки, 1964).

За соблюдением этических норм следят этические комитеты (ЭК) — независимые органы, основанные на добровольном членстве. Основными целями работы ЭК является защита прав и интересов вовлеченных в исследование испытуемых, защита прав и интересов исследователей, обеспечение этической и нравственно-правовой оценки материалов клинического испытания.

Этические комитеты наблюдают за ходом исследования лишь во время его проведения. Однако само участие в исследовании, несомненно, отражается на различных аспектах дальнейшей жизни пациента. В литературе не найдено данных об изменениях каче-

ства жизни пациентов после выхода из клинического исследования, что в очередной раз напоминает об актуальности данной проблемы.

При назначении варфарина пациентам с ФП необходимо учитывать основные клинические и лабораторные показатели, оказывающие влияние на терапевтическую дозу варфарина и длительность её подбора. Очевидно, значительная часть из них остается неизученной.

Ведение пациентов с фибрилляцией предсердий после выхода из международных клинических исследований требует большого внимания в отношении качества жизни данной группы пациентов. В литературе пока нет данных о показателях КЖ в зависимости от качества наблюдения.

В свете изложенного у кардиальных больных с фибрилляцией предсердий, очевидно, целесообразно проводить более тщательное клиническое обследование для прогнозирования индивидуальной терапевтической дозы варфарина и длительности её подбора. Необходимо более детальное изучение проблемы качества жизни пациентов при переходе в другую систему наблюдений «врач — пациент» для определения возможных способов коррекции изменений КЖ.

Библиографический список

1. 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 / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. 2010. Vol. 137. P. 263–272.
2. ACC / AHA / ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 2369–2429.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation Stroke / W. M. Feinberg, E. S. Cornell, S. D. Nightingale [et al.] // *Chest*. 1997. Vol. 28. P. 1101–1106.
4. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation / J. Friberg, P. Buch, H. Scharling [et al.] // *Epidemiology*. 2003. Vol. 14. P. 666–672.
5. Cost of an emerging epidemic, an economic analysis of atrial fibrillation in the UK / S. Stewart, N. Murphy, A. Walker [et al.] // *Heart*. 2004. Vol. 90. P. 286–292.
6. Prevalence of diag-nosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips [et al.] // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2370–2375.
7. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax [et al.] // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 2803–2817.
8. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation / G. Y. Lip, D. J. Golding, M. Nazir [et al.] // *Project. Br. J. Gen. Pract.* 1997. Vol. 47. P. 285–289.
9. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 1042–1046.
10. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study / S. Levy, M. Maarek, P. Coumel [et al.] // *The College of French Cardiologists Circulation*. 1999. Vol. 99. P. 3028–3035.
11. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 155–166.
12. Замиро Т. Н. Стратификация риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии // *Неврол. журн.* 2004. № 5. С. 38–44.
13. Козлова Т. В. Эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии варфарином у больных

- с венозными тромбозами // Науч.-практ. ревматология. 2005. № 4. С. 53–57.
14. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon [et al.] // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2864–2870.
 15. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation / E. M. Hylek, A. S. Go, Y. Chang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1019–1026.
 16. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1901–1910.
 17. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial / J. Mant, F. D. Hobbs, K. Fletcher [et al.] // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 493–503.
 18. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. P. 857–867.
 19. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation*. 2010. Vol. 122 (Suppl. 21). P. 2217–2218.
 20. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose / M. Wadelius, L. Y. Chen, K. Downes [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2005. № 5 (4). P. 262–270.
 21. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation / U. I. Schwarz, M. D. Ritchie, Y. Bradford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (10). P. 999–1008.
 22. Березин Ф. Б., Богословский В. А., Михайлов А. Н. Психологические корреляции при пароксизмальной форме сердечных аритмий // *Кардиология*. 1978. № 18 (9). С. 100–105.
 23. Кропачева Е. С., Панченко Е. П. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией // *Клиническая медицина*. 2005. № 1. С. 24–27.
 24. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives // *Thromb Res.* 2006. Vol. 102 (4). P. 1345–1349.
 25. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О. В. Сироткина, А. С. Улитина, А. Е. Тараскина [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* 2004. № 6. С. 24–31.
 26. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans / H. Takahashi, G. R. Wilkinson, E. A. Nutescu [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. 2006. Vol. 16 (2). P. 101–110.
 27. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen / E. A. Sconce, T. I. Khan, H. A. Wynne [et al.] // *Blood*. 2005. Vol. 106. P. 2329–2333.
 28. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data / M. A. Hillman, R. A. Wilke, S. H. Yale [et al.] // *Clin. Med. Res.* 2005. Vol. 3 (3). P. 137–145.
 29. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions / A. M. Holbrook, J. A. Pereira, R. Labiris [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165 (10). P. 1095–1106.
 30. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy / L. Harrison, M. Johnston, M. P. Massicotte [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 126. P. 133–136.
 31. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses / M. A. Crowther, J. Ginsberg, C. Kearon [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159. P. 46–48.
 32. Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120. P. 897–902.
 33. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005. № 4 (4). Прил. 1. P. 1–42.
 34. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy / J. H. Gurwitz, J. Avorn, D. Ross-Degnan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1992. Vol. 116. P. 901–904.
 35. Factors affecting the maintenance dose of warfarin / A. H. James, R. P. Britt, C. L. Raskino [et al.] // *J. Clin. Pathol.* 1992. Vol. 45. P. 704–706.
 36. Курение — основная причина высокой смертности россиян / Д. Г. Заридзе, П. С. Карпов, С. М. Киселева [и др.] // *Вестник РАМН*. 2002. № 9. С. 40–45.
 37. Stephens M.A., Self T.H., Lancaster D., Nash T. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation // *South. Med. J.* 1989. Vol. 82 (12). P. 1585–1586.
 38. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism / H. A. Kellett, J. S. Sawers, F. E. Boulton [et al.] // *Q. J. Med.* 1986. Vol. 58 (225). P. 43–51.
 39. Weathermon R., Crabb D.W. Alcohol and medication interactions // *Alcohol Res. Health*. 1999. Vol. 23 (1). P. 40–54.
 40. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009. № 8 (6). Прил. 6.
 41. Санькова Т. А., Соловьева А. Д., Недоступ А. В. Сравнительный анализ симптоматики пароксизма мерцательной аритмии и панических атак // *Кардиология*. 2004. № 1. С. 6–7.
 42. Suzuki S., Kasanuki H. The influences of psychosocial aspects and anxiety symptoms on quality of life of patients with arrhythmia: investigation in paroxysmal atrial fibrillation // *Int. J. Behav. Med.* 2004. Vol. 11 (2). P. 104–109.
 43. Characteristics of patients presenting to a cardiac clinic with palpitation / R. Mayou, D. Sprigings, J. Birkhead [et al.] // *QJM*. 2003. Vol. 96 (2). P. 115–123.
 44. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study // *Arch. Intern. Med.* 1987. Vol. 147. P. 1561–1572.
 45. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation / M. Paquette, D. Roy, M. Talajic [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86. P. 764–768.
 46. Protocol for the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population (ISRCTN 89345269) / J. W. Mant, S. H. Richards, F. R. Hobbs [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2003. № 3. P. 9–10.
 47. Gage B.F., Cardinalli A.B., Owens D.K. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life // *Arch. Intern. Med.* 1996. Vol. 156. P. 1829–1836.
 48. Abhay K. Das, Paul D. Willcoxson, Oliver J. Corrado, Robert M. West. The impact of long-term warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation // *Age Ageing*. 2007. Vol. 36 (1). P. 95–97.
 49. Сторожаков Г. И., Малышева Е. А. Оценка методик проведения исследований // *Качественная клиническая практика*. 2001. № 1. С. 21–30.

Translit

1. 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 / G. Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. 2010. Vol. 137. P. 263–272.
2. ACC / AHA / ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P. 2369–2429.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation Stroke / W. M. Feinberg, E. S. Cornell, S. D. Nightingale [et al.] // *Chest*. 1997. Vol. 28. P. 1101–1106.
4. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation / J. Friberg, P. Buch, H. Scharling [et al.] // *Epidemiology*. 2003. Vol. 14. P. 666–672.
5. Cost of an emerging epidemic, an economic analysis of atrial fibrillation in the UK / S. Stewart, N. Murphy, A. Walker [et al.] // *Heart*. 2004. Vol. 90. P. 286–292.
6. Prevalence of diag-nosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips [et al.] // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2370–2375.
7. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network

- (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof, A. Auricchio, J. Bax [et al.] // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 2803–2817.
8. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation / G. Y. Lip, D. J. Golding, M. Nazir [et al.] // *Project. Br. J. Gen. Pract.* 1997. Vol. 47. P. 285–289.
9. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip [et al.] // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 1042–1046.
10. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study / S. Levy, M. Maarek, P. Coumel [et al.] // *The College of French Cardiologists Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 3028–3035.
11. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 155–166.
12. Zamiro T.N. Stratifikacija riska ishemijskoga insul'ta u pacijentov s fibrilacijom predserdij neklapannoj jetiologiji // *Nevrol. zhurn.* 2004. № 5. C. 38–44.
13. Kozlova T.V. Jeftektivnost' i bezopasnost' dlitel'noj antikoagulantnoj terapii varfarinom u bol'nyh s venoznymi trombozami // *Nauch.-prakt. revmatologija.* 2005. № 4. C. 53–57.
14. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation / B. F. Gage, A. D. Waterman, W. Shannon [et al.] // *JAMA.* 2001. Vol. 285. P. 2864–2870.
15. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation / E. M. Hylek, A. S. Go, Y. Chang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 1019–1026.
16. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Stroke.* 2008. Vol. 39. P. 1901–1910.
17. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial / J. Mant, F. D. Hobbs, K. Fletcher [et al.] // *Lancet.* 2007. Vol. 370. P. 493–503.
18. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. P. 857–867.
19. Patel MR for ROCKET AF Executive Steering Committee. Stroke prevention using the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ROCKET AF) // *Circulation.* 2010. Vol. 122 (Suppl. 21). P. 2217–2218.
20. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose / M. Wadelius, L. Y. Chen, K. Downes [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2005. № 5 (4). P. 262–270.
21. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation / U. I. Schwarz, M. D. Ritchie, Y. Bradford [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358 (10). P. 999–1008.
22. Berezin F.B., Bogoslovskij V.A., Mihajlov A.N. Psihofiologicheskie korreljacii pri paroksizmal'noj forme serdechnyh aritmij // *Kardiologija.* 1978. № 18 (9). S. 100–105.
23. Kropacheva E. S., Panchenko E. P. Sravnenie jeftektivnosti i bezopasnosti dlitel'noj terapii varfarinom i acenokumarolom u bol'nyh s mercatel'noj aritmiej // *Klinicheskaja medicina.* 2005. № 1. S. 24–27.
24. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 — Rationale and perspectives // *Thromb Res.* 2006. Vol. 102 (4). P. 1345–1349.
25. Allel'nye varianty CYP2C9*2 i CYP2C9*3 gena citohroma CYP2C9 v populjacii Sankt-Peterburga i ih klinicheskoe znachenie pri antikoagulantnoj terapii varfarinom / O. V. Sirotkina, A. S. Ulitina, A. E. Taraskina [i dr.] // *Ros. kardiolog. zhurn.* 2004. № 6. S. 24–31.
26. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans / H. Takahashi, G. R. Wilkinson, E. A. Nutescu [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* 2006. Vol. 16 (2). P. 101–110.
27. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen / E. A. Sconce, T. I. Khan, H. A. Wynne [et al.] // *Blood.* 2005. Vol. 106. P. 2329–2333.
28. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data / M. A. Hillman, R. A. Wilke, S. H. Yale [et al.] // *Clin. Med. Res.* 2005. Vol. 3 (3). P. 137–145.
29. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions / A. M. Holbrook, J. A. Pereira, R. Labiris [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165 (10). P. 1095–1106.
30. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy / L. Harrison, M. Johnston, M. P. Massicotte [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 126. P. 133–136.
31. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses / M. A. Crowther, J. Ginsberg, C. Kearon [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1999. Vol. 159. P. 46–48.
32. Hylek E.M., Singer D.E. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120. P. 897–902.
33. Nacional'nye rekomendacii po diagnostike i lecheniju fibriljacii predserdij // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2005. № 4 (4). Pril. 1. P. 1–42.
34. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy / J. H. Gurwitz, J. Avorn, D. Ross-Degnan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 1992. Vol. 116. P. 901–904.
35. Factors affecting the maintenance dose of warfarin / A. H. James, R. P. Britt, C. L. Raskino [et al.] // *J. Clin. Pathol.* 1992. Vol. 45. P. 704–706.
36. Kurenje — osnovnaja prichina visokoj smertnosti rossijan / D. G. Zaridze, R. S. Karpov, S. M. Kiseleva [i dr.] // *Vestnik RAMN.* 2002. № 9. S. 40–45.
37. Stephens M.A., Self T.H., Lancaster D., Nash T. Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation // *South. Med. J.* 1989. Vol. 82 (12). P. 1585–1586.
38. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism / H. A. Kellest, J. S. Sawers, F. E. Boulton [et al.] // *Q. J. Med.* 1986. Vol. 58 (225). P. 43–51.
39. Weathermon R., Crabb D.W. Alcohol and medication interactions // *Alcohol Res. Health.* 1999. Vol. 23 (1). P. 40–54.
40. Antitrombotičeskaja terapija u bol'nyh so stabil'nymi projavljenijami aterotromboza // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2009. № 8 (6). Pril. 6.
41. San'kova T.A., Solov'eva A. D., Nedostup A. V. Sravnitel'nyj analiz simptomatologiji paroksizma mercatel'noj aritmii i panicheskijh atak // *Kardiologija.* 2004. № 1. S. 6–7.
42. Suzuki S., Kasanuki H. The influences of psychosocial aspects and anxiety symptoms on quality of life of patients with arrhythmia: investigation in paroxysmal atrial fibrillation // *Int. J. Behav. Med.* 2004. Vol. 11 (2). P. 104–109.
43. Characteristics of patients presenting to a cardiac clinic with palpitation / R. Mayou, D. Sprigings, J. Birkhead [et al.] // *QJM.* 2003. Vol. 96 (2). P. 115–123.
44. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study // *Arch. Intern. Med.* 1987. Vol. 147. P. 1561–1572.
45. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation / M. Paquette, D. Roy, M. Talajic [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86. P. 764–768.
46. Protocol for the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population (ISRCTN 89345269) / J. W. Mant, S. H. Richards, F. R. Hobbs [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2003. № 3. P. 9–10.
47. Gage B.F., Cardinali A.B., Owens D.K. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life // *Arch. Intern. Med.* 1996. Vol. 156. P. 1829–1836.
48. Abhay K. Das, Paul D. Willcoxson, Oliver J. Corrado, Robert M. West. The impact of long-term warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation // *Age Ageing.* 2007. Vol. 36 (1). P. 95–97.
49. Storozhakov G.I., Malysheva E.A. Ocenka metodik provedenija issledovanij // *Kachestvennaja klinicheskaja praktika.* 2001. № 1. S. 21–30.