УДК 615.222:616.12-009.72-06-005.8

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРОБЛЕМЫ АДЕКВАТНОГО ВЫБОРА

Зверева П.И., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, e-mail: niknik.67@mail.ru

Цель: изучить проблемы назначения пациентам с фибрилляцией предсердий адекватной антитромботической терапии на основе анализа современных клинических рекомендаций и исследований реальной клинической практики. Основные результаты: Выявлено несоответствие между рекомендациями по лечению фибрилляции предсердий и реальным практическим их применением. Несмотря на очевидную необходимость назначения антитромботической терапии, выявлены случаи неназначения препарата или назначения устаревшего, а в исключительных случаях - запрещенного лекарственного средства. В качестве основных причин были выделены: низкая осведомленность врачей, высокая стоимость новых препаратов, низкий комплаенс пациентов. Заключение: Вопреки возрастающему уровню информированности врачей о положительных сторонах новых оральных антикоагулянтов, большинство называет препаратом выбора варфарин, так как на данный момент высокая стоимость лечения с помощью прямых оральных антикоагулянтов резко ограничивает их применение. Отходя от прогрессивных методов борьбы с осложнениями при фибрилляции предсердий и выбирая более дешевый и изученный варфарин, врач сталкивается с неготовностью к лечению и самоконтролю широкой группы пациентов, которые неспособны своевременно и постоянно осуществлять лабораторный контроль уровня международного нормализованного отношения (МНО). В свою очередь это приводит либо к возрастанию рисков кровотечения, либо к неэффективности проводимой терапии. Таким образом, на данный момент не существует оптимального решения в выборе препаратов для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий у пациентов, не способных приобретать прямых оральных антикоагулянтов в связи с финансовым положением с одной стороны, и не имеющих возможности регулярного контроля МНО, с другой.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, осведомленность

ANTITHROMBOTIC THERAPY FOR NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION: PROBLEMS OF PROPER SELECTION

Zvereva P.I., Fedorin M.M., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A.

Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: niknik.67@mail.ru

Aim: to study the problems of prescribing proper antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation based on the analysis of current clinical guidelines and research of real clinical practice. Main results: There was a discrepancy between the guidelines for treatment of atrial fibrillation and their actual practical application. Despite obvious need of prescribing antithrombotic therapy, there were cases of not prescribing any drug or recommending out-of-date drug, and in the exceptional cases – the prohibited drug. The main reasons were highlighted: low awareness by doctors, high cost of new drugs, low patients' compliance. Conclusion: Despite the increasing level of awareness of doctors about the positive aspects of new oral anticoagulants, the majority of doctors choose warfarin as the first-line medication. Since the high cost of treatment using direct oral anticoagulants sharply limits their use at present time. Departing from progressive methods of struggle complications of atrial fibrillation and choosing more affordable and better-known warfarin, the doctor faces with reluctance of a wide group of patients who cannot undergo timely and continuous laboratory monitoring of international normalized ratio (INR). In its turn, this leads either to increased risk of bleeding or to the ineffectiveness of the therapy. Thus, at the moment there is no optimal solution of the drug selection for the stroke prevention in patients with atrial fibrillation who are unable to purchase direct oral anticoagulants due to the financial position on the one hand, and those who do not have a possibility of the regular monitoring of INR, on the other hand.

 $Keywords: a trial\ fibrillation,\ antithrombotic\ the rapy,\ warfarin,\ direct\ oral\ anticoagulants,\ awareness$

В течение последних десятилетий проблема нарушений ритма сердца приобретает всё большую значимость, особенное место среди данной группы патологий отведено фибрилляции предсердий (ФП) в связи с её широким распространением. В настоящее время фибрилляция предсердий встречается в доле 1–2% от общей популяции [1, 2]. Более того прогнозируется дальнейший рост количества больных с увеличением доли этой патологии в расходах системы здравоохранения, что связано с общим постарением населения, а также наличием

сопутствующей патологии [3, 4]. При этом к 2050 г. ожидается по меньшей мере удвоение количества пациентов с ФП [5].

Соответственно возрастающему количеству людей, страдающих данным заболеванием, растет и актуальность вопроса адекватной фармакотерапии, а именно профилактики тромбоэмболических осложнений. В настоящее время многочисленные научные исследования направлены на облегчение врачебной деятельности в плане диагностики (шкала оценки тяжести симптомов, связанных с фибрилляцией пред-

сердий ЕНRA) и оценки риска развития осложнений (шкала CHA2DS2-VASC для оценки риска инсульта). Современная фармакология предоставляет выбор антикоагулянтов для защиты пациентов и увеличения продолжительности и качества их жизни [6]. Важным остается вопрос, насколько в действительности данные рекомендации используются врачами в рутинной практике и каков их вклад в минимизацию рисков развития тромбоэмболических осложнений. Это позволило сформулировать цель настоящего обзора.

Цель исследования: изучить проблемы назначения пациенту с ФП адекватной антитромботической терапии на основе анализа современных клинических рекомендаций и оснований для выбора и применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Согласно заключению Всемирной Организации Здравоохранения совместно со Всемирной федерацией сердца и Всемирной организацией по борьбе с инсультом, ФП – это жизнеугрожающая форма тахиаритмии, которая характеризуется преимущественно хаотичной электрической активностью предсердий и требует обязательной медицинской помощи.

ФП – прогностически неблагоприятное заболевание, которое достоверно повышает вероятность развития у пациента тромбо-эмболических осложнений или летального исхода [7]. Любой тип ФП значительно увеличивает риск развития ишемического инсульта, например, неклапанная ФП повышает вероятность этого события примерно в 5 раз по сравнению с лицами тех же демографических групп с синусовым ритмом [3, 8, 9]. Ишемические инсульты, произошедшие на фоне имеющейся ФП, ассоциируются с большей вероятностью развития повторного инсульта, инвалидизацией пациентов и их смертностью [10–12].

В настоящее время основным методом профилактики тромбоэмболических осложнений является антитромботическая терапия [7, 13], что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями (AFASAK; SPAFI; CAFA; EAFT; BAATAF и др.). Основным недостатком антитромботической терапии, который зачастую становится причиной не назначения врачом адекватного лечения или отказа от данного лечения самого пациента, является угроза кровотечений [14]. Существуют шкалы, разработанные с целью определения риска геморрагических осложнений. В исследовании информативности одной из самых распространенных, но в настоящее время почти не используемой шкалы HAS-BLED было выявлено, что при оценке риска кровотечения как «общий низкий (2,6 баллов)» лечение антикоагулянтом продолжительностью 6 месяцев вызвало развитие чрезмерной гипокоагуляции у 63% пациентов [10].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению ESC 2016 при назначении противоэмболической терапии предпочтение стоит отдавать новым антикоагулянтам, реалиями нашего времени же является тот факт, что варфарин до сих пор является самым назначаемым препаратом [7, 15]. При этом назначение варфарина имеет множество особенностей, которые осложняют его практическое применение. Первостепенной и одной из самых трудных задач, стоящих перед врачом, является назначение адекватной дозы препарата, для достижения максимальной эффективности и безопасности применения, а также систематически контроль уровня антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО) [8]. Доказано, что варфарин на 64% эффективнее снижает риск развития инсульта по сравнению с плацебо, на 38% – по сравнению с ацетилсалициловой кислотой [16], на 40% – по сравнению с комбинацией ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом [17], но данные метанализа R. G. Hart и соавт. и исследование ACTIVE-W верны лишь в случае поддержания МНО в целевом диапазоне 65 % времени и более. Согласно анализу применения варфарина у пациентов с постоянной формой ФП в поликлинических условиях из 84 больных, имеющих показания к применению варфарина, только 7 (8%) поддерживали МНО в терапевтическом диапазоне [18].

Более того, на подбор оптимальной дозы варфарина влияет и генетическая предрасположенность [19]. Интересным является тот факт, что азиатские популяции требуют более низких доз для достижения оптимальной коагуляции, чем кавказские или африканские популяции [20]. Существующая генетически обусловленная индивидуальная чувствительность к антагонистам витамина К связана с полиморфизмом 2 аллельных вариантов гена СҮР2С9, кодирующего активностью ферментов печени семейства р-450, а также полиморфизмом гена VKORC1 (Vitamin K epoxide reductase) – эпоксид редуктаза витамина К [6, 7]. Однако фармакогенетический подход в настоящее время является лишь дополнительным методом подбора дозы варфарина [7].

При назначении антитромботической терапии врач должен помнить и о других факторах, усиливающих или ослабляющих действие варфарина: витамин-Ксодержащие продукты питания в рационе

больного, хронический алкоголизм, прием целого ряда лекарственных средств, заболевания желудочно-кишечного тракта, связанные со сниженной всасывательной активностью в кишечнике, обструкция желчевыводящих путей, применение антибиотиков [21]. Редким, но достаточно грозным осложнением применения варфарина являются кожные некрозы, появляющиеся первоначально в виде экхимозов, но быстро прогрессирующие в геморрагические буллы [21].

Такие явные недостатки варфарина привели к появлению и наилучшему изучению группы ПОАК, которые в настоящее время приобретают все большее практическое значение. Явными плюсами данной группы лекарственных средств является отсутствие необходимости индивидуального подбора дозы при повседневном использовании и, как следствие, регулярного контроля МНО, данные препараты обладают большей предсказуемостью действия и не имеют связи с приемом определенных продуктов питания [3, 16, 22, 23].

К этой группе относятся избирательные прямые антагонисты активированного X фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан, а также избирательный прямой антагонист тромбина дабигатрана этексилат [24].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (ROCKETAF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE, AF-TIMI 48) послужили основанием для «расширения» показаний к применению прямых ингибиторов факторов свертывания крови, поскольку препараты этой группы по крайней мере не уступали антагонистам витамина К по эффективности и имели преимущества по безопасности [25]. Как уже упоминалось ранее, что в последних рекомендациях как европейского, так и российского общества кардиологов, сказано, что большинству пациентов с ФП, которые нуждаются в антикоагулянтной терапии, целесообразно назначать новые пероральные антикоагулянты [13, 26].

Однако насколько готовы зарубежные и российские врачи к применению новых препаратов на практике?

В данный момент о состоянии зарубежной антитромботической терапии у пациентов с ФП на практике мы можем говорить по результатам пилотного европейского регистра EORP (EURObservational Research Programme), в котором было задействованы более 3100 пациентов в 9 странах. Обнаружено, что врачи все еще довольно часто используют ацетилсалициловую кислоту для предотвращения возникновения острого нарушения мозгового кровообращения

у больных с ФП, невзирая на последние стандарты в области профилактики и лечения пациентов с данной патологией, согласно которым антиагреганты не могут использоваться в целях предупреждения инсульта при ФП [13, 27–29]. При этом часть зарубежных врачей полагают, что ацетилсалициловая кислота — это безопасный и эффективный препарат, который можно использовать для профилактики любого типа инсульта.

В европейском исследовании Euro Heart Survey в 2012 г. было установлено, что большинству пациентов с ФП (72%) назначается варфарин и всего 8% случаев связаны с назначением ПОАК. Изучение регистра пациентов с фибрилляцией предсердий PREFER АГ, проведенного в 2013–2014 гг. во Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании, указало, что в большинстве случаев, связанных с ФП, пациенты принимают варфарин, меньшая часть применяет антиагреганты и еще меньшая часть получает ПОАК [27, 30, 31].

Известно, что в России в 2014 г. менее половины врачей (терапевтов и кардиологов) использовали в своей практике рекомендованные европейскими и отечественными экспертами антикоагулянты (варфарин, дабигатран или ривароксабан). При этом варфарин применялся наиболее часто среди этих препаратов – в 30% случаев. Кроме того, высок процент назначений монотерапии ацетилсалициловой кислотой (каждый пятый случай) [32], что противоречит современным стандартам лечения.

Важно, что в каждом четвертом случае врачи рекомендуют прием антиагрегантов, которые не обладают достаточной доказательной базой при ФП и не были включены в рекомендации ведущих европейских и отечественных экспертов, либо же представлены в качестве запасных вариантов антитромботической терапии. Сюда относятся такие препараты, как фенилин, синкумар, клопидогрел, дипиридамол, пентоксифилин [32].

Среди пероральных антикоагулянтов в качестве препарата выбора для профилактики инсульта при ФП подавляющее большинство врачей в 2014 г. назвали варфарин. И лишь небольшое количество медиков поставили препаратом выбора один из ПОАК – дабигатран (7%) или ривароксабан (5%) [32].

В российском исследовании, проведенном в 2015 г., было выявлено, что только 40% пациентов с неклапанной ФП получают антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе. В том числе 30,4% варфарин, 3,2% принимали варфарин в со-

четании с антиагрегантами и 6,4% пациентов принимали ПОАК. Значительная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты — 38,4%. Имеет особое значение тот факт, что из 21,6% пациентов, не получавших антитромботическую терапию, большая часть имели 2 и более факторов риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc — т.е. несомненные показания для лечения антикоагулянтами [33].

В этом же исследовании было обнаружено, что на стационарном этапе лечения в кардиологическом отделении терапия антикоагулянтами была назначена в 74,4% случаев, в том числе монотерапию варфарином получали 45,6% пациентов, сочетание варфарина с антиагрегантами – 7,2% и 21,6% пациентам была назначена терапия ПОАК. Большинство этих больных получали дабигатрана этексилат. Довольно существенная доля больных, которым были показаны антикоагулянты, принимали антиагреганты – 20% пациентов. Важно, что в это число вошли несколько больных, имевших 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc, а также 17,6% больных с 2 и более факторами риска инсульта по данной шкале [33]. При анализе причин не назначения этим пациентам антикоагулянтов было обнаружено следующее: подавляющее большинство этих пациентов категорически отказались от терапии варфарином в связи с невозможностью регулярного посещения поликлиники и контроля МНО, а также отказались принимать ПОАК, не требующие контроля лабораторных показателей, в связи с финансовыми трудностями по приобретению этих препаратов [33].

Так почему же врачи так часто отказываются от назначения ПОАК пациентам с неклапанной ФП?

В исследовании 2014 г. в качестве основной причины, ограничивающей применение НОАК большинство медиков (60%) указывали на высокую стоимость препаратов [32]. Здесь следует отметить, что важным шагом по увеличению доступности новых антикоагулянтов станет анонсированная недавно локализация производства ривароксабана непосредственно в России, в Санкт-Петербурге. Она намечена на 2019 г. [34]. Кроме того, необходимо обратить внимание на иностранные исследования об экономической эффективности использования ПОАК, в частности дабигатрана, в системах здравоохранения США и Швеции, которые демонстрируют, что препараты могут быть экономически эффективны у большинства больных с ФП [34, 35].

Каждый шестой отечественный медик отмечает отсутствие или недостаток дан-

ных и знаний о ПОАК [20]. Интересно, что в другом исследовании, проведенном годом ранее, было выявлено, что недостаточно информированным о механизмах действия новых препаратов считает себя более чем каждый третий врач [20].

Более чем в одном из десяти случаев у медиков имеется отсутствие желания экспериментировать с новыми препаратами, потому что уже наработан большой опыт в использовании варфарина. 9% терапевтов и кардиологов полагают, что отсутствие необходимости исследования лабораторных показателей (например, МНО) может осложнить контроль безопасности приема ПОАК. Еще 7% медиков указывают, что ПОАК либо не имеют преимуществ в эффективности и безопасности, либо таковые у них хуже по сравнению с варфарином [32]. Стоит заметить, что ранее мы уже говорили о результатах рандомизированных контролируемых исследований (ROCKETAF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE, AF-TIMI 48), которые указывают нам на обратное [25].

Конечно, в некоторых случаях неназначение пероральных антикоагулянтов обусловлено объективными причинами. Например, в американском исследовании препятствиями к назначению данных препаратов служили злоупотребление алкоголем, противопоказания, деменция, желудочнокишечные и внутричерепные кровотечения, нарушение функции печени и почек [36].

Заключение

Таким образом, в результатах исследований, проводимых в течение последних 5 лет, был выявлен невысокий уровень осведомленности как отечественных, так и иностранных врачей о современных принципах предупреждения развития инсульта, системных эмболий и кровотечений у больных фибрилляцией предсердий. Невзирая на последние стандарты в области профилактики и лечения пациентов с данной патологией, в наше время продолжают применяться некоторые антитромботические препараты, не включенные в рекомендации ведущих европейских и российских экспертов и даже запрещенные к использованию. При этом медики преуменьшают угрозу развития инсульта, опасаясь скорее геморрагических осложнений, несмотря на результаты большого количества клинических исследований.

Вопреки возрастающему уровню информированности врачей о положительных сторонах новых оральных антикоагулянтов, большинство называет препаратом выбора именно варфарин. Так как на данный момент высокая стоимость лечения

с помощью ПОАК резко ограничивает их применение. Отходя от прогрессивных методов борьбы с осложнениями при ФП и выбирая более дешевый и изученный варфарин, врач сталкивается с низким комплаенсом довольно широкой группы пациентов, которые неспособны своевременно и постоянно осуществлять лабораторный контроль уровня МНО. В свою очередь это приводит либо к возрастанию рисков кровотечения, либо к неэффективности проводимой терапии.

Таким образом, на данный момент не существует оптимального решения в выборе препаратов для профилактики инсульта при ФП у пациентов, не способных приобретать ПОАК в связи с финансовым положением, с одной стороны, и не имеющих возможности регулярного контроля МНО, с другой стороны. Сегодня мы можем предположить, что современный взгляд на антитромботическую терапию при ФП и достаточно высокая стоимость ПОАК с большой вероятностью предрасполагают к тому, что варфарин все же будет широко использоваться в ближайшие годы. Тем не менее на ПОАК возлагаются большие надежды в области профилактики развития инсультов у больных с ФП.

Список литературы

- 1. Бокерия Л.А., Турдубаев А.К., Сергеев А.В. Структурное и функциональное ремоделирование предсердий у пациентов после катетерной и хирургической аблации фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. 2016. № 2. С. 73–79.
- 2. Фонякин А.В. Современные рекомендации и перспективы применения новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной фибрилляции предсердий // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 4. С. 19–25.
- 3. Голухова Е.З., Булаева Н.И. Фибрилляция предсердий 2014: по материалам обновленных рекомендаций АНА/ ACC/HRS // Креативная кардиология. 2014. № 3. С. 5–13.
- 4. Канорский С.Г. Антитромботическая терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий: выбор, основанный на доказательствах эффективности и безопасности // Трудный пациент. 2014. № 7. С. 20–25.
- 5. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Adams R.J., Berry J.D., Brown T.M., Carnethon M.R., Dai S., de Simone G., Ford E.S., Fox C.S., Fullerton H.J., Gillespie C., Greenlund K.J., Hailpern S.M., Heit J.A., Ho P.M., Howard V.J., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Makuc D.M., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McDermott M.M., Meigs J.B., Moy C.S., Mozaffarian D., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Rosamond W.D., Sorlie P.D., Stafford R.S., Turan T.N., Turner M.B., Wong N.D., Wylie-Rosett J.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2011. vol. 123. no. 4. P. e18-e209.
- 6. Вавилова Т.В. Антикоагулянты в клинической практике. Место антагонистов витамина К на фоне новых оральных антикоагулянтов // Медицинский совет. 2015. № 12.
- 7. Долгова Е.Л., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией

- предсердий: выбор препарата и подбор дозы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 3. С. 292–300.
- 8. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Трухин А.И. Современные возможности антикоагулянтной терапии больных с фибрилляцией предсердий // Клиницист. 2015. № 3. С. 15–21.
- 9. Ziegler P.D., Glotzer T.V., Daoud E.G., Singer D.E., Ezekowitz M.D., Hoyt R.H., Koehler J.L., Coles J. Jr., Wyse D.G. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. The American Journal of Cardiology. 2012. vol. 110. no. 9. P. 1309–1314.
- 10. Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Курбанов Р.Д. Информативность шкалы HAS-BLED в прогнозировании риска развития чрезмерной гипокоагуляции/ кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий // Клиническая фармакология и терапия. 2013. № 5. С. 30–33.
- 11. Саливончик Д.П. Фибрилляция предсердий: этапы лечебно-диагностических мероприятий (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 3 (37). С. 14–21.
- 12. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Conti J.B., Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Murray K.T., Sacco R.L., Stevenson W.G., Tchou P.J., Tracy C.M., Yancy C.W., ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2014. vol. 64. no. 21. P. 2246–2280.
- 13. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явелов И.С. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2012. 100 с.
- 14. Калемберг А.А., Давтян К.В., Симонян Г.Ю., Шатахцян В.С. Современные стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий // Атеротромбоз. 2016. № 2. С. 1–13.
- 15. Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. 2014. № 75. С. 50–75.
- 16. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Annals of Internal Medicine. 2007, vol. 146, no. 12, P. 857–867.
- 17. ACTIVE Investigators, Connolly S.J., Pogue J., Hart R.G., Hohnloser S.H., Pfeffer M., Chrolavicius S., Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine. 2009. vol. 360. no. 20. P. 2066–2078.
- 18. Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Маринин В.Ф., Милованова В.В., Коссовская А.В., Аль-Ахмед Фейсал, Кукес В.Г. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях // Клиническая фармакология и терапия. 2012. № 1. С. 42–46.
- 19. Yin T., Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 rationale and perspectives. Thrombosis Research. 2007. vol. 102. no. 1. P. 1–10.
- 20. Lee M.T., Klein T.E. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. European Journal of Human Genetics, 2013, vol.58, no. 6. P. 334–338.
- 21. Шубик Ю.В. Варфарин и его место в профилактике тромбоэмболий при фибрилляции предсердий // Медицинский совет. 2015. № 17. С. 38–43.
- 22. Lip G.Y., Larsen T.B., Skjøth F., Rasmussen L.H. Indirect Comparisons of New Oral Anticoagulant Drugs for Efficacy and Safety When Used for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2012. vol. 60. no. 8. P. 738–746.
- 23. De Caterina R., Husted S., Wallentin L., Andreotti F., Arnesen H., Bachmann F., Baigent C., Huber K., Jespersen J.,

- Kristensen S.D., Lip G.Y., Morais J., Rasmussen L.H., Siegbahn A., Verheugt F.W., Weitz J.I.; Coordinating Committee. New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes. ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease Position Paper. Journal of the American College of Cardiology. 2012. vol. 59. no. 16. P. 1413–1425.
- 24. Явелов И.С. Пероральные антикоагулянты прямого действия в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных с различной сопутствующей патологией // Терапия. 2017. № 2. С. 28–33.
- 25. Моисеев С.В. Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения // Клиническая фармакология и терапия. 2016. № 1. С. 19–25.
- 26. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., Savelieva I., Atar D., Hohnloser S.H., Hindricks G., Kirchhof P.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European Heart Journal. 2012. vol. 33. no. 21. P. 2719–2747.
- 27. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A., Santini M., Kalarus Z., Rasmussen L.H., Oliveira M.M., Mairesse G., Crijns H.J., Simantirakis E., Atar D., Kirchhof P., Vardas P., Tavazzi L., Maggioni A.P. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. Europace. 2014. vol. 16. no. 6. P. 308–319.
- 28. Larsen T.B., Gorst-Rasmussen A., Rasmussen L.H., Skjøth F., Rosenzweig M., Lip G.Y. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. The American Journal of Medicine. 2014. vol. 127. no. 7. P. 650–656.
- 29. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P.; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Ass

- sociation Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013. vol. 15. no. 5. P. 625–651.
- 30. Turakhia M.P., Solomon M.D., Jhaveri M., Davis P., Eber M.R., Conrad R., Summers N., Lakdawalla D. Burden, timing, and relationship of cardiovascular hospitalization to mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed atrial fibrillation. American Heart Journal. 2013. vol. 166. no. 3. P. 573–580.
- 31. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H., De Caterina R., Le Heuzey J.Y., Schilling R.J., Schmitt J., Zamorano J.L. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboemolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). Europace. 2014. vol. 16. no. 1. P. 6–14.
- 32. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., Комков Д.С., Юсова И.А. Что думают и знают врачи об антитромботической терапии при фибрилляции предсердий? // Кардиология. 2014. № 10. С. 32–38.
- 33. Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., Ионин В.А., Чубенко Е.А., Кацап А.А., Яцук Д.И. Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике // Атеротромбоз. 2015. № 1. С. 16–23.
- 34. Шубик Ю.В. Особенности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в России // Вестник аритмологии. 2017. № 87. С. 5–6.
- 35. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. European Heart Journal. 2012. vol. 33. no. 12. P. 1500–1510.
- 36. Baczek V.L., Chen W.T., Kluger J., Coleman C.I. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. BMC Family practice. 2012. vol. 13. no. 5. URL: https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-13-5 (дата обращения: 16.11.2018).