

Ю.П. Скирденко^{1, 2}, Н.А. Николаев², М.А. Ливзан², А.В. Ершов³

¹ Клинический кардиологический диспансер, Омск, Российская Федерация

² Омский медицинский государственный университет, Омск, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий в реальной практике: проблемы и перспективы

В обзоре современной литературы анализируются актуальные проблемы лечения больных фибрилляцией предсердий, а именно тромбопрофилактика и применение антикоагулянтной терапии. В статье описываются современные возможности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных фибрилляцией предсердий высокого риска. Демонстрируется факт недостаточного использования профилактической антитромботической терапии у пациентов при фибрилляции предсердий с высоким тромботическим риском, что связано как с неполным выполнением клинических рекомендаций врачом, так и с низкой приверженностью пациентов к приему назначенных антикоагулянтов. В обзоре литературы обсуждаются трудности применения оральных антикоагулянтов, в частности препаратов прямого действия и их высокое финансовое бремя, а также антикоагулянтов непрямого действия и нестабильность их фармакологического эффекта. В статье демонстрируются трудности терапии варфарином, такие как недостаточная приверженность лечению, генетические особенности пациента, алиментарные и лекарственные взаимодействия. Показано, что данные по приверженности к лекарственной терапии не отличаются однородностью и не в полной мере учитывают влияние пациентзависимых характеристик. Отдельно обсуждается разработка индивидуализированного алгоритма по выбору антикоагулянта для длительного применения у больных фибрилляцией предсердий с позиции пациентоориентированного подхода.

Ключевые слова: антикоагулянты, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, приверженность.

(Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А., Ершов А.В. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий в реальной практике: проблемы и перспективы. *Вестник РАМН*. 2019;74(2):98–107. doi: 10.15690/vramn1116)

Введение

Для поиска первичной информации использованы базы данных PubMed и eLIBRARY, глубина поиска составляла 5 лет; в качестве ключевых использованы следующие слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, НОАК, ПОАК, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, варфарин, CYP2C9, VCORC1.

Фибрилляция предсердий (ФП) — суправентрикулярная тахикардия с хаотичной активацией предсердий, проявляется нескоординированными сокращениями отдельных групп предсердных мышечных волокон и, как следствие, неэффективным сокращением предсердий, является независимым предиктором смерти [1].

Распространенность ФП в среднем составляет 0,4–2%, однако в возрастной группе старше 80 лет может

Yu.P. Skirdenko^{1, 2}, N.A. Nikolaev², M.A. Livzan², A.V. Ershov³

¹ Clinical cardiology dispensary, Omsk, Russian Federation

² Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation in Real Practice: Problems and Prospects

In the review of the current literature urgent issues of treatment of patients with atrial fibrillation are analyzed, namely prevention of thrombosis and the use of anticoagulants therapy. The article describes the current possibilities of prevention thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation at high risk. The fact of insufficient use of preventive antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with high thrombotic risk is demonstrated, which is associated both with incomplete adherence of doctors to the implementation of clinical recommendations, and with low adherence of patients to receiving prescribed anticoagulants. The review of the literature discusses the difficulties of the use of oral anticoagulants, in particular direct action and their high financial burden, and anticoagulants indirect action and instability of their pharmacological effect. The article demonstrates the difficulties of warfarin therapy, such as insufficient adherence to treatment, genetic characteristics of the patient, alimentary and drug interactions. When discussing the issue of insufficient adherence, it is shown that the data on adherence to drug therapy are not homogeneous and do not fully take into account the influence of patient-dependent characteristics. The prospects of developing an individualized algorithm for choosing an anticoagulant for long-term administration for patients with atrial fibrillation from the position of a patient-oriented approach are separately discussed.

Key words: anticoagulants, warfarin, atrial fibrillation, thromboembolism.

(For citation: Skirdenko YuP, Nikolaev NA, Livzan MA, Ershov AV. Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation in Real Practice: Problems and Prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(2):98–107. doi: 10.15690/vramn1116)

достигать 8–10%. В США страдают ФП от 2,7 до 6,1 млн взрослых жителей, и в течение следующих 25 лет прогнозируется их удвоение [2]. В России, по прогнозам экспертов, количество пациентов с ФП в ближайшие 50 лет удвоится, а заболевание приобретет характер эпидемии [2].

В результате старения населения и улучшения выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией увеличение распространенности ФП в обозримом будущем может стать экспоненциальным. Обусловленное таким ростом существенное бремя для общества потребует решения задач, связанных с улучшением качества лечения больных ФП.

Тромбоэмболические осложнения фибрилляции предсердий и возможности их профилактики

Смертность больных ФП в 2–5 раз выше по сравнению с популяцией пациентов, сохраняющих синусовый ритм. Ведущей причиной смертности при ФП являются тромбоэмболические осложнения, частота развития которых достигает 5% в год [1]. Общая частота мозговых эмболий (включая преходящие нарушения мозгового кровообращения и инсульты, выявляемые ретроспективно) у больных ФП достигает в год 7% [3].

ФП является причиной 20% инсультов, причем риск смерти в данном случае в 2 раза выше, а затраты на лечение в 1,5 раза больше, чем при инсультах иной этиологии [1]. Более половины кардиоэмболических инсультов связаны с клапанной ФП, из них почти половина (45%) сопряжена с тяжелыми неврологическими нарушениями или носит фатальный характер [4].

С учетом вышеизложенного, проблема предотвращения тромбоэмболических осложнений при ФП представляет собой актуальную медицинскую и социальную задачу.

Варфарин — антикоагулянт непрямого действия

Долгое время варфарин был единственным пероральным антикоагулянтом для профилактики тромбоэмболических осложнений и в настоящее время остается одним из основных препаратов, используемых в рутинной клинической практике [4]. Доказательная база варфарина в отношении профилактики мозгового инсульта у пациентов с ФП весьма значительна: широко известно, что варфарин на 60% лучше профилактирует тромбоэмболические осложнения, чем плацебо, и на 40% лучше, чем аспирин, снижая общую смертность на 26% [1]. Среди ишемических инсультов, развившихся на фоне терапии варфарином, 2/3 являлись нефатальными. К предикторам неэффективности тромбопрофилактики варфарином отнесены снижение когнитивных функций, инсульт в анамнезе и диапазон терапевтического воздействия менее 70% [4].

Варфарин по-прежнему остается единственным разрешенным оральным антикоагулянтом с доказанной эффективностью и достаточной безопасностью у больных с клапанной ФП (термин «клапанная ФП» был введен в связи с существованием строгих ограничений на включение пациентов с патологией клапанов сердца во все рандомизированные клинические исследования с прямыми оральными антикоагулянтами, ПОАК). Накоплен большой клинический опыт использования варфарина у тяжелых коморбидных больных, в гериатрической прак-

тике, у пациентов с полиорганной патологией и тяжелой почечной недостаточностью.

Несмотря на свою эффективность, варфарин имеет ряд недостатков, связанных с непредсказуемостью фармакологического профиля и узким терапевтическим окном, что приводит к необходимости мониторингования и поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне, что существенно усложняет применение препарата [5].

На антикоагулянтные эффекты варфарина оказывают влияние генетические особенности, употребление различных продуктов питания, прием ряда лекарственных препаратов, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, неудовлетворительная приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций [6]. Необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и опасность развития чрезмерной или недостаточной гипокоагуляции — основные сложности варфаринотерапии. По данным крупных исследований, выполненных еще в 1990–2000-х годах, частота больших кровотечений при терапии варфарином составляла от 1,3 до 6,0% в год [7]. При анализе исследований ПОАК (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF) частота больших кровотечений в группах варфарина достигала 4%, а частота внутримозговых кровоизлияний — 0,75% в год [8–10]. Самыми опасными осложнениями варфаринотерапии являются внутримозговые кровотечения, которые случаются примерно у 4 из 1000 пациентов, и у половины из них приводят к летальному исходу.

Деление всех геморрагических осложнений на большие, небольшие клинически значимые и малые в крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [11] продемонстрировало, что малые геморрагические осложнения составляют 1/3 всех кровотечений и при всем своем беспокойстве для больного не являются основанием для отказа от антикоагулянтной терапии. Предикторами развития больших и клинически значимых геморрагических осложнений у больных, длительно принимающих варфарин, были лабильное МНО, рецидивирующие малые геморрагии и терапия амиодароном.

Прямые оральные антикоагулянты

У больных с клапанной ФП альтернативой варфарину являются *прямые ингибиторы фактора Ха* (ривароксабан, аписабан, эдоксабан) или *прямые ингибиторы тромбина* (дабигатран), которые в сравнении с варфарином не требуют лабораторного контроля, титрации дозы, имеют широкое «терапевтическое окно» и лучший профиль безопасности [6, 12], оказывают более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие и реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами.

Частота применения ПОАК в западных странах, по данным регистра GLORIA-AF, превысила частоту назначения варфарина [13]. В России на данный момент использование ПОАК не превышает использования антагонистов витамина К, но тенденция к увеличению их доли наблюдается [14].

Все ПОАК имеют более короткий в сравнении с варфарином период полувыведения (5–17 ч), меньший риск межлекарственных взаимодействий. Однако такие препараты, как амиодарон, верапамил и дронадарон, существенно увеличивают плазменную концентрацию дабигатрана (на 12–60, 12–180 и 70–100% соответственно), несколько влияют на концентрацию ривароксабана; указания на их влияние на концентрацию аписабана от-

сутствуют. Дилтиазем на 40% повышает концентрацию апиксабана, не влияет на концентрацию дабигатрана и немного увеличивает концентрацию ривароксабана [8–10].

Исследования RE-LY [9], ROCKET-AF [10], ARISTOTLE [8] показали, что ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) не менее эффективны в профилактике тромбоэмболических осложнений, чем варфарин, но имеют лучший профиль безопасности, сопровождаются значимо меньшим количеством таких жизнеопасных кровотечений, как внутричерепные. Однако большую эффективность показал только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут; ривароксабан и апиксабан не снижали частоты ишемического инсульта по сравнению с варфарином [8–10].

Однако по ряду причин, прежде всего социальных, группа прямых оральных антикоагулянтов в России используется не повсеместно. Короткий период полувыведения ПОАК оборачивается повышением риска тромбоэмболических осложнений при пропуске приема, а отсутствие лабораторного контроля приводит к невозможности срочного выявления гипо- или гиперкоагуляции.

Действующие рекомендации по ведению больных с ФП поддерживают ПОАК для таких пациентов как приоритетный выбор [1, 3, 15, 16]. Применение варфарина рекомендовано при адекватном контроле МНО и достаточной приверженности лечению.

В настоящее время применение ПОАК — это большие финансовые затраты, даже учитывая расходы на лабораторный контроль варфарина, что способствует дальнейшему широкому его использованию. Немаловажной задачей будущих исследований является экономическое обоснование более широкого использования ПОАК.

В России более 1 млн человек нуждаются в терапии антикоагулянтами [17]. Варфарин остается наиболее применяемым препаратом, а количество его назначений за последние 6 лет выросло почти наполовину (45%). В России 85% пациентов, нуждающихся в антикоагуляции, принимают именно варфарин, что вполне объяснимо, т.к. он почти в 15 раз дешевле, чем препараты группы ПОАК. По данным А. Рудаковой [17], средняя стоимость терапии варфарином курсом 1 мес составляет 188 руб., дабигатраном — 2859 руб., ривароксабаном — 2830 руб., апиксабаном — 2610 руб. Однако с 2015 г. отмечается тенденция к увеличению продаж ПОАК [18].

Прием антикоагулянта — это, как правило, пожизненная терапия, в связи с чем финансовые вопросы являются особо актуальными. Следует понимать, что высокая стоимость терапии способна снизить приверженность лечению. Однако ПОАК входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и могут быть предоставлены пациенту по решению врачебной комиссии на льготных условиях. В общем объеме фармакоэкономических затрат стоимость лекарственного препарата составляет лишь малую часть, однако ее роль становится исключительно значимой для пациента в случае, когда приобретение ПОАК осуществляется за его счет.

Результаты фармакоэкономических расчетов [17], продемонстрировавшие, что включение апиксабана в перечень жизненно необходимых лекарственных средств, вероятно, обеспечит экономии бюджета системы здравоохранения в 127–129 млрд руб. в течение 5 лет, позволили авторам рекомендовать препарат к включению в программы по профилактике тромбоэмболических осложнений

у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [17]. По другим ПОАК подобных расчетов нами не обнаружено. Учитывая имеющиеся данные доказательной медицины по антитромботической терапии ФП, на сегодняшний день корректно говорить о дифференцированном выборе антикоагулянта, который складывается из множества факторов, а не сравнивать препараты по принципу «лучше-хуже».

Антикоагулянтная терапия в реальной практике: проблемы назначаемости и приверженности

Недостаточное назначение

Не вызывает сомнений, что постоянная антикоагулянтная терапия (ПОАК или варфарин) — краеугольный камень первичной и вторичной профилактики инсульта у больных ФП. Однако, по данным реальной клинической практики, при всей очевидной необходимости приема антикоагулянтов больными высокого риска тромбоэмболических осложнений большая часть пациентов с церебральным инсультом на фоне фибрилляции предсердий (85,19%) не принимала вообще или принимала непостоянно предписанные антитромботические препараты [19]. Из числа пациентов Нижнего Новгорода с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне ФП более половины не имели антикоагулянтов в назначениях, а 18,2% пациентов не следовали полученным рекомендациям. Это позволяет выявить две основные проблемы антикоагулянтной терапии при ФП — низкая назначаемость врачом и низкая приверженность пациента.

В рекомендациях ведущих европейских, американских и отечественных кардиологических сообществ [1, 3, 15, 16] подчеркивается необходимость использования антикоагулянтов при ФП с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, при этом результаты крупных регистров [20–22] свидетельствуют о недостаточной назначаемости антикоагулянтов (около 50–60%), использовании антиагрегантов (25–30%) либо вовсе отсутствии какой-либо терапии (6–20% пациентов). При анализе региональных данных по Российской Федерации показана минимальная назначаемость антикоагулянтов в Рязани (3,5%) [23], а максимальная — в Волгограде (70%) [24]. Результаты исследования, выполненного в 2014 г. [24], свидетельствуют о недостаточной частоте назначения антикоагулянтов — около 30%. К сожалению, до сих пор в назначениях встречаются антиагреганты как препараты антитромботической терапии при ФП. Так, в Саратове у 51% пациентов использовались антиагреганты, а у 16,3% пациентов антитромботическая терапия отсутствовала вовсе [25].

В Сулимовым с соавт. [26] показано, что среди пациентов, находившихся в стационаре в период с 2011 по 2014 г., более 1/3 (36,6%) не получали антитромботической терапии, а в 73% случаев использовался варфарин; из ПОАК 22,4% пациентов получали дабигатран и 4,6% — ривароксабан. Тем не менее, по словам самих авторов, данные, полученные в университетской клинике, для России можно считать очень высокими. Так, регистр РЕКВАЗА продемонстрировал неназначение антикоагулянтов в 95,9% случаев (3,6% пациентов получили варфарин, 0,6% — дабигатран) [23]. Низкий уровень использования антикоагулянтов показан и в Саратове: 28,6% пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений получали варфарин, а 71,4% пациентов остались без антикоагулянтов [26].

Смещение акцента на анти тромботическую терапию при ФП продиктовано тем, что тромбоз эмболические осложнения являются наиболее значимой угрозой для пациента с ФП. Однако данные всех наблюдательных исследований демонстрируют, что свыше 1/3 пациентов остаются без адекватной тромбопрофилактики. Проблемы недостаточного назначения препаратов с доказанным влиянием на прогноз у пациентов с ФП актуальны не только для нашей страны. Причины и частота неназначения антикоагулянтов пациентам с ФП в России и за рубежом оказались сопоставимыми. Ситуация в России, как уже сообщалось, обусловлена большим финансовым бременем для пациентов, поэтому ПОАК имеют меньшее распространение, чем варфарин.

Приверженность к лечению

Еще одним ключевым компонентом в низкой частоте приема антикоагулянтов наряду с воздержанием их назначения врачом является комплаентность самого пациента к терапии. Очевидно, что приверженность есть залог эффективного лечения, уменьшения частоты осложнений и улучшения отдаленных клинических исходов.

Низкая приверженность к антикоагулянтам ассоциирована с ростом числа как тромбоз эмболических, так и геморрагических осложнений, поэтому перед принятием решения о назначении антикоагулянта на длительный срок целесообразно выбирать препарат, обеспечивающий достаточный настрой пациента на лечение. Наиболее ярко проблемы неадекватного следования предписанию проявляются для препаратов с узким «терапевтическим окном», к которым относится варфарин. Более высокой приверженности к лечению ПОАК должны способствовать отсутствие необходимости в титрации дозы и рутинном лабораторном мониторинге, а также низкий риск межлекарственных взаимодействий.

Неожиданными оказались результаты исследований ROCKET AF и ARISTOTLE в части соблюдения режима терапии. У пациентов с ФП двухлетняя приверженность к приему ривароксабана и апиксабана была сопоставима с таковой для варфарина (76–78%), тогда как терапия дабигатраном в исследовании RE-LY ассоциировалась со сниженной приверженностью в сравнении с варфарином (79 против 83%) [8–10].

В условиях реальной клинической практики пациенты, принимающие варфарин, имеют возможность регулярного контакта с врачом из-за необходимости контроля МНО, в отличие от пациентов, принимающих ПОАК. Возможно, этим объясняются результаты работы, в которой продемонстрировано, что только 34% больных были привержены к терапии антикоагулянтами [27], при этом комплаенс среди больных, принимающих ПОАК и варфарин, был сопоставим.

Исследования по оценке приверженности к ПОАК и варфарину используют различные методы: вероятно, этим объясняются значительные различия в получаемых результатах. В наблюдательных исследованиях реальной клинической практики выявлены разнородные (39–84%) показатели приверженности к терапии варфарином [28, 29]. В ранних исследованиях комплаенс к терапии ривароксабаном и дабигатраном составил 63–86% [30, 31], причем в некоторых из них оказался выше, чем для варфарина [31]. Так, в исследовании X. Yao и соавт. [32] продемонстрировано, что приверженность к лечению антикоагулянтами в целом оказалась невысокой (47,5% к ПОАК против 40,2% к варфарину). Однако в шведском исследовании [33] приверженность к лечению риварокса-

баном и дабигатраном оказалась ниже, чем варфарином и апиксабаном, что вполне согласуется с результатами исследования RE-LY, но противоречит данным некоторых наблюдательных исследований [9]. Приверженность к лечению ривароксабаном также оказалась ниже, чем к терапии варфарином, что отличается от данных ROCKET AF и наблюдательных исследований, выполненных в США [10, 28]. По данным J. Brown и соавт. [34], для апиксабана и ривароксабана продемонстрирован лучший профиль приверженности к лечению, чем для дабигатрана. В исследовании F. Al-Khalili и соавт. [35] показана частота прекращения лечения ПОАК: для апиксабана — 10% случаев, для дабигатрана — 30%, для ривароксабана — 24%.

Высокая стоимость продолжительной по времени терапии ПОАК отражается на приверженности, что показано в регистре ПРОФИЛЬ: из 70 пациентов, согласных на прием ПОАК, к повторному визиту 41,4% отказались от их приема по причинам удовлетворенности приемом варфарина (32,6%), высокой стоимости (23,9%), опасения побочных реакций, указанных в инструкции (15,2%), а также отмены врачом поликлиники/стационара (8,7%) [36].

В 2017 г. в ретроспективном исследовании базы данных VA Healthcare System [37] показано, что в реальной клинической практике до 1/4 всех пациентов с ФП демонстрируют недостаточную приверженность к лечению ПОАК. В исследовании S. Collings и соавт. [38] «удержание» на терапии антикоагулянтами в течение 12 мес составило 57,5% для варфарина, 56,6% для ривароксабана, 50,1% для дабигатрана и 62,9% для апиксабана.

Обучающие программы

Безусловный интерес представляет оценка вклада обучающих программ в повышение приверженности к антикоагулянтам, однако таких работ на сегодняшний день немного. В исследовании TREAT оценивалась стратегия обучения пациентов, получающих варфарин: оказалось, что повышение информированности пациента о заболевании повышает время поддержания целевого МНО на 5% (с 71,3 до 76,2%) [39]. В исследовании AEGEAN, оценивая приверженность к лечению апиксабаном в зависимости от использования дополнительных обучающих программ, выявлена высокая приверженность, однако не отличающаяся в группах с обучением и без такового [27]. Тем не менее авторы подчеркивают, что промежуточный вывод о неспособности образовательных программ значительно повлиять на приверженность к терапии ПОАК следует трактовать с осторожностью.

Исследования приверженности к варфарину и ПОАК немногочисленны и неоднозначны, а сравнительный анализ влияния приверженности на исходы терапии варфарином и ПОАК нами не обнаружен вовсе.

Приверженность к лечению — один из ведущих факторов эффективности антикоагулянтной терапии, значимость которого трудно переоценить, особенно у больных с ФП, которые нуждаются в пожизненной терапии. В этой связи поиск способов объективной количественной оценки приверженности к лечению представляется крайне актуальным.

Эпидемиология, клиническая картина, эффективность и стоимость различных методов лечения больных ФП являются предметом многочисленных исследований, в то же время влиянию пациентозависимых характеристик на течение болезни уделяется мало внимания. Интересным и пока недостаточно изученным с позиций доказательной медицины остается вопрос о влиянии

индивидуальной приверженности к терапии на течение ФП, количество осложнений заболевания и побочных эффектов терапии.

Одним из внешних факторов, способных влиять на течение болезни, является приверженность к терапии. По нашему мнению, проблема комплаенса при медицинском сопровождении больных ФП обоснована комплексом причин: необходимостью длительного приема большого количества препаратов, наличием нежелательных эффектов лекарственных средств, высокой стоимостью лечения, отсутствием гарантированного эффекта, необходимостью постоянного контроля антикоагулянтного статуса, когнитивными изменениями и, как правило, пожилым возрастом пациентов, а также их низкой информированностью и наличием сопутствующих заболеваний. Эти причины в значительной мере снижают приверженность к терапии, тем самым формируя порочный круг усугубления состояния здоровья и снижая качество жизни. Но известные рекомендации повышения приверженности лечению носят общий характер, при этом отсутствуют рекомендации по индивидуализированному подбору терапии, основанному на личностных характеристиках пациентов, их социально-бытовых реалиях и особенностях течения ФП.

Очевидно, что столь прогностически неблагоприятная ФП требует эффективных терапевтических мероприятий, продляющих жизнь и предотвращающих развитие инвалидирующих и фатальных осложнений. В то же время мало изучены и потому практически не учитываются аспекты влияния индивидуальных особенностей больных, в первую очередь их приверженность, на качество лечения ФП, предупреждения осложнений и отдаленный прогноз. В этой связи представляются интересными и перспективными возможность изучения влияния приверженности больных к лечению на исходы заболевания и разработка на этой основе инструментов увеличения приверженности и принципов индивидуализированной терапии с учетом нозологической, соматической, социальной и личностной составляющих пациента [40].

Генетические факторы, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином

Величина поддерживающей дозы варфарина может колебаться от 0,625 до 20 мг в сутки и выше [41], что обусловлено различной чувствительностью к варфарину, на которую влияют клинические (17–21%) и генетические (53–54%) факторы. К клиническим факторам относятся пол, возраст, ожирение, недостаточность функции печени, почек, прием алкоголя, диета, принимаемые лекарственные препараты [42]. На данный момент определены около 200 позиций по взаимодействию варфарина с продуктами питания и лекарственными препаратами, в числе которых около 120 значимых взаимодействий со статинами, амиодароном (необходимость снижения суточной дозы варфарина до 65% [12]), торасемидом, лозартаном, антимикотиками, рядом антибиотиков [43]. Проанализировано 29 генов, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике варфарина, и показано, что *CYP2C9* и *VKORC1* являются определяющими [44]: полиморфизмы *CYP2C9* обеспечивают вариации дозы варфарина в 10–15% случаев, а полиморфизмы *VKORC1* — в 25–30% [42].

CYP2C9, составляя 20–25% от печеночной системы цитохрома P450, участвует в метаболизме 15–20% ле-

карственных средств, которые в настоящее время используются в медицинской практике [45], общая система метаболизма создает предпосылки к лекарственным взаимодействиям. На сегодняшний день для гена *CYP2C9* выявлено более 20 полиморфизмов [41]. Аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* отличаются от нормального гена одной аминокислотой, замещенной в кодонах Arg144Cys и Ile359Leu соответственно, и приводят к снижению скорости биотрансформации и выведения варфарина, а значит, повышению его концентрации в плазме. У носителей «дикого» типа *CYP2C9*1* скорость метаболизма препарата является стандартной, а при наличии вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* активность фермента может быть снижена до 90%. Таким образом, носители *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* — это «медленные метаболизаторы», которым необходима более низкая доза варфарина, по сравнению с носителями *CYP2C9*1*.

В феврале 2004 г. были опубликованы данные по идентификации гена, кодирующего субъединицу 1 (C1) витамин К-эпоксид-редуктазного комплекса (*VKORC1*) [46], которая необходима для активации витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X факторы).

Полиморфизм C1173T *VKORC1* приводит к снижению активности фермента и ассоциирован с повышенной (до 43% в сравнении с нормальной гомозиготой) чувствительностью пациентов к варфарину. Так, в одном из исследований показано, что у пациентов с генотипом CC подобранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сут, при генотипе СТ — 4,8 мг/сут, при генотипе ТТ — 3,5 мг/сут [42]. Приблизительно 45% европейцев имеют Т-аллель, а значит, большую чувствительность к варфарину и повышенный риск гипокоагуляции [45]. У носителей генотипа AA *VKORC1* (G3673A) также чаще отмечается развитие тяжелой гипокоагуляции при меньшей величине поддерживающей дозы варфарина [12].

Варианты *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* являются наиболее распространенными среди европеоидов с частотой 10–14 и 8–10% соответственно по сравнению с 1–2 и около 0% у азиатов или 0,5–1 и 1% у африканцев [45]. В обзоре, опубликованном в 2009 г., продемонстрирована частота встречаемости полиморфизмов *VKORC1* у афроамериканцев — 10,6% и у европейских американцев — 35% [45].

Этнические различия имеют клиническое значение: так, *VKORC1* и *CYP2C9* объясняют от 40 до 50% изменчивости дозы варфарина у лиц европейского происхождения, их воздействие менее заметно у азиатов, африканцев и латиноамериканцев [45].

К 2015 г. на базе Центра персонализированной медицины (Москва) проведено фармакогенетическое тестирование *CYP2C9* и *VKORC1* у 139 пациентов. Выявлено наличие *CYP2C9*2* у 15,3%, *CYP2C9*3* — у 9,6% [45]. У кавказцев *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* присутствуют в 8–19 и 6–10% случаев соответственно [45]. Частота «медленного» полиморфного маркера *CYP2C9*3* у армян Ставропольского края составляет 15,8%, что значительно больше по сравнению со славянами (6,3%) и карачаевцами (10%), а распространенность *CYP2C9*2* у славян (15,1%) и армян (11,8%) больше по сравнению с карачаевцами (2,9%) [47]. В исследовании генетического полиморфизма генов метаболизма варфарина у жителей Якутии их распространенность оказалась сопоставима с азиатской популяцией [48]. Частота аллельных вариантов гена *CYP2C9* в популяции Санкт-Петербурга составила 82,66% (*CYP2C9*1*), 11,11% (*CYP2C9*2*) и 6,32% (*CYP2C9*3*) и соответствует таковой в европейских популяциях [49].

У жителей Кузбасса было показано отклонение от равновесия Харди–Вайнберга для гена *CYP2C9* вследствие избытка гетерозигот и отсутствия гомозигот по мутантному аллелю [50]. В исследовании, проведенном в Самаре, выявлено 18% носителей *CYP2C9*2* и 13% носителей *CYP2C9*3*. Распределение полиморфизма *VKORC1* C1173T носило следующий характер: СС — 28%, СТ — 54%, ТТ — 18%; *VKORC1* G3730A: GG — 38%, GA — 52%, AA — 10% [51]. Исследование, проведенное в Челябинске, позволило выявить аллель *CYP2C9*3* у 15,9% обследованных, а полиморфный аллель *CYP2C9*2* — у 22,2% [52].

В другом российском исследовании показаны преимущества фармакогенетического подхода, которые проявились большей скоростью достижения целевых значений МНО и уменьшением частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции на начальном этапе лечения [53], а клинико-экономический анализ выявил снижение затрат на оказание медицинской помощи. К тому же за последние годы в России двукратно увеличилось количество лабораторий, выполняющих фармакогенетическое тестирование, и снизилась его стоимость (с 6018 до 2395 руб.) [54].

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США рекомендовало исследование полиморфизма *CYP2C9* наряду с полиморфизмом *VKORC1* в число желательных перед началом терапией варфарином [42].

Однако, по результатам метаанализа J. Lindh и соавт., не выявлено снижения частоты развития геморрагических осложнений при подборе, выполненном с учетом генетических особенностей, дозы варфарина [55]. Также не удалось спрогнозировать амплитуду колебаний МНО в процессе определения дозы лишь на основании фармакогенетики, что делает необходимым при планировании дальнейших исследований обращать особое внимание на комбинированное влияние генетических и клинических факторов [41].

Следует помнить, что генотипирование не исключает необходимости титрования дозы и контроля МНО. Доза пересматривается при изменении таких факторов, как диета, лекарства, печеночная или почечная недостаточность. Следует учитывать и другие факторы у пациентов, когда реальная доза значимо отличается от рассчитанной: так, в исследовании J. Schwartz и соавт. [56] показано, что у пожилых пациентов подобранная доза варфарина значимо отличается от рассчитанной по генетическому тестированию. Некоторые авторы в ряде случаев рекомендуют на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1* не регулировать дозу варфарина, а вовсе отказаться от его приема и использовать ПОАК [42].

Сегодня сложно говорить о преимуществах и/или недостатках использования фармакогенетического тестирования с точки зрения фармакоэкономики, т.к. для оценки фармакоэкономических аспектов внедрения фармакогенетики в ежедневную практику врача-клинициста необходимо проведение крупных отечественных исследований. Несмотря на то, что фармакогенетическое тестирование в настоящее время не нашло широкого распространения в рутинной клинической практике, поиск характеристик, позволяющих отобрать пациентов наибольшего риска реализации генетически обусловленных рисков терапии варфарином, продолжается. Так, отдельные авторы, выявив большую распространенность наиболее медленного варианта *CYP2C9*3* в этнической группе армян, предлагают генотипировать именно эту часть

населения Ставрополя [47]. Другими исследователями высказывается мысль о необходимости анализа МНО на третий день терапии варфарином, что по быстрым темпам насыщения позволит выделить группу с наибольшим риском наличия значимых полиморфизмов, а значит, высокой целесообразностью фармакогенетического исследования [12]. А. Мельник [42] показал, что проведение генотипирования может быть полезно у пациентов с повышенными рисками кровотечений и у пожилых. Некоторые авторы декларируют, что чем больше у человека ненаследственных детерминантов чувствительности к варфарину, тем менее эффективным становится генетическое тестирование [6].

Учитывая, что стандартно рекомендуемая нагрузочная доза варфарина 5 мг может оказаться гораздо выше дозы, требуемой пациенту-носителю полиморфных аллелей [12] целесообразно снижать стартовую дозу при неизвестном генетическом статусе.

Алиментарные факторы, влияющие на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином

Активность варфарина, антагониста витамина К, зависит от содержания витамина К в пище. Витамин К₁ поступает преимущественно с продуктами растительного происхождения, а витамин К₂ синтезируется в тонком отделе кишечника микроорганизмами и содержится в продуктах животного происхождения [57]. Потребление большого количества витамина К с пищей может уменьшать антикоагулянтный эффект варфарина, в то время как его сниженное потребление способно усилить действие препарата. Суточное поступление витамина К может варьировать, что приведет к колебаниям МНО у пациентов, принимающих варфарин. Для достижения стабильной гипокоагуляции при назначении антикоагулянтов непрямого действия необходимо ежедневное поступление с пищей стабильного количества витамина К, что обеспечивается стереотипностью питания.

Влияние пищи на активность варфарина определяется не только уровнем потребления витамина К, но и наличием общей системы метаболизма. Как правило, это характерно для лекарственных растений и биологически активных добавок, имеющих большую популярность среди населения. Метаболизм варфарина происходит при участии изоферментов цитохрома P450, а именно 2C9, 2C19, 2C8, 3A4, 1A2, ведущим из которых является *CYP2C9*. Продукты, ингибирующие эту систему (клюквенный сок, этанол), усиливают действие варфарина, удлиняя период его полувыведения, а стимулирующие активность *CYP2C9* продукты (зверобой продырявленный) оказывают обратное действие [58]. Очевидно, что у лиц с полиморфизмами *CYP2C9* риск подобных взаимодействий выше, однако нами не обнаружено исследований, оценивающих алиментарные и генетические факторы риска варфаринотерапии в совокупности.

Третьим механизмом алиментарных влияний на терапию варфарином является усиление его действия путем синергизма — наличия у растений собственной антиромбоцитарной активности (ромашка крупная, гинкго билоба, чеснок, женьшень, солодка и др.) или содержания природных кумаринов (люцерна, дягиль, анисовое семя, арника, сельдерей, ромашка лекарственная, пажитник, конский каштан, красный клевер) [59].

Таким образом, не оставляет сомнения тот факт, что варфарин является лекарственным препаратом высокой вероятности взаимодействия с алиментарными факторами. Несмотря на то, что проблема влияния пищевых продуктов на метаболизм варфарина изучается достаточно длительное время, нужно признать, что ее нельзя назвать полностью решенной. В реальной клинической практике довольно сложно достоверно оценить все риски взаимодействий варфарина и обусловленные этим последствия. В качестве возможных путей решения означенной проблемы могут выступать разработка опросников пищевых предпочтений или более трудоемкий тщательный сбор пищевого анамнеза. Для предотвращения развития возможных осложнений необходимо регулярно контролировать МНО с учащением в межсезонный период, когда меняется характер употребляемых продуктов.

Заключение

Подводя итог оценки особенностей современной антикоагулянтной терапии у больных ФП, отметим, что очевидны ее достижения, в первую очередь за счет появления принципиально новой группы препаратов — ПОАК. Вместе с тем данные препараты при несомненных весомых достоинствах с учетом их включения в клинические рекомендации в качестве приоритетных имеют существенный для реальной клинической практики контраргумент — стоимость. При этом очевидно, что выбор столь важной составляющей терапии ФП, как антикоагуляция, не может основываться исключительно на финансовой способности пациента.

В то же время для пациентов с потенциальной достаточной эффективностью и безопасностью терапии

варфарином требуется поиск факторов, повышающих качество лечения. Результаты настоящего обзора свидетельствуют, что в первую очередь к таким факторам могут быть отнесены индивидуально оцениваемые генетические и алиментарные, а также приверженность к терапии. На основании такой оценки вероятно выделение группы лиц с возможностью качественной варфаринотерапии, а также пациентов высокого риска терапии варфарином, нуждающихся в ПОАК как антикоагулянтах первого выбора. Поиску и количественной оценке таких факторов целесообразно посвятить дальнейшие исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация настоящей статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Скирденко Ю.П. — постановка цели, формирование структуры и глав обзора, информационный поиск, окончательное редактирование текста; Николаев Н.А. — постановка цели, информационный поиск, подготовка текста и редактирование; Ливзан М.А. — информационный поиск, подготовка текста, редактирование; Ершов А.В. — информационный поиск, подготовка текста, редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий.* Клинические рекомендации [интернет]. / Под ред. акад. А.Ш. Ревишвили. — Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ); 2018. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii.* Klinicheskie rekomendatsii [Internet]. Ed by Revishvili ASH. Vserossiiskoe Nauchnoe Obshchestvo specialistov po klinicheskoi jelektrofiziologii, Aritmologii i jelektrokardioestimuljacii (VNOA) v sotrudnichestve s Rossiiskim Kardiologicheskim obshhestvom (RKO) i Associacii serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii (ASSH); 2018. (In Russ.)] Доступно по: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko_close/. Ссылка активна на 15.03.2019.
2. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Анализ последних международных клинических исследований по фибрилляции предсердий: тенденции и перспективы // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* — 2015. — Т.3 — №8 — С. 11–17. [Mardanov BU, Korneeva MN, Ahmedova EB. Analysis of latest international guidelines for atrial fibrillation: trends and perspectives. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanii.* 2015;3(8):11–17. (In Russ.)]
3. ESC [Internet]. Guidelines for the management of atrial fibrillation [2016 August 27]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
4. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения) // *Атеротромбоз.* — 2017. — №2 — С. 115–130. [Kropacheva ES, Zemljanskaja OA, Dobvol'skii AB, Panchenko EP. The efficacy of long-term warfarin therapy: the impact on the incidence of ischemic cerebrovascular disorders and clinical predictors of developing such disorders. (Results of a prospective 10-year follow-up study). *Atherothrombosis J.* 2017;(2):115–130. (In Russ.)] doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-115-130.
5. Канорский С.Г. Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий — путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2017. — Т.13. — №5 — С. 684–692. [Kanorskii SG. Adherence to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation — the way to solve the problem of efficacy and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy Cardiology.* 2017;13(5):684–692. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-684-692.
6. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2017. — Т.13. — №5 — С. 699–705. [Marceevich SJu, Lukina JuV. Warfarin and its importance in the era of new oral anticoagulants. Issues of monitoring the effective-

- ness and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2017;13(5):699–705. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705.
7. Fihn SD, McDommel M, Matin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*. 1993;118(7):511–520. doi: 10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005.
 8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
 9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
 10. Patel MR, Mahaffey KW, Gard J, et al. Rivaroxaban vs warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
 11. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AJH*. 2012;163(1):13–19. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.011.
 12. Кропачева Е.С., Боровков Н.Н., Вавилова Т.В., и др. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина // *Атеротромбоз*. — 2015. — №1 — С. 74–86. [Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, et al. Bystrye tempy насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Modernizatsiya algoritma podbora dozy varfarina. *Atherothrombosis J*. 2015;(1):74–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2015-1-74-86.
 13. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation: the GLORIA-AF registry, phase II. *Am J Med*. 2015;128(12):1306–1313. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.013.
 14. Моисеев С.В. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №2 — С. 220–226. [Moiseev SV. The efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2016;12(2):220–226. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-220-226.
 15. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):199–267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
 16. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1114–1130. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001.
 17. Рудакова А.В. Анализ влияния на бюджет профилактики тромбоэмболических осложнений пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №3 — С. 267–271. [Rudakova AV. Analysis of the influence of thromboembolic complications prevention with oral anticoagulants on budget in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2015;11(3):267–271. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-267-271.
 18. Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Мониторинг розничных продаж пероральных антикоагулянтных препаратов в г. Волгограде // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2016. — Т.4. — №1 — С. 205. [Gorbatenko VS, Shatalova OV, Maslakov AS. Retail sales monitoring of oral anti-coagulants in Volgograd. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016;4(1):205. (In Russ.) doi: 10.30809/phe.1.2016.23.
 19. Козьякин В.В., Исакова Е.В. Модифицируемые факторы риска инсульта у пациентов малого городского поселения // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Т.44. — №3 — С. 287–294. [Kozjakin VV, Isakova EV. Modifiable risk factors of the stroke in patients of a small town. *Al'manah klinicheskoi mediciny*. 2016;44(3):287–294. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-287-294.
 20. Sorensen R, Gislason G, Torp-Pedersen Ch, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open*. 2013;3:1–9. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002758.
 21. Huisman MV, Ma Ch, Diener H-Ch, et al. O215 Results of the 1st phase of the international GLORIA AF registry program: regional treatment differences before the era of novel anticoagulants. *Global Heart*. 2014;9(1):e60. doi: 10.1016/j.ghheart.2014.03.1420.
 22. Rincon LM, Darius H, De Caterina R, et al. Trends in anti-thrombotic management of atrial fibrillation after the last update of ESC guidelines: follow-up data from the PREFER in AF registry [Internet]. PREFER in AF abstract P6266 for ESC Congress; 2014. Available from: <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2014/Poster-session-7-Emboic-risks-in-atrial-fibrillation/105422-trends-in-antithrombotic-management-of-atrial-fibrillation-after-the-last-update-of-esc-guidelines-follow-up-data-from-the-prefer-in-af-registry>.
 23. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №4 — С. 366–377. [Luk'janov MM, Bojcov SA, Jakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, recvasa). *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2014;10(4):366–377. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
 24. Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ анти-тромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №2 — С. 174–177. [Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in in-patients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiology study). *Rational Pharmacotherapy Cardiology*. 2014;10(2):174–177. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-174-178.
 25. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., и др. Каковы реалии назначения и контроля анти-тромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? // *Кардиология*. — 2015. — Т.55. — №6 — С. 34–39. [Linchak RM, Kompaniec OG, Nedbajkin AM, et al. What are the realities of prescription and control of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice? *Kardiologija*. 2015;55(6):34–39. (In Russ.) doi: 10.18565/cardio.2015.6.34-39.
 26. Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №2 — С. 116–123. [Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(2):116–123. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123.

27. Montalescot G. Adherence and persistence to apixaban treatment in patients with non valvular atrial fibrillation is high and similar with standard of care patient education or with an additional educational program: the randomized AEGEAN Study. *Circulation*. 2016;134:A18842.
28. Suh DC, Choi JC, Schein J, et al. Factors associated with warfarin discontinuation, including bleeding patterns, in atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(7):761–771. doi: 10.1185/03007995.2013.795142.
29. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1317–1325. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
30. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J*. 2014;167(6):810–817. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.023.
31. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2461–2469. doi: 10.1185/03007995.2014.933577.
32. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074. doi: 10.1161/JAHA.115.00307.
33. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):329–338. doi: 10.1007/s00228-015-1983-z.
34. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to rivaroxaban, dabigatran, and apixaban for stroke prevention in incident, treatment-naïve nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(11):1319–1329. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319.
35. Al-Khalili F, Lindström S, Majeed A. Discontinuation rates in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are mainly related to drug specific side effects and bleeding. *Eur Heart J*. 2015;36(1):242.
36. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т.10. — №6 — С. 625–630. [Marcevic SJu, Navasardjan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(6):625–630. (In Russ).] doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630.
37. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):236. doi: 10.1186/s12872-017-0671-6.
38. Collings SL, Lefèvre C, Johnson ME, et al. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: a cohort study using primary care data in Germany. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185642. doi: 10.1371/journal.pone.0185642.
39. Clarksmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e74037. doi: 10.1371/journal.pone.0074037.
40. Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В., и др. Фибрилляция предсердий: современные проблемы и перспективы медицинского сопровождения, лечения и профилактики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №2 — С. 196–203. [Skirdenko YuP, Shustov AV, Zherebilov VV, et al. Atrial fibrillation: current problems and prospects of medical care, treatment and prevention. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(2):196–203. (In Russ).] doi: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-196-203.
41. Долгова Е.Л., Шварц Ю.Г. Фармакогенетические и клинические факторы в подборе терапевтической дозы варфарина пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. — 2015. — Т.14. — №1 — С. 45–49. [Dolgova EL, Shvarc JuG. Pharmacogenetic and clinical factors in adjusting the therapeutic dose of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Russian Heart Journal*. 2015;14(1):45–49. (In Russ).]
42. Мельник А.А. Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарином // *Украинский кардиологический журнал*. — 2017. — №5 — С. 99–104. [Mel'nik AA. Pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing. *Ukrainian Cardiology J*. 2017;(5):99–104. (In Russ).]
43. Дерюгин М.В., Задворьев С.Ф. Клиническая оценка влияния наследственных и ненаследственных факторов на индивидуальную дозу варфарина у принимающих его пациентов // *Вестник СПбГУ*. — 2015. — №3 — С. 24–35. [Derjugin MV, Zadvor'ev SF. Clinical evaluation of the influence of hereditary and non-hereditary factors on individual warfarin dose in warfarin treated patients. *Vestnik SPbSU*. 2015;(3):24–35. (In Russ).]
44. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*. 2009;113(4):784–792. doi: 10.1182/blood-2008-04-149070.
45. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *Med Life*. 2015;8(2):171–175.
46. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004;427:537–541. doi: 10.1038/nature02214.
47. Царукян А.А., Батурич В.А. Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2012. — Т.133. — №4 — С. 181–183. [Carukjan AA, Baturin VA. Genetic polymorphism of the isoenzymes of cytochrome cyp2c9 in the ethnic groups from the stavropol region. *Kuban scientific medical bulletin*. 2012;133(4):181–183. (In Russ).]
48. Vasilyev FF, Danilova DA, Kaimonov VS, et al. Frequency distribution of polymorphisms of CYP2C19, CYP2C9, VKORC1 and SLCO1B1 genes in the Yakut population. *Res Pharm Sci*. 2016;11(3):259–264.
49. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином // *Российский кардиологический журнал*. — 2004. — Т.50. — №6 — С. 47–50. [Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. CYP2C9*2 and CYP2C9*3 allele variants of CYP2C9 cytochrome gene in St. Petersburg population, and their clinical role in warfarin anticoagulant therapy. *Russian Journal Cardiology*. 2004;5(6):47–50. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2004-6-47-50.
50. Гончарова И.А., Горбунова Е.В., Голубенко М.В., и др. Полиморфизм генов VKORC1 и CYP2C9 у больных с протезированными клапанами сердца Кузбасса // *Медицинская генетика*. — 2013. — Т.12 — №12 — С. 42–47. [Goncharova IA, Gorbunova EV, Golubenko MV, et al. Polymorphism of VKORC1 and CYP2C9 genes in patients with cardiac valve prostheses. *Medical Genetics*. 2013;12(12):42–47. (In Russ).]
51. Рубаненко А.О., Шукин Ю.В. Генетические полиморфизмы CYP2C9, VKORC1 и дозирование варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // *Наука и инновации в медицине*. — 2016. — №4 — С. 18–22. [Rubanenko AO, Shhukin JuV. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 2c9, vitamin k epoxide-reductase subunit 1 and warfarin dosing in

- patients with permanent atrial fibrillation. *Science Innovations Medicine*. 2016;(4):18–22. (In Russ).]
52. Барышева В.О., Кетова Г.Г. Анализ распространенности генотипов по данным фармакогенетического тестирования // *Современные проблемы науки и образования (электронный журнал)*. — 2016. — №4. [Barysheva VO, Ketova GG. Analysis of the prevalence of genotypes according to pharmacogenetic testing. *Modern Problems Science Education (elektronnyi zhurnal)*. 2016;(4). (In Russ).] Доступно по: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24964>. Ссылка активна на 26.03.2019.
 53. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // *Consilium Medicum*. — 2017. — №1 — С. 61–68. [Sychev DA, Shuev GN, Torbenkov ES, Adrijanova MA. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. *Consilium Medicum*. 2017;(1):61–68. (In Russ).] doi: 10.26442/2075-1753_2017.19.1.61-68.
 54. Сычев Д.А., Кутузона Л.С., Васькова Л.Б. Современный подход к персонализации дозирования варфарина: где и как можно сделать фармакогенетическое тестирование в России? // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. — 2016. — №1 — С. 24–28. [Sychev DA, Kutuzona LS, Vas'kova LB. Modern approach personalization warfarin dosing: Where and how you can make a pharmacogenetic testing in Russia? *Pharmacokinetics Pharmacodynamics*. 2016;(1):24–28. (In Russ).]
 55. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;65(4):365–75.
 56. Schwartz JB, Kane L, Moore K, Wu AH. Failure of pharmacogenetic-based dosing algorithms to identify older patients requiring low daily doses of warfarin. *JAMA*. 2011;12(9):633–638. doi: 10.1016/j.jamda.2010.12.006.
 57. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом К-зависимых факторов свертывания крови: патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению // *Гематология и трансфузиология*. — 2012. — №2 — С. 7–21. [Galstjan GM. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin k-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment. *Hematology Transfusiology*. 2012;(2):7–21. (In Russ).]
 58. Zhou X, Chan K, Yeung JH. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(1):9–18. doi: 10.1515/dmdi-2011-0038.
 59. Al-Arifi MN, Wajid S, Al-Manie Nawaf K, et al. Evaluation of knowledge of health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):229–233. doi: 10.12669/pjms.321.8902.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Скирденко Юлия Петровна, д.м.н. [Yuliya P. Skirdenko, MD, PhD],

Адрес: 644024, Омск, ул. Лермонтова, д. 41, тел.: +7 (3812) 53-42-61, e-mail: julija-loseval@yandex.ru, SPIN-код: 6719-2581, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., профессор [Nikolay A. Nikolaev, MD, PhD, Professor];

e-mail: niknik.67@mail.ru, SPIN-код: 8807-9519, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., доцент [Maria A. Livzan, MD, PhD]; e-mail: mlivzan@ya.ru, SPIN-код: 1961-4082,

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Ершов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор [Anton V. Ershov, MD, PhD, Professor]; e-mail: salavatprof@mail.ru,

SPIN-код: 2059-3248, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5758-8552>