

Горбунова Е. В., Салахов Р. Р., Одаренко Ю. Н., Мамчур С. Е.
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМ МИТРАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ

Ключевые слова: протезированные клапаны сердца, синусовый ритм, обучение пациентов, фармакогенетическое тестирование, международное нормализованное отношение.

Ссылка для цитирования: Горбунова Е. В., Салахов Р. Р., Одаренко Ю. Н., Мамчур С. Е. Комплексный подход к повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированным митральным клапаном. *Кардиология*. 2017;57(11):42–48.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ комплексного подхода к повышению эффективности и безопасности терапии варфарином после протезирования митрального клапана (МК). *Материалы и методы.* Обследовали 118 пациентов после одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт». В 1-й группе (n=37) проводили восстановление синусового ритма (СР), во 2-й группе (n=54) дополнительно проводили обучение, в 3-й группе (n=27) сочетали восстановление СР, обучение пациентов и фармакогенетическое тестирование чувствительности к варфарину. Использовали клинико-anamnestические и инструментальные методы, оценивали время терапевтического диапазона (ВТД) международного нормализованного отношения. При анализе геморрагических и тромботических осложнений применяли метод Каплана–Майера. *Результаты.* ВТД в 1-й группе больных составило 42%, во 2-й группе повысилось до 68% (p=0,0327), в 3-й группе достигало 82% (p=0,0019). При использовании комплексного подхода отсутствовали геморрагические и тромботические осложнения в течение года после хирургической коррекции МК. *Заключение.* Применение комплексного подхода, включающего последовательное восстановление СР, обучение пациентов и применение фармакогенетического тестирования чувствительности к варфарину, улучшает качество контроля антикоагулянтной терапии, предупреждает возникновение геморрагических и тромботических осложнений.

Gorbunova E. V., Salakhov R. R., Odarenko Y. N., Mamchur S. E.
Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

THE INTEGRATED APPROACH TO IMPROVING EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC MITRAL VALVE

Keywords: prosthetic heart valves; sinus rhythm; patient education; pharmacogenetic testing; international normalized ratio.

For citation: Gorbunova E. V., Salakhov R. R., Odarenko Y. N., Mamchur S. E. The Integrated Approach to Improving Efficiency and Safety of Anticoagulation Therapy in Patients With Prosthetic Mitral Valve. *Kardiologiya*. 2017;57(11):42–48.

SUMMARY

Aim. To assess advantages of integrated approach to improvement of efficiency and safety of warfarin therapy after heart valve replacement. *Materials and methods.* We included in this study 118 patients who had undergone simultaneous mitral valve replacement and maze procedure. Group 1 patients (n=37) underwent just sinus rhythm restoration, group 2 patients (n=54) underwent sinus rhythm restoration and participated in a patient education program, group 3 patients (n=27) underwent sinus rhythm restoration, participated in a patient education program, and were subjected to pharmacogenetic testing for warfarin sensitivity. In examination of patients we used clinical, demographic, and instrumental methods. Estimation of the time in the therapeutic range (TTR) of an international normalized ratio (INR) was used as a measure of warfarin therapy quality, and the Kaplan-Meier method was applied for analysis of hemorrhagic and thrombotic complications. *Results.* TTR was 42% in group 1, 68% in group 2 (p=0.0327), and 82% in group 3 (p=0.0019). Application of integrated approach was associated with absence of hemorrhagic and thrombotic complications within one year after heart valve replacement. *Conclusion.* The integrated approach comprising restoration of sinus rhythm, patient education, and pharmacogenetic testing for warfarin sensitivity was associated with improved anticoagulation control, and prevention of hemorrhagic and thrombotic complications.

Хирургическая коррекция пороков клапанов сердца – эффективный способ лечения приобретенных пороков, который способствует улучшению качества и прогноза жизни пациентов [1, 2]. Однако большинство пациентов в послеоперационном периоде вынуждены продолжать прием антикоагулянтов. Проведение одномоментной коррекции порока митрального клапана (МК) и процедуры «Лабиринт» в 65–80% случаев обеспечивает восстановление синусового ритма (СР) [3–6], но не исключает возможность рецидива фибрилляции предсердий (ФП), устранение которой является первоочередной задачей достижения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с протезированными клапанами сердца (ПКС) [7–9].

Другим подходом, направленным на повышение эффективности и безопасности АКТ, является применение фармакогенетического тестирования (ФГТ) чувствительности к варфарину в начале терапии, что позволяет назначить пациенту индивидуально подобранную дозу антикоагулянта и уменьшить в дальнейшем риск развития кровотечений [10, 11].

Коррекция модифицируемых факторов риска развития осложнений АКТ – один из возможных путей оптимизации длительного приема антикоагулянтов. На устранение именно этих факторов направлена обучающая программа для пациентов – организационная форма реабилитационных мероприятий, главной целью которой является повышение информированности, приверженности к лечению, улучшение качества и прогноза жизни [12–14].

В предыдущих работах оценивалась эффективность стратегии последовательного восстановления СР [15],

фармакогенетического подхода [16] и обучающей программы для пациентов с ПКС [17, 18]. При этом не рассматривались клинические результаты комплексного подхода в ведении больных после хирургической коррекции клапанных пороков сердца с позиции повышения эффективности и безопасности АКТ.

Цель исследования: провести анализ комплексного подхода повышения эффективности и безопасности терапии варфарином после протезирования МК.

Материал и методы

В исследование были включены 118 пациентов после одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт», выполненных в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в 2008–2012 гг. По мере включения в исследование сформирована 1-я группа больных (n=37), у которых применялась стратегия последовательного восстановления СР. Во 2-ю группу вошли пациенты (n=54), у которых, помимо восстановления СР, проводилась обучающая программа. В 3-й группе (n=27) у пациентов дополнительно использовался фармакогенетический подход с целью назначения антикоагулянта в индивидуально подобранных дозировках.

Сравниваемые группы не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, основному диагнозу, ставшему причиной порока сердца, и выраженности хронической сердечной недостаточности, типу протеза клапана сердца (табл. 1).

В исследовании применяли стандартные инструментальные методы: электрокардиографию (ЭКГ)

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с протезами клапанов сердца

Показатель	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=54)	3-я группа (n=27)	p	
Средний возраст, годы	49,2±15,7	50,3±11,2	51,6±10,5	p ₁₋₂ =0,6973 p ₁₋₃ =0,4934 p ₂₋₃ =0,6167	
Пол	Мужской	18 (48,6%)	25 (46,3%)	13 (48,1%)	p ₁₋₂ =0,8253 p ₁₋₃ =0,9684 p ₂₋₃ =0,8740
	Женский	19 (51,4%)	29 (53,7%)	14 (51,9%)	
МК	Биологический	18 (48,6%)	26 (48,1%)	12 (44,4%)	p ₁₋₂ =0,9627 p ₁₋₃ =0,7392 p ₂₋₃ =0,7529
	Механический	19 (51,4%)	28 (51,9%)	15 (55,6%)	
Ревматическая болезнь сердца	27 (73%)	38 (70,3%)	20 (74%)	p ₁₋₂ =0,7872 p ₁₋₃ =0,9215 p ₂₋₃ =0,7275	
Инфекционный эндокардит	5 (13,5%)	10 (18,5%)	4 (14,9%)	p ₁₋₂ =0,5273 p ₁₋₃ =0,8824 p ₂₋₃ =0,6777	
Синдром соединительнотканной дисплазии	5 (13,5%)	6 (11,2%)	3 (11,1%)	p ₁₋₂ =0,7299 p ₁₋₃ =0,7741 p ₂₋₃ =1,0000	
Функциональный класс ХСН (НУНА)	3,0±0,3	2,9±0,6	2,8±0,9	p ₁₋₂ =0,5558 p ₁₋₃ =0,2572 p ₂₋₃ =0,6265	

МК – митральный клапан; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НУНА – Нью-Йоркская ассоциация сердца.

в 12 отведениях («SCHILLER AG», Швейцария); одно- и трехсуточное мониторирование ЭКГ – на аппарате «Кардиотехника-04-8М»; эхокардиографию – на ультразвуковом сканере Vivid 7 Dimension с датчиком 2,5 МГц и синхронной регистрацией ЭКГ.

Состояние свертывающей системы крови оценивали с помощью протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения (МНО). Рассчитывали время терапевтического диапазона (ВТД) уровня гипокоагуляции с помощью программы, размещенной на сайте www.inrpro.com, основанной на методе линейной интерполяции Розендаала [19]. При проведении ФГТ идентификацию аллельных вариантов генов *CYP2C9* (*rs1799853*, *rs1057910*) и *VKORC1* (*rs9923231*) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью готовых наборов реактивов и флуоресцентно меченых TaqMan-проб.

Кардиохирургическое лечение выполняли в условиях искусственного кровообращения (ИК), при нормо- или поверхностной гипотермии и кровяной или фармакоолодовой кардиopleгии, средняя длительность ИК составила $98,5 \pm 12,5$ мин. Радиочастотную процедуру «Лабиринт» выполняли в условиях ИК до этапа протезирования клапана с использованием аппарата *Cardioblate* («Medtronic», США) при помощи монополярного электрода со скоростью орошения 5 мл/мин. Наружную электроимпульсную терапию (ЭИТ) выполняли разрядом 150–200 Дж при переднебоковом расположении электродов с помощью синхронизированных с R-волной биполярных импульсов по общепринятой методике [20, 21]. Катетерную радиочастотную абляцию (РЧА) проводили пациентам с биологическими протезами клапанов сердца в среднем через 6 мес после операции на сердце. В 3 случаях использован навигационный комплекс *SpaceVision*, в 7 – *Carto 3*. Орошаемую РЧА выполняли электродами *EZ Steer Thermocool NAV*.

Обучающая программа для пациентов с ПКС основана на преимуществах стационарного и амбулаторного этапов ведения больных. Первое занятие проводили в кардиологическом отделении до операции на сердце с целью повышения мотивации пациентов к необходимости хирургического лечения и обучения правилам поведения в раннем послеоперационном периоде. Целью проведения второго занятия после хирургического лечения являлась мотивация пациентов к необходимости дальнейшего динамического наблюдения и выполнения врачебных рекомендаций. На амбулаторном этапе через 1 и 3 мес после операции на сердце определяли тактику дальнейшего ведения пациентов, продолжали обучение правилам приема АКТ и профилактики протезного эндокардита, проводили коррекцию психологического статуса пациентов.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.1*. При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). Качественные показатели представлены частотами в процентах. Различия количественных показателей оценивали по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. При оценке различий качественных показателей строили таблицы сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. При анализе геморрагических и тромботических осложнений применяли метод Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Проведена оценка эффективности и безопасности АКТ с учетом клиничко-анамнестических данных, ВТД МНО и частоты возникновения геморрагических и тромботических осложнений у обследуемых пациентов после одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт».

Первым этапом стратегии последовательного восстановления СР рассматривалось само кардиохирургическое лечение – одномоментная коррекция порока МК и процедура «Лабиринт», обеспечивающие восстановление СР у 73 (61,8%) больных. Однако в раннем послеоперационном периоде (от 2 до 6 дней) у 47 (39,8%) пациентов возникали пароксизмы ФП, купируемые внутривенным введением амиодарона в дозе 450–600 мг/сут. Вторым этапом являлась наружная ЭИТ, которая проводилась у 60 (50,8%) пациентов через 1,5 мес после кардиохирургического вмешательства с эффективным восстановлением СР у 42 (35,6%) больных ($p=0,04$), у 18 (15,2%) обследуемых после ЭИТ сохранялась ФП. Пациентам с биологическими протезами (10 из 18 больных) в среднем через 6 мес после хирургической коррекции клапанного порока сердца и ФП проводили катетерную РЧА, обеспечивающую в 100% случаев эффективность восстановления СР у пациентов с биологическими протезами и у 110 (93,2%) из всех наблюдаемых пациентов.

Восстановление СР у пациентов с биологическими клапанами сердца позволило отменить варфарин при эхокардиографическом подтверждении эффективной систолы левого предсердия – регистрации волны А трансмитрального кровотока $0,68 \pm 0,11$ м/с. При механических протезах при устранении ФП – фактора риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – уменьшалась суточная доза варфарина при достижении нижней границы целевого диапазона МНО 2,5–3,5, что способствовало профилактике геморрагических осложнений. Следует отметить, что среди



КОНГРЕСС
**СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
2017**



МОСКВА 08-09.12.2017
МВЦ «Крокус Конгресс Холл». Москва, метро «Мякинино».

обследуемых не выявлено статистически значимых различий по эффективности восстановления СР при механических и биологических протезах.

Известно, что ВТД свидетельствует о качестве контроля АКТ [22], при этом уровень контроля расценивается низким при ВТД менее 60%, средним – от 60 до 75%, высоким – при достижении более 75% [23]. По данным настоящего исследования, ВТД в 1-й группе больных составило 42%, во 2-й группе повысилось до 68% ($p=0,0327$), в 3-й достигало 82% ($p=0,0019$). Следует отметить, что низкое значение ВТД в 1-й группе регистрировалось у пациентов с механическими протезами, продолжавших принимать варфарин в тех же дозах при ФП или меньших – при восстановлении СР, с учетом нижней границы целевого диапазона МНО.

В исследовании проведен анализ частоты возникновения геморрагических и тромботических осложнений. Низкий уровень контроля АКТ не исключает возможность развития тромботических и геморрагических осложнений [24]. Анализ актуарных кривых отсутствия геморрагических осложнений показал, что в 1-й группе при восстановлении СР геморрагические осложнения отсутствовали в течение 6 мес, однако возникали в 4 (3,4%) и 5 (4,2%) случаях через 9 и 12 мес наблюдения соответственно. Во 2-й группе лишь через 12 мес были зарегистрированы 3 (1,4%) малых кровотечения. При анализе актуарных кривых отсутствия тромботических осложнений выявлено, что в 1-й группе зарегистрировано 3 (2,5%) и 5 (4,2%) тромботических осложнений через 9 и 12 мес наблюдения соответственно. Во 2-й группе при сочетании стратегии восстановления СР и обучения через 12 мес отмечено 4 (1,8%) тромботических осложнения. Заслуживает особого внимания, что в 3-й группе больных при использовании комплексного подхода в течение всего срока наблюдения отсутствовали геморрагические и тромботические осложнения.

Обсуждение

Как известно, при назначении АКТ необходимо учитывать 2 основных критерия: эффективность, т. е. снижение активности свертывающей системы крови с целью уменьшения риска ТЭО, и безопасность – отсутствие эпизодов больших кровотечений и максимальное снижение количества малых. Соблюдение этих двух критериев обеспечивает достижение целевого диапазона гипокоагуляции, которое напрямую связано с типом протеза (механический или биологический), его позицией (аортальная, митральная или трикуспидальная), наличием или отсутствием факторов риска развития ТЭО.

Целесообразность восстановления СР у пациентов с ПКС не вызывает сомнения [2–4, 7, 8]. Вместе с тем в отечественной и зарубежной литературе не пред-

ставлены убедительные данные о сроках проведения ЭИТ после одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт». Несмотря на то что в литературе встречаются данные, демонстрирующие возможность проведения катетерных РЧА при механических клапанах сердца ПКС в высокоспециализированных аритмологических центрах [25], проведение катетерной РЧА при механических клапанах в митральной позиции сопряжено с риском заклинивания катетеров в запираемых элементах протезов [26]. Использование биологических протезов в митральной позиции – альтернатива, при которой возможны не только безопасное выполнение катетерной РЧА в левом предсердии, но и полное освобождение пациентов от приема непрямым антикоагулянтов [27].

Главным показателем качества контроля АКТ является ВТД, в течение которого у пациента сохраняется целевое значение МНО. В зарубежной литературе представлены противоречивые данные, свидетельствующие о высоком качестве контроля АКТ, когда ВТД соответствовало более 70% у больных, принимающих варфарин [28]. Встречаются также данные, демонстрирующие недостаточно высокое качество контроля МНО при ВТД в пределах 63–51% [29]. Низкий уровень контроля АКТ повышает риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений [30].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что использование комплексного подхода к повышению эффективности и безопасности АКТ, включающего стратегию последовательного восстановления СР, обучающую программу для пациентов с ПКС и применение ФГТ чувствительности к варфарину в раннем послеоперационном периоде, является наиболее эффективным. Применение комплексного подхода способствовало улучшению качества контроля АКТ при МКС и отмене АКТ при биологических протезах.

Повышение информированности и приверженности к лечению, достигаемое посредством обучения пациентов [12, 14, 17], еще в большей степени улучшало качество контроля АКТ у пациентов с ПКС. Главным условием успешного обучения является создание мотивационных программ [13]. Данный факт подтверждают результаты проведенного исследования, свидетельствующего об эффективности обучения пациентов в центрах АКТ [31].

Дополнительное применение результатов генотипирования в 3-й группе больных обеспечивало полное отсутствие геморрагических и тромботических осложнений. Определение генетических маркеров чувствительности к варфарину оправдано в начале терапии варфарином, так как существенно снижает риск развития осложнений АКТ [32].

Таким образом, применение комплексного подхода, включающего стратегию последовательного восстановления СР, обучение пациентов с использованием результатов ФГТ чувствительности к варфарину, способствуя

увеличению ВТД гипокоагуляции, предупреждает возникновение геморрагических и тромботических осложнений в течение года после хирургической коррекции клапанных пороков сердца.

Сведения об авторах:

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Горбунова Е. В. – д.м.н., вед.н.с. лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции.

Салахов Р.Р. – мл.н.с. лаборатории геномной медицины.

Одаренко Ю. Н. – к.м.н., зав. лабораторией эндокардиального биопротезирования.

Мамчур С. Е. – д.м.н., зав. отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Information about the author:

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Elena V. Gorbunova – MD.

E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barbarash L.S., Kfaras'kov A. M., Semenovskij M.L. et al. Bioprosthetic heart valves in Russia: the experience of the three clinics. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija* 2011;2:21–26. Russian (Барбараш Л.С., Караськов А.М., Семеновский М.Л. и др. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трех клиник. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2011;2:21–26).
- Bokerija L.A., Nikonov S.F., Olofinskaja I.E. Surgical treatment of heart disease in elderly patients: modern approaches to treatment, quality of life and prognosis. М.: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN 2012; 120 s. Russian (Бокерия Л.А., Никонов С.Ф., Олофинская И.Е. Хирургическое лечение заболеваний сердца у больных пожилого возраста: современные подходы к лечению, качество жизни и прогноз. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2012; 120 с).
- Bokerija L.A., Revishvili A. Sh. Modern approaches to pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii* 2006;45:5–16. Russian (Бокерия Л.А., Ревিশвили А.Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2006;45:5–16).
- Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Petlin K.A. et al. Defining the concept of increasing the effectiveness of long-term results of atrial radiofrequency fragmentation scheme “Labyrinth” on the basis of the experience of two hundred transactions. *Vestnik aritmologii* 2012;69:5–11. Russian (Евтушенко А. В., Евтушенко В.В., Петлин К.А. и др. Определение концепции повышения эффективности отдаленных результатов радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» на основании опыта двухсот операций. *Вестник аритмологии* 2012;69:5–11).
- Myrdko T., Snizek-Maciejewska M., Rudzinski P. et al. Efficacy of intra-operative radiofrequency ablation in patients with permanent atrial fibrillation undergoing concomitant mitral valve replacement. *Kardiologia Pol* 2008;66 (9):932–938.
- Ouyang F., Tilz R., Chun J. et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122:2368–2377.
- National guidelines on the management, diagnosis and treatment of valvular heart disease. М.: Izd-vo NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN 2009; 356 s. Russian (Национальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2009; 356 с).
- Fukuda Y., Yoshida T., Inage T. et al. Long-term results of the Maze procedure on left ventricular function for persistent atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *Heart Vessels* 2012;27 (1):53–57.
- Kim J.B., Ju M.H., Yun S.C. et al. Mitral valve replacement with or without a concomitant Maze procedure in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2010;96 (14):1126–1131.
- Sychev D.A. Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika* 2011;1:3–10. Russian (Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика* 2011;1:3–10).
- Sychev D.A., Muslimova O.V., Gavrisjuk E.V. et al. Pharmacogenetic technology of personalized medicine: optimization of the use of drugs. *Terra medica* 2011;1:4–9. Russian (Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra medica* 2011;1:4–9).
- Kalinina A.M. Health education for patients with hypertension. *Kachestvo zhizni. Medicina* 2003;2:78–82. Russian (Калинина А.М. Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертонией. *Качество жизни. Медицина* 2003;2:78–82).
- Naumova E.A., Shvarc Ju.G. Factors influencing patient satisfaction of treatment in the clinic of internal diseases. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal* 2006;1:121–126. Russian (Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Факторы, влияющие на удовлетворенность пациентов от лечения в клинике внутренних болезней. *Международный медицинский журнал* 2006;1:121–126).
- Pogosova G.V., Koltunov I.E., Roslavceva A.N. Improving adherence to treatment of hypertension and coronary heart disease – a key condition for reducing cardiovascular mortality. *Kardiologija* 2007;3:79–85. Russian (Порогова Г.В., Колтунов И.Е., Рославцева А.Н. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности. *Кардиология* 2007;3:79–85).
- Gorbunova E.V., Gorshkova T.V., Mamchur S.E. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation after unsuccessful radiofrequency procedure “Labyrinth”. *Vestnik aritmologii* 2012;69:16–20. Russian (Горбунова Е.В., Горшкова Т.В., Мамчур С.Е. и др. Катетерная

- абляция фибрилляции предсердий после неуспешной радиочастотной процедуры «Лабиринт». Вестник аритмологии 2012;69:16–20).
16. Zhuravleva I. Ju., Burkova T. V., Rutkovskaja N. V. et al. The possibility of using pharmacogenetic approach for correction of anticoagulation. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2013;12 (3):24–28. Russian (Журавлева И. Ю., Буркова Т. В., Рутковская Н. В. и др. Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013;12 (3):24–28).
 17. Gorbunova E. V., Gorshkova T. V., Kudrjavceva N. G. et al. Evaluating the effectiveness of the training program for patients with prosthetic heart valves. *Sibirskij medicinskij zhurnal (g.Tomsk)* 2013;28 (4):63–67. Russian (Горбунова Е. В., Горшкова Т. В., Кудрявцева Н. Г. и др. Оценка эффективности обучающей программы для пациентов с протезированными клапанами сердца. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)* 2013;28 (4): 63–67).
 18. Gorbunova E. V., Penskaja T. Ju, Rogulina N. V. et al. The impact of the training program on the efficacy and safety of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *Kardiologija* 2013;53 (8):67–71. Russian (Горбунова Е. В., Пенская Т. Ю., Роголина Н. В. и др. Влияние обучающей программы на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца. *Кардиология* 2013;53 (8):67–71).
 19. Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., van der Meer F.J., Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;39:236–239.
 20. Vostrikov V.A., Syrkin A.L. Cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2008;3:4–7. Russian (Востриков В. А., Сыркин А. Л. Электроимпульсная терапия фибрилляции предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2008;3:4–7).
 21. Hernández-Madrid A., Svendsen J. H., Lip G. Y. et al. Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15 (6):915–918.
 22. Connolly S., Pogue J., Eikelboom J. et al. On the behalf of the ACTIVE Winvestigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029–2037.
 23. White H. D., Gruber M., Feyzi J. et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anti-coagulant control. Result from SPORTIF III and IV. *Arch Intern Med* 2007;167:239–245.
 24. Ansell J., Hirsh J., Dalen J. et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119:22S – 38S.
 25. Santangeli P., Di Biase L. et al. Advances in catheter ablation: atrial fibrillation ablation in patients with mitral mechanical prosthetic valve. *Curr Cardiol Rev* 2012;8 (4):362–367.
 26. Lakkireddy D., Nagarajan D., Biase Di L. et al. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation in patients with mitral or aortic mechanical prosthetic valves: a feasibility, safety, and efficacy study. *Heart Rhythm* 2011;8 (7):975–980.
 27. Dzemeshkevich S.L., Panchenko E.P. Anticoagulant therapy in patients with valvular heart disease. *Russkij medicinskij zhurnal* 2001;10:427–430. Russian (Дземешкевич С. Л., Панченко Е. П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца. *Рус мед журн* 2001;10:427–430).
 28. Lader E., Martin N., Cohen G. et al. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? *J Clin Pharm Ther* 2012;37 (4):375–377.
 29. McCormick D., Gurwitz J. H., Goldberg R. J. et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Ach Intern Med* 2001;161:2458–2463.
 30. White H. D., Gruber M., Feyzi J. et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anti-coagulant control. Result from SPORTIF III and IV. *Arch Intern med* 2007;167:239–245.
 31. Sychev D. A., Gavrisjuk E. V., Polikarpova O. A. Methodology for establishment and operation of personalized anticoagulant therapy: the interaction of laboratory and clinical methods of increasing the efficiency and safety of pharmacotherapy. *Spravochnik zavedujushhego KDL* 2011;10:5–12. Russian (Сычев Д. А., Гаврисюк Е. В., Поликарпова О. А. Методология создания и функционирования центров персонализированной антикоагулянтной терапии: взаимодействие лабораторных и клинических методов повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. *Справ зав КДЛ* 2011;10:5–12).
 32. Ferder N. S., Eby C. S., Deych E. et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. *J Thromb Haemost* 2010;8:95–100.

Поступила 24.05.16 (Received 24.05.16)