УДК 616.125-008.318-053.89:615.771.6

С.Н. Бельдиев

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО АЛГОРИТМА ДЛЯ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Кафедра внутренних болезней факультета последипломного образования
ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России

Резюме

В статье представлена сравнительная характеристика алгоритмов стартовой терапии варфарином, получивших распространение в России и в Великобритании. Обосновывается целесообразность использования у амбулаторных пожилых больных с фибрилляцией предсердий алгоритма, разработанного S.Janes et al. (2004). Приводится вариант данного алгоритма, адаптированный к применению таблеток варфарина по 2,5 мг.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение.

SELECTING OPTIMAL ALGORITHM FOR STARTING WARFARIN THERAPY IN AN OUTPATIENT SETTING IN ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

S.N. Bel'diev

Tver State Medical Academy

Summary

The review provides a comparative description of the algorithms starting warfarin therapy, widely spread in Russia and in the UK. The review proves the feasibility of the algorithm, developed by S.Janes et al. (2004), in elderly outpatients with atrial fibrillation. A new version of this algorithm, adapted to the use of warfarin tablets 2.5 mg, is proposed.

Key words: warfarin, atrial fibrillation, International Normalized Ratio.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом, составляя около 2% в 65 лет и 10-15% после 80 лет [1, 2]. Согласно современным рекомендациям [1, 3], все больные с ФП в возрасте ≥65 лет, не имеющие противопоказаний к приему пероральных антикоагулянтов (ПАК), должны постоянно принимать какой-либо из препаратов этой группы с целью профилактики ишемического инсульта и артериальных тромбоэмболий. При этом ввиду значительной распространенности ФП назначение ПАК и динамическое наблюдение за их приемом в большинстве случаев могут и должны проводить врачи первичного звена – участковые терапевты и врачи общей практики [1]. Решение поставленной задачи существенно упрощается в связи с внедрением в практику

новых ПАК (дабигатран, ривароксабан), которые, в отличие от старых ПАК (варфарин и его аналоги), не требуют подбора дозы под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Однако в настоящее время широкому использованию новых ПАК препятствует их высокая стоимость, поэтому для основной части пожилых больных с ФП препаратом выбора остается варфарин. Вместе с тем, как показывают исследования последних лет [4, 5], частота назначения варфарина врачами первичного звена остается крайне низкой, причем одной из причин этого является сложность подбора дозы препарата на начальном этапе лечения. Учитывая изложенное, вопрос об оптимальной тактике стартовой терапии варфарином в амбулаторных условиях не теряет своей актуальности.

В российских рекомендациях приводятся два возможных алгоритма стартовой терапии варфарином. Первый из них, разработанный M.A.Crowther et al. [6], рекомендован к применению в отечественной клинической практике экспертами Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов [7]. В соответствии с данным алгоритмом, варфарин назначается в стартовой дозе 5 мг/сут, при этом контроль МНО и коррекция дозы осуществляются ежедневно (табл. 1). Как только МНО два дня подряд окажется в целевом диапазоне (2,0-3,0), доза варфарина считается подобранной.

Таблица 1

Алгоритм стартовой терапии варфарином с ежедневным контролем МНО [6, 7]

День	МНО утром	Варфарин вечером, мг (число таблеток по 2,5 мг)
1-й	исходное	5,0 (2 таб.)
2-й	<1,5	5,0 (2 таб.)
	1,5-1,99	2,5 (1 таб.)
	2,0-2,5	1,25-2,5 (½ - 1 таб.)
	>2,5	пропустить прием
3-й	<1,5	5,0-10,0 (2-4 таб.)
	1,5-1,99	2,5-5,0 (1-2 таб.)
	2,0-3,0	0,0-2,5 (0-1 таб.)
	>3,0	пропустить прием
4-й	<1,5	10,0 (4 таб.)
	1,5-1,99	5,0-7,5 (2-3 таб.)
	2,0-3,0	0,0-5,0 (0-2 таб.)
	>3,0	пропустить прием
5-й	<1,5	10,0 (4 таб.)
	1,5-1,99	7,5-10,0 (3-4 таб.)
	2,0-3,0	0,0-5,0 (0-2 таб.)
	>3,0	пропустить прием
6-й	<1,5	7,5-12,5 (3-5 таб.)
	1,5-1,99	5,0-10,0 (2-4 таб.)
	2,0-3,0	0,0-7,5 (0-3 таб.)
	>3,0	пропустить прием

В дальнейшем частота определений МНО постепенно уменьшается до 1 раза в 4 недели. При этом коррекция лечения проводится по алгоритму поддерживающей терапии с учетом суммарной недельной дозы варфарина (табл. 2). Например, у пациента, принимающего варфарин по 5 мг/сут, при снижении МНО до уровня 1,7 к недельной дозе (35 мг) добавляется 5-10%, что соответствует 1,75-3,5 мг или в среднем 1 таблетке по 2,5 мг.

Таблица 2

Алгоритм поддерживающей терапии варфарином [7]

МНО	**Коррекция суммарной недельной дозы варфарина**
<1,5	Увеличить на 10-20%
1,5-1,99	Увеличить на 5-10%
2,0-3,0	Оставить без изменений
3,01-3,99	Уменьшить на 5-10%
4,0-4,99	Пропустить 1 день и уменьшить на 5-10%
5,0-6,0	Пропустить 1-2 дня и уменьшить на 10-15%

Второй алгоритм (табл. 3), разработанный отечественными исследователями, вошел в рекомендации по антитромботической терапии Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу [8]. В данном алгоритме используется такая же стартовая доза варфарина, как и в алгоритме M.A.Crowther et al. – 5 мг/сут, однако первое контрольное определение МНО проводится только на 3-й день лечения, а последующие – через день. Доза варфарина считается подобранной после двух подряд значений МНО в диапазоне 2,0-3,0. В дальнейшем контроль МНО и коррекция дозы осуществляются так же, как и после подбора дозы по алгоритму M.A.Crowther et al.

Таблица 3

Алгоритм стартовой терапии варфарином с контролем МНО 1 раз в 2-3 дня [8]

День	**МНО утром**	**Варфарин вечером, мг (число таблеток по 2,5 мг)**
1-й	исходное	5 мг (2 таб.)
2-й	–	5 мг (2 таб.)
3-й	<1,5	Увеличить прежнюю дозу на 1,25 мг (½ таб.)
	≥1,5 и <2,0	Увеличить прежнюю дозу на 0,625 мг (¼ таб.)
	2,0-3,0	Продолжить прием в прежней дозе
	>3,0 и ≤4,0	Уменьшить прежнюю дозу на 0,625 мг (¼ таб.)
	>4,0	Пропустить 1 прием, со следующего вечера уменьшить прежнюю дозу на 1,25 мг (½ таб.)
5-й*	Утром определить МНО. Вечерняя доза варфарина корректируется по алгоритму 3-го дня	

*Если подбор дозы занимает более 5 дней, то МНО исследуется 1 раз в два дня (на 7-й, 9-й день и т.д.). При этом доза варфарина всякий раз корректируется по алгоритму 3-го дня.

Оба алгоритма позволяют быстро (в среднем за 5-7 дней) достичь целевого уровня МНО, что важно для стационарных больных с острыми тромботическими состояниями, например, тромбозом глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболией легочной артерии. В этих случаях парентерально вводятся гепарин или его аналоги. Одновременное назначение варфарина с быстрым достижением целевого МНО дает возможность сократить срок введения парентеральных антикоагулянтов. У амбулаторных больных с ФП необходимости в столь быстром достижении антикоагулянтного эффекта, как правило, не возникает, так как варфарин назначается профилактически, в плановом порядке.

Приведенные алгоритмы рассчитаны на применение варфарина в таблетках по 2,5 мг. И это особенно важно, независимо от того, где, в стационаре или в поликлинике, назначается препарат. Таблетки по 2,5 мг повсеместно доступны, тогда как другие дозировки (1 и 3 мг), хотя и зарегистрированы в Российской Федерации, не получили широкого распространения.

Недостатки обоих алгоритмов состоят в необходимости частого контроля МНО, что затруднительно в амбулаторных условиях, а также в сравнительно высокой (5 мг/сут) стартовой дозе варфарина, что актуально при работе с пожилыми пациентами. Как свидетельствуют крупные популяционные исследования [9], чувствительность к варфарину постепенно увеличивается с возрастом. В результате уже примерно с 60 лет средняя доза препарата, обеспечивающая поддержание МНО в диапазоне 2,0-3,0, становится ниже 5 мг/сут (табл. 4).

Таблица 4

Средняя доза варфарина (мг/сут), обеспечивающая поддержание МНО в диапазоне 2,0-3,0 у больных фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста и пола [9]

Пол	**Возраст, лет**				
	50-59	**60-69**	**70-79**	**80-89**	**≥90**
Мужчины	5,4	4,6	4,3	3,9	3,6
Женщины	5,0	4,0	3,5	3,2	3,0

По этой причине у пожилых пациентов стандартная стартовая доза варфарина 5 мг/сут нередко оказывается избыточной и ее примерно с 6-8-го дня терапии приходится снижать. Если очередное определение МНО по каким-либо причинам откладывается либо его результат становится известным врачу через сутки и более (что достаточно типично для отечественной амбулаторной практики [5]), возникает опасность несвоевременного выявления момента, когда МНО превысит верхнюю границу целевого диапазона, что подвергает больного чрезмерному риску развития кровотечения.

Учитывая изложенное, оптимальным для амбулаторных пожилых больных с ФП представляется алгоритм стартовой терапии варфарином, в котором начальная доза препарата снижена, предпочтительно до 2,5 мг/сут, а последующее наращивание дозы производится таким образом, чтобы обойтись без частых контрольных исследований МНО и при этом, с одной стороны, не слишком затягивать период подбора поддерживающей дозы препарата, а с другой – избежать его передозировки.

Практически всем перечисленным требованиям (кроме начальной дозы) отвечают два алгоритма так называемой «медленной нагрузки» варфарином, вошедшие в опубликованные в 2011 г. в Великобритании рекомендации по применению ПАК [10]. По мнению британских экспертов, использование этих алгоритмов целесообразно у всех амбулаторных больных с ФП, у которых нет острых тромботических осложнений и которым, соответственно, не требуется введение гепарина.

Первый из этих алгоритмов, разработанный A.Oates et al. в 1998 г. [11], предполагает назначение варфарина в стартовой дозе 2 мг/сут на 2 недели. На 15-й день терапии проводится первое контрольное определение МНО и суточная доза варфарина корректируется с учетом достигнутой величины МНО и пола больных (табл. 5).

Таблица 5

Алгоритм коррекции дозы варфарина
после приема по 2 мг/сут в течение 2 недель (A.Oates et al., 1998 [11])

Мужчины		**Женщины**	
МНО на 15-й день утром	**Варфарин вечером, мг**	**МНО на 15-й день утром**	**Варфарин вечером, мг**
1,0	6	1,0-1,1	5
1,1-1,2	5	1,2-1,3	4
1,3-1,5	4	1,4-1,9	3
1,6-2,1	3	2,0-3,0	2
2,2-3,0	2	>3,0	1
>3,0	1		

Апробация алгоритма в группе из 107 пожилых пациентов (средний возраст – 71 год) показала, что 2-недельный интервал до первого контрольного исследования МНО вполне безопасен: случаев кровотечения не отмечалось, а выраженное (>4,0) повышение МНО зарегистрировано на 15-й день только у одного больного (с застойной сердечной недостаточностью). По первоначальному замыслу авторов, второе контрольное определение МНО должно было последовать через 4 недели после первого (т.е. через 6 недель от начала терапии). Однако выяснилось, что при столь продолжительном интервале в 20% случаев через 6 недель от начала терапии МНО все еще остается <2,0. Поэтому авторы пришли

к заключению, что после коррекции лечения на 15-й день дальнейшие определения МНО следует проводить еженедельно. При этом доза варфарина корректируется по алгоритму поддерживающей терапии (табл. 2) и, как только МНО подряд 2 раза с интервалом в неделю окажется в диапазоне 2,0-3,0, частота контрольных исследований уменьшается до 1 раза в месяц.

Второй из алгоритмов «медленной нагрузки», разработанный S.Janes et al. в 2004 г. [12], предусматривает назначение варфарина в стартовой дозе 3 мг/сут сроком на одну неделю. На 8-й день проводится первое контрольное определение МНО и суточная доза варфарина корректируется с учетом достигнутой величины МНО независимо от пола больных (табл. 6). Последующие определения МНО производятся с интервалом в одну неделю (на 15-й, 22-й день и т.д.), а доза варфарина корректируется по алгоритму поддерживающей терапии (табл. 2). Исключение составляют только пациенты, у которых на 8-й день приема варфарина по 3 мг/сут МНО остается <1,4. У них коррекция дозы варфарина на 15-й день проводится дополнительно (табл. 6) и алгоритм поддерживающей терапии варфарином начинает применяться с 22-го дня лечения.

Апробация алгоритма S.Janes et al. в группе из 200 пожилых пациентов (средний возраст – 74 года) показала его превосходство по быстроте достижения антикоагулянтного эффекта над подходом A.Oates et al.: уже на 15-й день терапии МНО ≥2,0 регистрировалось в 85% случаев, а на 22-й день – в 98% случаев. Безопасность алгоритма S.Janes et al. почти не уступала безопасности алгоритма A.Oates et al.: случаев кровотечения не отмечалось, а выраженное (>4,0) повышение МНО регистрировалось на 15-й день у 6% больных. Поскольку выраженное повышение МНО наблюдалось у пожилых с низкой (<50 кг) массой тела, застойной сердечной недостаточностью, поражением печени и у принимающих препараты, усиливающие действие варфарина (например, амиодарон), позднее для таких пациентов был разработан модифицированный алгоритм со стартовой дозой варфарина 2 мг/сут (табл. 6, последний столбец [13]), что повысило безопасность терапии без потери ее эффективности.

Таблица 6

Алгоритм стартовой терапии варфарином
с контролем МНО 1 раз в неделю (S.Janes et al. [12])

День	**МНО утром**	**Варфарин вечером**	
		для большинства больных [12]	для некоторых категорий больных* [13]
1-7-й	–	3 мг	2 мг
8-й	<1,4	6 мг**	5 мг**
	1,4-1,5	5 мг	4 мг
	1,6-1,8	4 мг	3 мг
	1,9-2,1	3 мг	2 мг
	2,2-2,5	2,5 мг	1,5 мг
	2,6-2,7	2 мг	1 мг
	2,8-3,0	пропустить 2 дня; далее – 1 мг	пропустить 2 дня; далее – 0,5-1 мг
	>3,0	прекратить; проверить МНО через 3-5 дней, при величине <2,0 – возобновить с дозы 0,5-1 мг	
9-14-й	–	Доза, подобранная в 8-й день	
15-й	Определить МНО, скорректировать дозу		

*больные с массой тела <50 кг, застойной сердечной недостаточностью, поражением печени или получающие препараты, потенцирующие эффект варфарина;
**на 15-й день используется дополнительный алгоритм

Дополнительный алгоритм действий на 15-й день
(только для лиц, у которых МНО на 8-й день составляло <1,4)

День	**МНО утром**	**Варфарин вечером**	
		для больных, получавших в 1-7-й дни 3 мг/сут [12]	для больных, получавших в 1-7-й дни 2 мг/сут [13]
15-й	<1,4	10 мг	8 мг
	1,4-1,5	8 мг	7 мг
	1,6-1,8	7 мг	6 мг
	1,9-2,4	6 мг	5 мг
	2,5-2,9	5 мг	4 мг
	3,0-4,0	пропустить 2 дня; далее – 4 мг	пропустить 2 дня; далее – 3 мг
	4,1-5,0	пропустить 2 дня; далее – 3 мг	пропустить 2 дня; далее – 2 мг
	>5,0	прекратить; проверить МНО через 3 дня, при величине <2,0 – возобновить с дозы 1-2 мг	

В британских рекомендациях по применению ПАК алгоритмы A.Oates et al. и S.Janes et al. рассматриваются как одинаково приемлемые для стартовой терапии варфарином в амбулаторных условиях. Однако, с нашей точки зрения, алгоритм A.Oates et al. менее пригоден для этой цели, чем алгоритм S.Janes et al., из-за неоправданно растянутого срока между началом терапии и первым контрольным измерением МНО. Как известно [8], антикоагулянтный эффект варфарина проявляется в полной мере в среднем через 5 дней

от начала его приема в стабильной суточной дозе. У некоторой части пациентов максимальное действие препарата развертывается через 6-7 дней от начала приема и крайне редко для этого требуется более продолжительный срок. По данным отечественных исследователей, примерно у 3% российских пациентов для поддержания МНО в диапазоне 2,0-3,0 достаточна доза варфарина 0,625-1,25 мг/сут, а у остальных требуется доза >2,5 мг/сут [14]. Следовательно, при использовании алгоритма A.Oates et al. примерно у 3% больных стартовая доза варфарина 2 мг/сут окажется избыточной и МНО с 5-го по 15-й день лечения будет находиться на уровне >3,0, т.е. в зоне повышенного риска кровотечений. Напротив, примерно у 97% больных стартовая доза варфарина 2 мг/сут окажется недостаточной и МНО в этот же период времени будет оставаться <2,0, т.е. в зоне повышенного риска тромбоэмболий.

При проведении первого контрольного измерения МНО на 8-й день терапии, как это предусмотрено алгоритмом S.Janes et al., продолжительность нахождения МНО за пределами целевого диапазона сокращается на целую неделю. Естественно, что при стартовой дозе варфарина 3 мг/сут через 5 дней терапии МНО выйдет за верхнюю границу целевого диапазона не у 3% больных, а у несколько большего их числа, да и сама величина МНО окажется при этом выше, чем при использовании алгоритма A.Oates et al. Однако интервал времени, в течение которого уровень МНО будет >3,0 (с 5-го по 8-й день), сократится при этом как минимум втрое. Поэтому безопасность алгоритма S.Janes et al. при начале терапии варфарином с 3 мг/сут можно считать вполне сопоставимой с безопасностью алгоритма A.Oates et al. Если же используется модифицированный алгоритм S.Janes et al., в котором стартовая доза варфарина снижена до 2 мг/сут, то безопасность окажется даже выше, чем при использовании алгоритма A.Oates et al. Очевидно также, что эффективность алгоритма S.Janes et al. выше, чем эффективность алгоритма A.Oates et al., так как независимо от выбранной стартовой дозы варфарина (3 мг/сут или 2 мг/сут), ее коррекция осуществляется на неделю раньше и поэтому целевой уровень МНО также достигается на неделю раньше.

Учитывая изложенное, алгоритм S.Janes et al., можно рассматривать как оптимальный для стартовой терапии варфарином в амбулаторных условиях у лиц пожилого и старческого возраста. Вместе с тем, и основной, и модифицированный варианты алгоритма S.Janes et al. рассчитаны в первую очередь на использование варфарина в таблетках по 1, 2 и 3 мг, которые либо не зарегистрированы (2 мг), либо зарегистрированы, но остаются малодоступными (1 и 3 мг) в Российской Федерации. Чтобы упростить применение алгоритма S.Janes et al. в отечественной клинической практике, нами разработан еще один его вариант, адаптированный к доступным в России таблеткам варфарина по 2,5 мг (табл. 7).

Таблица 7

Адаптированный вариант алгоритма стартовой терапии варфарином (таблетки по 2,5 мг) с контролем МНО 1 раз в неделю

День	МНО утром	Варфарин вечером
1-7-й	–	2,5 мг = 1 таб.
8-й	<1,4	5 мг = 2 таб.*
	1,4-1,59	4,375 мг = 1 и ¾ таб.
	1,6-1,89	3,75 мг = 1 и ½ таб.
	1,9-2,19	2,5 мг = 1 таб.
	2,2-2,59	1,875 мг = ¾ таб.
	2,6-2,79	1,25 мг = ½ таб.
	2,8-3,0	пропустить 2 дня; далее – 0,625 мг = ¼ таб.
	>3,0	прервать прием; проверить МНО через 3-5 дней, при МНО <2,0 – возобновить прием в дозе 0,625 мг = ¼ таб.
9-14-й	–	Доза, подобранная в 8-й день
15-й	Определить МНО, скорректировать дозу	
* на 15-й день используется дополнительный алгоритм **Дополнительный алгоритм действий на 15-й день (только для лиц, у которых МНО на 8-й день составляло <1,4)**		
День	**МНО утром**	**Варфарин вечером**
15-й	<1,4	8,125 мг = 3 и ¼ таб.
	1,4-1,59	7,5 мг = 3 таб.
	1,6-1,89	6,25 мг = 2 и ½ таб.
	1,9-2,49	5 мг = 2 таб.
	2,5-2,99	4,375 мг = 1 и ¾ таб.
	3,0-3,99	пропустить 2 дня; далее – 3,125 мг = 1 и ¼ таб.
	4,0-5,0	пропустить 2 дня; далее – 2,5 мг = 1 таб.
	>5,0	прервать прием; проверить МНО через 3 дня, при МНО <2,0 – возобновить прием в дозе 1,25 мг = ½ таб

В адаптированном варианте стартовая доза варфарина (2,5 мг/сут) является средней по отношению к стартовым дозам в основном (3 мг/сут) и модифицированном (2 мг/сут) вариантах алгоритма S.Janes et al. Последующие скорректированные дозы (8-й и 15-й день) также получены путем усреднения соответствующих доз из основного и модифицированного вариантов, но с некоторым отклонением в ту или иную сторону, чтобы сделать удобным применение таблеток варфарина по 2,5 мг.

Наш первый опыт применения адаптированного варианта алгоритма S.Janes et al. в амбулаторных условиях продемонстрировал обнадеживающие результаты. У пациентки 82 лет с постоянной формой ФП и ишемическим инсультом в анамнезе после семидневной стартовой терапии варфарином по 2,5 мг/сут МНО составило 1,72. В соответствии с

алгоритмом, доза варфарина была увеличена до 3,75 мг/сут. На 15-й день от начала лечения МНО вышло на целевой уровень, достигнув величины 2,32, и прием варфарина был продолжен в дозе 3,75 мг/сут. На этом фоне МНО на 22-й и 29-й дни терапии оставалось в целевом диапазоне (2,54 и 2,27 соответственно). Таким образом, целевые показатели МНО были достигнуты через 2 недели, а стабильный уровень антикоагуляции (МНО 2 раза подряд в диапазоне 2,0-3,0) – через 3 недели от начала лечения.

В рассматриваемом случае у пациентки была нормальная масса тела, отсутствовали застойная сердечная недостаточность и поражение печени, а среди принимаемых лекарственных препаратов не было усиливающих действие варфарина. По этой причине, а также, по-видимому, вследствие генетических особенностей, поддерживающая доза варфарина (3,75 мг/сут) оказалась выше средней поддерживающей дозы (3,2 мг/сут), типичной для женщин 80-89 лет (табл. 4). Не исключено, что при наличии перечисленных факторов и особенно при их сочетании потребовалась бы существенно меньшая поддерживающая доза варфарина и, соответственно, стартовая доза 2,5 мг/сут могла бы оказаться избыточной. Однако, как отмечалось ранее, даже при стартовой дозе 3 мг/сут вероятность передозировки варфарина с развитием кровотечения практически равна нулю, так как контроль МНО через 1 неделю терапии позволяет своевременно выявить лиц с повышенной чувствительностью к препарату и скорректировать его дозу. В этой связи, с нашей точки зрения, адаптированный вариант алгоритма S.Janes et al. может применяться даже у пациентов с наличием факторов, повышающих чувствительность к варфарину, и при этом нет необходимости в использовании вместо дозы 2,5 мг/сут более низкой стартовой дозы препарата. В сомнительных случаях, например, при сочетании у одного больного нескольких таких факторов, можно запланировать более раннее исследование МНО, например, через 4-5 дней от начала терапии, чтобы убедиться в отсутствии избыточной антикоагуляции.

Таким образом, оптимальным для амбулаторной стартовой терапии варфарином у пожилых больных фибрилляцией предсердий является алгоритм S.Janes et al. В отечественной практике может использоваться вариант данного алгоритма, адаптированный к применению таблеток варфарина по 2,5 мг. По эффективности и безопасности адаптированный вариант, по всей вероятности, не уступает оригинальному, однако для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА // Электронный ресурс: www.scardio.ru/recommendations/approved00348/default.asp.
2. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983-988.
3. Camm A.J., Lip J.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // Europace. – 2012. – Vol. 14. – P. 1385-1413.
4. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Профилактика тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 144 с.
5. Вавилова Т.В., Воробьева Ю.К., Белявская О.О., Белько Е.А. Модели организации работы с больными, получающими варфарин для профилактики тромбоэмболических осложнений // Кардиология. – 2011. – 4. – С. 79-83.
6. Crowther M.A., Harrison L., Hirsh J. Warfarin: less may be better // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 127. – P. 332-333.
7. Рекомендации Правления Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов имени А.А.Шмидта-Б.А.Кудряшова. Лечение оральными антикоагулянтами. – М.: Соверо-пресс, 2002. – 36 с.
8. Панченко Е.П., Явелов И.С., Грацианский Н.А. и др. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – 6. – Приложение 6.
9. Garcia D., Regan S., Crowther M. et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 2049-2056.
10. Keeling D., Baglin T., Tait C. et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition // British Journal of Haematology. – 2011. – Vol. 154. – P. 311-324.
11. Oates A., Jackson P.R., Austin C.A., Channer K.S. A new regimen for starting warfarin therapy in out-patients // British Journal of Clinical Pharmacology. – 1998. – Vol. 46. – P. 157-161.
12. Janes S., Challis, R., Fisher F. Safe introduction of warfarin for thrombotic prophylaxis in atrial fibrillation requiring only a weekly INR // Clinical and laboratory haematology. – 2004. – Vol. 26. – P. 43-47.
13. G.Turner, J.Wimperis. Trust guideline for the management of adult patients requiring anticoagulation with warfarin. – NHS: Norfolk and Norwich University Hospitals, 2011. – 14 p.
14. Михеева Ю.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. и др. Полиморфизм гена цитохрома Р450 2С9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином // Кардиология. – 2008. – 3. – С. 52-57.

Бельдиев Сергей Николаевич (контактное лицо) - канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней ФПДО Тверской ГМА. 170000, Тверь, ул. Советская, 4. Раб. тел.: (4822) 77-54-92. E-mail: sbeldiev@yandex.ru.