Оральные антикоагулянты в профилактике тромбозомболических осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации

Груздева А. А.^{1,2}, Хохлов А. Л.¹, Ильин М. В.¹

¹ — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль

² — ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», Кострома

Аннотация. За последние годы стало уделяться особое внимание качеству медицинской помощи больным с фибрилляцией предсердий и профилактике тромбозомболических осложнений (ТЭО). Появление на российском рынке новых оральных антикоагулянтов (НОАК) стало значимым подспорьем для врачей, однако их стоимость накладывает ограничения к применению. Широкомасштабная программа гуманитарной помощи в медицинские организации Российской Федерации (РФ), активная информационная программа со стороны фирм-производителей за последние 1,5 года позволили существенно повысить применение НОАК. В разных регионах складывается разная ситуация по закупкам и частоте применения того или иного антикоагулянта. Анализируя закупки по дополнительному лекарственному обеспечению (ДЛО) по разным регионам РФ, мы видим, что в ряде регионов Центрального федерального округа отдаётся предпочтение дабигатрану, в Северных регионах — ривароксабану. Варфарин имеет высокую ценовую доступность. Получены данные о важной роли генотипа в определении индивидуальной дозы и развитии кровотечений, обусловленных изменением метаболизма варфарина. Фармакогенетический подход позволяет быстрее и эффективнее подобрать дозу. На российском рынке высоко актуально применение дженериков. Также ряд регионов представляет большой интерес как база для проведения клинических исследований лекарственных средств. **Цель.** Проанализировать современное положение по применению антикоагулянтных препаратов с учётом персонализированных подходов к выбору терапии (внедрение фармакогенетического обследования, работы антикоагулянтных кабинетов), клинико-экономической ситуации, оценить предпочтительный выбор антикоагулянта в разных регионах РФ. **Методы.** Анализ реальной клинической практики в РФ, регистров больных, оценка нежелательных явлений антикоагулянтной терапии в данных условиях применения, сопоставление полученных данных с результатами зарубежных исследований. Анализ закупок по ДЛО антикоагулянтов в ряде регионов РФ. Оценка и переработка информации о работе антикоагулянтных кабинетов в регионах РФ. **Результаты и обсуждение.** Проанализирован опыт применения антикоагулянтов. Для уменьшения рисков ТЭО, подбора адекватной антитромботической терапии требуется весь арсенал антитромботических средств — и НОАК, и антагонисты витамина К (варфарин). Внедрение варфарина и появление на российском рынке НОАК способствовало значительному улучшению качества медицинской помощи и улучшению результатов лечения таких больных. Активная информационная работа, внедрение антикоагулянтов в национальные клинические рекомендации и в клиническую практику, реализация государственной поддержки по системе ДЛО позволили существенно повысить частоту применения оральных антикоагулянтов. Вместе с тем, частота применения антикоагулянтов несколько отличается в различных регионах. Наиболее широко применяется варфарин, который имеет высокую ценовую доступность (от 44 до 72,5 % среди всех антикоагулянтов). Частота кровотечений при лечении разными антикоагулянтами достоверно не различается, в среднем 2,8 %. Достижение первого значения $MNO \geq 2,0$ на 3-5 сутки достоверно связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции при подборе дозы варфарина. Быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с определённым генотипом (CYP2C9*2/*2, *3/*3, 2/*3, A/A гена VKORC1, одновременным носительством CYP2C9 и VKORC1). Применение фармакогенетического способа дозирования варфарина в клинической практике позволяет быстрее и эффективнее подобрать дозу варфарина, снизить риски нежелательных реакций. Созданная сеть антикоагулянтных кабинетов показала высокую эффективность. Наиболее структурированная служба антикоагулянтных кабинетов развёрнута в Курской области. По ситуации на российском рынке продаж в 2018 году антикоагулянтов ривароксабан занял лидирующее положение среди НОАК, но, учитывая динамику роста продаж апиксабана, высока вероятность, что в ближайшие годы этот НОАК выйдет на первое место. **Заключение.** Персонализированный подход к использованию антикоагулянтов имеет решающее значение для профилактической стратегии тромбозомболических осложнений.

Ключевые слова: персонализированный выбор антикоагулянта; ривароксабан; дабигатран; апиксабан; варфарин; фармакогенетический подход

Для цитирования:

Груздева А.А., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Оральные антикоагулянты в профилактике тромбозомболических осложнений у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. — 2020. — №1. — С.69-79. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-69-79

Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: analysis of use in the Russian Federation

Gruzdeva AA^{1,2}, Khokhlov AL¹, Ilyin MV²

¹ — FSBEI HE YaSMU MOH Russia

² — Regional State Healthcare Institution, District Hospital # 1, Kostroma

Abstract. In last years, special attention has been paid in the Russian Federation (RF) to improving medical care for patients with atrial fibrillation (AF) and the prevention of thromboembolic complications (TEC). The appearance on the Russian market of new oral anticoagulants (NOAC) has become a help for doctors, however, their cost imposes restrictions on the use. A humanitarian aid drugs to medical organizations of the RF, an active information program from manufacturers over the past 1.5 years have significantly increased the use of NOAC. In different regions, a different situation arises regarding the procurement and frequency of use of one or another anticoagulant. Analyzing the procurement of additional drug supplies for different regions of the Russian Federation, we see that dabigatran is preferred in a number of regions of the Central Federal District, and rivaroxaban in the Northern regions. The cost of warfarin is low. Data on the important role of the genotype in determining the individual dose and the development of bleeding, which is associated with the metabolism of warfarin, have been obtained. The pharmacogenetic approach allows you to quickly and efficiently choose its dose. The use of generics is highly relevant on the Russian market. Also, a number of regions are of great interest as a basis for conducting clinical trials of drugs. *Aim.* To analyze the current use of anticoagulant drugs taking into account personalized treatment approaches (the implementation of pharmacogenetic examinations and the work of anticoagulation clinics). *Methods.* Analysis of real clinical practice in the Russian Federation, patient registries, evaluation of adverse events in anticoagulation therapy and pharmacogenetic studies. Analysis of anticoagulant purchase under the Drug Reimbursement Program in several regions of the RF. Evaluation of the effect of anticoagulation clinics throughout the RF. *Results.* We analyzed the use of anticoagulants. To reduce the risk of thromboembolic complications and select the appropriate antithrombotic therapy, the entire range of antithrombotic agents is required, including NOACs and vitamin K antagonists (warfarin). The appearance of warfarin and NOACs on the Russian market has significantly improved the quality of medical care and treatment outcomes in these patients. Active awareness raising, the addition of anticoagulants to the national clinical guidelines and to clinical practice, and state support as part of the Drug Reimbursement Program have significantly increased the frequency of anticoagulant use. Nevertheless, the frequency of anticoagulant use varies slightly between regions. Warfarin is the most widely used anticoagulant and has high affordability (from 44 to 72.5 % out of all anticoagulants). The frequency of bleeding does not differ significantly between different anticoagulants, with an average of 2.8 %. A first INR value of ≥ 2.0 after 3-5 days is significantly associated with over coagulation during warfarin dose titration. The rapid achievement of an anticoagulation effect is often associated with a specific genotype (CYP2C9*2/*2, *3/*3 and 2/*3 variants and A/A of the VKORC1 gene, or CYP2C9 and VKORC1 polymorphism). Pharmacogenomics-guided warfarin dosing in clinical practice allows the warfarin dose to be selected in a faster and more effective way and for the risk of adverse reactions to be reduced. The creation of a network of anticoagulation clinics has proven to be highly effective. The most well-structured system of anticoagulation clinics is present in the Kursk Region. Rivaroxaban was the biggest selling anticoagulant out of the NOACs on the Russian sales market in 2018, but given the growth in apixaban sales, it is likely that this NOAC will move into first place in the near future. *Conclusion.* a personalized approach to anticoagulant use is crucial for the prevention of thromboembolic complications.

Keywords: personalized choice of anticoagulant; rivaroxaban; dabigatran; apixaban; warfarin; pharmacogenetic approach

For citations:

Gruzdeva AA, Khokhlov AL, Ilyin MV. Oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in cardiac patients: analysis of use in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;1:69-79. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-69-79

Введение

Распространённость фибрилляций предсердий является серьёзной медицинской и социальной проблемой. По данным анализа ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова кафедры госпитальной терапии № 2, распространённость фибрилляции предсердий (ФП) в популяции РФ составляет 3,2 на 1 000 человек (2017 г.). Расчётное количество пациентов с мерцательной аритмией в РФ составляет около 2,5 млн, в Костромской области около 2 200 человек с ФП (2019 г.). Суммарные затраты, связанные с ФП, в РФ оцениваются в 102,92 млрд руб. в год, половину из них составляют расходы на стационарное лечение [8].

Антикоагулянтные препараты в настоящее время имеют убедительную доказательную базу, что является необходимым условием для их применения в клинической практике. Варфарин зарегистрирован в РФ в конце 2001 г. и сейчас достаточно широко представлен на отечественном фармакологическом рынке [9, 10]. Среди НОАК, к которым относятся дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, на территории Российской Федерации зарегистрированы в настоящее время первые три с торговыми названиями «Прадакса», «Ксарелто» и «Эликвис» соответственно. В настоящее время применение антикоагулянтов в России закреплено включение в национальные клинические рекомендации [11–13],

гармонизированные с международными требованиями, и стандарты медицинской помощи. Применение варфарина, дабигатрана, ривароксабана при ФП регламентируется приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1622н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при фибрилляции и трепетании предсердий», приказами МЗ РФ 404 ан, 405 ан от 01.07.2015г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте», приказом МЗ РФ от 24 декабря 2012 г. № 1554н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности», клиническими рекомендациями.

С 2011 г. дабигатрана этексилат был зарегистрирован в России по показанию «профилактика инсульта и системных тромбоэмболических осложнений при ФП» [2, 13, 14]. Ривароксабан стал применяться на территории России с 2009 г. по показанию «профилактика тромбоэмболий после больших ортопедических операций на нижних конечностях», с 2012 г. было зарегистрировано новое показание для назначения ривароксабана — «профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения». В 2013 г. МЗ РФ зарегистрирован апиксабан компании «Pfizer».

Препараты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) были включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) Российской Федерации, что обеспечило значительное повышение их доступности за счёт государственной поддержки [15].

За последние годы НОАК нашли широкое применение в РФ, но варфарин по-прежнему остаётся популярным антикоагулянтом. Так, к 2019 году частота назначения варфарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и новых оральных антикоагулянтов (НОАК) составила 28, 32 и 46 %, соответственно в г. Москве. В Курской области в связи с активным функционированием системы антикоагулянтного контроля частота назначения варфарина составила 72,4 %, НОАК — 27,6 %. В областях Центрального федерального округа (Костромская, Ярославская, Ивановская) — варфарина 58 %, НОАК 42 %.

Одно из важных направлений — создание и регистрация качественных воспроизведённых препаратов. Варфарин относится к одним из наиболее сложных в производстве дженериков [1, 16, 17].

Опыт использования дженериков в мире:

- США — 12 %;
- Япония — 30 %;
- Германия — 35 %;
- Франция — 50 %;
- Англия — 55 %;
- Италия — 60 %;
- Канада — 64 %;
- Россия — 82 %.

На Российском рынке зарегистрировано пять дженериков варфарина, это: Варфарин Никомед, Такеда фарма А/С, Дания; ВАРФАРЕКС, акционерное общество «Гриндекс», Латвия; Варфарин Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия; Варфарин, ООО «Озон», Россия; Варфарин OBL, АО «ФП «Оболенское», Россия. Частота применения дженериков варфарина в России — 82 % [10, 18]. В настоящее время проходят клинические испытания дженериков дабигатрана и ривароксабана, и скоро они появятся на российском рынке.

Анализ типичной клинической практики

В России проведено большое количество обсервационных клинических исследований в области антикоагулянтной терапии, такие регистры, как ПРОФИЛЬ (Москва) $n=363$; RAFAC (Москва) $n=1002$; ЛИС-2 (Люберецкий район Московской области) $n=960$; РЕКВАЗА (Рязань) $n=745$. Наибольшее количество исследований пришлось на 2012-2015 гг. (рис. 1).

В РФ с начала 2000-х годов проведено множество наблюдательных программ, исследующих различные аспекты ведения больных с ФП. Получены графики, отражающие динамику применения варфарина и НОАК в амбулаторных условиях и стационарах РФ с начала XXI века. На основании данных большинства регистров среди пациентов можно констатировать низкий уровень применения антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП в 2000-2013 гг. [4, 19, 20]. В рамках проспективного наблюдения амбулаторных пациентов в ведущих медицинских учреждениях применения варфарина можно добиться в 71,4 % случаев, а частоту использования НОАК увеличить до 63,7 %. Передовые стационары добились применения варфарина у 86,7 % больных с ФП, а НОАК — в 31,3 %. Отмечен неуклонный рост частоты применения варфарина и НОАК для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП за последнее десятилетие.

Согласно клиническим рекомендациям проведённых исследований, НОАК являются препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП. Некоторое увеличение роли НОАК не позволяет в складывающихся условиях уменьшить использование варфарина. Наибольшие усилия требуются для исправления ситуации в амбулаторном звене здравоохранения, в связи с чем крайне актуально расширение службы антикоагулянтных кабинетов, регистрация дженериков НОАК [1, 6, 21, 22].

Попытка оценить приверженность к антикоагулянтной терапии и влияющие на неё факторы была предпринята в рамках регистра ПРОФИЛЬ, который выявил низкую комплаентность — 14,1 % [6, 23, 24].

По данным регистра РЕКВАЗА была отмечена крайне низкая частота назначения антикоагулянтов в амбулаторных условиях — 4,2 %, в том числе вар-

Рис. 1. Динамика частоты назначения варфарина и НОАК больным с ФП по данным отечественных наблюдательных исследований

фарин получали 3,6 % больных с ФП, а дабигатран — 0,6 %. Пациентам с ФП без ИБС антикоагулянты назначались достоверно чаще — 20 %, чем при сочетании ФП и ИБС — 3,7 %; $p=0,002$. При ФП в сочетании с ИБС аспирин назначался достоверно чаще 59,6 %, чем при ИБС без сочетания с ФП (больных — 52,7 %; $p=0,005$). Без антикоагулянтной терапии оказались 33,8 % пациентов [6, 25].

Хронологическую динамику применения антикоагулянтов можно проследить на примере Костромской области (собственные данные, 2016 г.). Проанализировано 250 амбулаторных карт пациентов, умерших от инфаркта миокарда. У 48 человек (19,2 %) имели при жизни ФП (фибрилляцию предсердий). Из них только 3 человека (6,3 %) получали варфарин, 4 (8,3 %) — менее эффективную двойную дезагрегантную терапию (аспирин с клопидогрелем), 33 (68,8 %) получали неэффективную терапию одним аспиринсодержащим препаратом и 8 (16,7 %) вообще не получали АТТ (антитромботической терапии). В 2018 году ситуация улучшилась: из 400 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу ФП, эффективную терапию получали 140 человек (35 %), из них НОАК — 35 (25 %), варфарин с адекватным контролем — 14 (10 %), поступили без АТТ с впервые выявленной ФП 96 (24 %), принимали варфарин без адекватного контроля МНО 88 (22 %), принимали дезагреганты 68 (17 %), не получали АТТ — 8 (2 %).

Регистр кафедры госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Ретроспективный анализ 1 624 историй болезни пациентов с ФП (2009-2015 гг.), проспективное наблюдение и терапевтический мониторинг лечения АК на амбулаторном этапе 130 пациентов показал эпидемиологическую ситуацию [8]. Возраст больных составил 73,0 (64,0-79,0) лет, амбулаторные пациенты были статистически значимо старше (74,5 (65,0-80,5) лет против 73,0 (64,0-79,0) лет у больных стационара ($p=0,04$, расчёт по Манну-Уитни). В выборке преобладали женщины — 61,4 %, распределение по полу у амбулаторных и стационарных пациентов статистически значимо не отличалось. Женщины были старше (75,0 (67,0-81,0) лет против 67,9 (60,0-77,0) у мужчин, $p>0,000000$ по Манну-Уитни). По данным, указанным в медицинской документации, у 837 пациентов, медиана длительности существования ФП составила 36 (24-36) мес., а среднее значение — 45,8 мес. (от 0 до 564 мес.).

Продолжая изучать данные регистра больных с ФП в целом, мы проанализировали динамику частоты назначения различных групп антитромботических препаратов за 2009-2015 гг. в условиях поликлиник и стационара (рис. 2). Фактически в амбулаторной практике антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений мерцательной аритмии начали применять с 2012-2013 гг. В условиях стационара можно отметить постоянный (но небольшой) рост частоты использования варфа-

Рис. 2. Динамика назначения препаратов различных групп с целью профилактики тромбоэмболических осложнений ФП в 2009-2015 гг.

рина с 2009 г., а НОАК начали применять только с 2014 г. Увеличение частоты применения АК сопровождается значительным сокращением популярности антиагрегантов у больных с мерцательной аритмией.

Нежелательные явления

За последние годы НОАК нашли широкое применение в РФ, но варфарин по-прежнему остаётся популярным антикоагулянтом. Так, к 2019 году частота назначения варфарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) составила 28, 32 и 46 %, соответственно в г. Москве. В Курской области в связи с активным функционированием системы антикоагулянтного контроля частота назначения варфарина составила 72,4 %, НОАК — 27,6 %. В областях ЦФО (Костромская, Ярославская, Ивановская) — варфарина 58 %, НОАК 42 %.

В шкалах риска оценки ТЭО и кровотечений много общих позиций, что свидетельствует о необходимости взвешенного подхода к назначению терапии, чёткого контроля во избежание нежелательных явлений. По данным ряда авторов [22, 26] частота геморрагических осложнений у пациентов, получающих лечебные дозы антикоагулянтов, составляет 2,1 %. Частота кровотечений при лечении разными АК достоверно не различается и составляет 2,8 % при приёме варфарина, 1,6 % — НОАК и 2,2 % — НМГ. Чаще всего встречаются желудочно-кишечные кровотечения (33 %) и гематурия (21 %). Факторы пациента признаются основной причиной кровотечений в 83,7 % случаев, факторы персонала — в 14,0 %, организационные факторы — в 2,3 %. С ошибками использования ЛС были связаны 16 % кровотечений. Сопутствующие заболевания пациента были самой частой причиной кровотечений (63 %). Потенциально предотвратимыми были 35 % кровотечений.

Имеются многочисленные данные о том, что не все кровотечения происходят на фоне чрезмерной гипо-

коагуляции, а только около половины всех геморрагий связаны с высокими значениями МНО [1, 10, 18, 26].

Фармакогенетические исследования

В последние годы получены данные о важной роли генотипа в определении индивидуальной дозы и развитии кровотечений, обусловленных изменением метаболизма варфарина. Носительство варианта Т/Т гена CYP4F2:1297C>T (Val433Met) (rs2108622) приводит к необходимости увеличения дозы варфарина, однако степень влияния данного фермента определяет разницу не более чем в 10—20 % по сравнению с вариантом С/С. Отсутствие статистической значимости между генотипом CYP4F2 и суточной дозой варфарина в рамках исследования «ВАРФАГЕН», вероятнее всего, можно объяснить небольшим числом пациентов-носителей варианта Т/Т [7, 17, 27].

Несмотря на то, что до сих пор нет убедительных доказательств уменьшения числа негативных исходов, объединяющих кровотечения и тромботические осложнения при применении фармакогенетического способа дозирования варфарина, имеются убедительные доказательства, что фармакогенетический подход позволяет быстрее и эффективнее подобрать дозу варфарина. Об этом свидетельствует больший процент пребывания в терапевтическом диапазоне МНО у пациентов с фармакогенетическим подходом к подбору дозы варфарина по сравнению со стандартным.

Основные выводы исследования «ВАРФАГЕН» [28]:

1. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина эффективнее стандартного подхода, так как позволяет: быстрее подобрать дозу варфарина с поддержанием целевого уровня МНО; обеспечить стабильный уровень антикоагуляции уже на 1 месяце терапии варфарином.
2. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина безопаснее стандартного подхода за счёт: уменьшения частоты больших кровотечений за 6 месяцев; снижения частоты кровотечений, возникающих в связи с передозировкой варфарина (при МНО>4,0) в первый месяц лечения и на протяжении 6 месяцев терапии; уменьшения частоты эпизодов бессимптомного повышения МНО≥4,0.
3. Преимущества фармакогенетического подхода к подбору дозы варфарина над стандартным проявились у 31,5 % больных, у которых определялись значимые генетические предикторы нарушения чувствительности к варфарину (генотипы *2/*2, *3/*3 или *2/*3 CYP2C9, или генотип А/А VKORC1, или одновременное носительство двух гетерозиготных генотипов CYP2C9 и VKORC1).

Установлено, что генетическими предикторами являются генотип А/А VKORC1, генотипы CYP2C9*2/*2 или *2/*3 или *3/*3 и отсутствие одновременного носительства вариантов GG VKORC1 и 1*1CYP2C9. Клиническим предиктором является терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения) (табл. 1). Таким образом, быстрые темпы насыщения связаны с носительством генетических полиморфизмов, определяющих значимое нарушение чувствительности к варфарину, а также с сопутствующей терапией амиодароном. Выявление значений МНО≥2,0 на 3-и и 5-е сутки от начала терапии варфарином позволяет клинически предположить генетически обусловленные серьёзные нарушения метаболизма варфарина, что подтверждает высокую значимость забора крови в это время.

На основании полученных в ходе исследования «ВАРФАГЕН» данных были сформулированы практические рекомендации:

- достижение первого значения МНО≥2,0 на 3—5-е сутки достоверно связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО>4,0) при подборе дозы варфарина;
- быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с генотипом CYP2C9*2/*2, *3/*3 или 2/*3, или генотипом А/А гена VKORC1, или одновременным носительством двух гетерозиготных генотипов CYP2C9 и VKORC1;
- определение МНО на 3—5-е сутки от начала терапии имеет высокую практическую значимость, так как позволяет, получив значения МНО≥2, уменьшить принимаемую дозу варфарина и тем самым избежать развития в дальнейшем чрезмерной гипокоагуляции.

Таблица 1

Предикторы развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО≥4,0) при подборе дозы варфарина

Дискриминантный анализ		
Показатель	F-критерий	p
Генотип А/А VKORC1	14,08	0,0002
Терапия амиодароном в течение 30 дней до назначения варфарина (независимо от дозы и способа введения)	7,1	0,008
Отсутствие одновременного носительства аллельных вариантов GG гена VKORC1 и аллельного варианта 1*1 гена CYP2C9	6,7	0,01
Генотипы *2/*2, *2/*3 или *3/*3 гена CYP2C9	4,6	0,032

Антикоагулянтные кабинеты

Основной сложностью терапии варфарином для практического здравоохранения РФ является необходимость регулярного лабораторного контроля МНО. С другой стороны, именно лабораторный контроль позволяет определить степень антикоагулянтного действия у конкретного пациента, что бывает важно в случаях развития кровотечения или перед хирургическим вмешательством. Таким образом, учитывая накопленные данные, большой клинический опыт, а также принимая во внимание, что цена варфарина гораздо ниже НОАК, что особенно важно при учете пожизненной терапии, для практического здравоохранения варфарин остаётся основным пероральным антикоагулянтом для постоянного приёма.

В ряде регионов РФ созданы антикоагулянтные кабинеты: Москва (с 2012 г.), Северо-Западный федеральный исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург (с 2014 г.), Красноярск (с 2014 г.), Архангельск (с 2015 г.), Воронеж (с 2016 г.), Курская область (с 2012 г.). В Северных регионах антикоагулянтные кабинеты, оснащённые коагулометрами.

Общими задачами кабинет контроля антикоагулянтной терапии являются:

1. Динамическое наблюдение за пациентом, получающим антикоагулянтную терапию;
2. Оценка и коррекция различных модифицируемых факторов. Предикторы геморрагических осложнений терапии антикоагулянтами (АГ, нарушение функции почек и так далее). Оптимизация фармакотерапии;
3. Проведение школ по обучению пациентов с целью выработки у них приверженности к лечению;
4. Создание единого регистра пациентов, получающих пролонгированную терапию НОАК.

Эффективность работы антикоагулянтных кабинетов: количество пациентов с адекватным приёмом варфарина (поддержанием целевого МНО) увеличивается с 38 до 62 %, количество кровотечений снижается с 4 до 1,6 %. Благодаря преемственности в работе между стационаром и антикоагулянтным кабинетом существенно возрастает приверженность к лечению — с 28 до 84 % вместо 14,9 % реальной поликлинической практики.

С 2015 года в Архангельской области внедрён пилотный проект по оптимизации мониторинга показателя МНО в МО Архангельской области (АО) за счёт внедрения в амбулаторное звено антикоагулянтных кабинетов, оснащённых портативными коагулометрами Coaguchek XS Plus [6, 29]. Суть данного проекта — создание ИТ-структуры системы централизованного мониторинга показателя МНО на базе МО АО. Выбраны 10 МО АО, которые ос-

нащены портативными коагулометрами Coaguchek XS Plus объединяемыми на основе WEB сервера на базе головного учреждения с программой ИТ 1 000 для объединения всех антикоагулянтных кабинетов в единую базу (регистр) данных пациентов, получающих АВК. Данный проект создан в рамках Государственной программы «Развитие здравоохранения» в части сердечно-сосудистых заболеваний. Преимущества внедрения антикоагулянтных кабинетов по сравнению с типичной практикой: в 2 раза увеличивает время нахождения в целевом диапазоне с 34 до 70 %; снижает число осложнений и негативных клинических исходов в среднем на 13 %; сокращает количество госпитализаций в среднем на 8 %; в 2 раза увеличивает число сохранённых жизней с 25 до 50, экономический эффект для бюджета АО.

Курская система централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянтные. По результатам одномоментного скрининга в 2012 г. 318 курских пациентов, которые получают варфарин, в необходимом лечебном диапазоне находилось только 34,4 % пациентов, через год — 68 %, а к 2018 году он достиг 80 % [18, 30, 31]. Создана система, охватывающая всю область. Пациент, получающий варфарин, заносится в единую базу данных. Существуют несколько кабинетов по области для ускоренного взятия МНО. Анализы доставляются курьером в единую лабораторию, чтобы показатели были одинаково достоверными. Из лаборатории результаты сразу же передаются в центральную лабораторию, оцениваются компьютерной программой, при отклонении — врачом и в виде смс оповещения передаются пациенту в виде, напр. «Ваше значение МНО 2,3. Продолжите приём варфарина в прежней дозе». Программное обеспечение «Warfarin manager» позволяет в реальном времени отслеживать и интерпретировать значение МНО с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата на сервере; автоматизированную систему оповещения врача и пациента об уровне коагуляции и скорректированной дозе варфарина посредством мобильной связи. Для удобства в мониторинге предусмотрено цветовое выделение пациентов с отклонённым МНО. На каждого пациента ведётся индивидуальная электронная история болезни, в которой помимо текстовых данных содержится индивидуальный график зависимости доза/МНО от времени. Если смс до пациента не дошло, то система сообщает об этом, и врач самостоятельно связывается с пациентом. Через смс оповещения пациентам сообщаются также даты следующей контрольной явки для сдачи анализа [6]. При невозможности пациентом самостоятельно добраться до ФАПа на дом выезжает курьер с коагулометром. Обмен данными с районами области так же посредством интернета и смс.

На основании проведённого клинико-экономического анализа выявлено, что современная система централизованного мониторинга МНО позволя-

ет сохранить минимум 12 жизней в год на каждые 1 000 пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, и обеспечить экономическую выгоду порядка 30 000 000 рублей на это количество пациентов. В соответствие со статьей 38 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» на основании правительства РФ от 27.12.2012 г. №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения программный комплекс, который лежит в основе работы системы централизованного мониторинга МНО. В ходе технических и клинических испытаний в Курской области качество, эффективность и безопасность программного комплекса полностью подтверждены [4, 30].

С 2015 года система централизованного мониторинга МНО включена в Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Использование компьютерных систем для мониторинга МНО включено в ГОСТ Р 56377-2015 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозов и тромбоэмболических синдромов».

Перспективы применения антикоагулянтов на российском фармацевтическом рынке

Современные антикоагулянтные препараты лишены многих недостатков, присущих антагонистам витамина К [2, 4, 15, 20], что, безусловно, открывает перспективы для их применения. С 2017-2018 гг. фармкомпании начали активно проводить благотворительные акции, осуществляя поставки НОАК в МО; первой компанией, осуществляющей эту деятельность, стал «Беренгер-ингельхайм». Возможность назначения НОАК на стационарном этапе существенно повысила приверженность пациентов терапии. Это прослеживается и по результатам закупок по ДЛО закупочного отдела ДЗ на примере Костромской области, что можно экстраполировать на весь ЦФО. Так, закупки по ДЗ КО за полтора года 2018-2019 гг. составили: ривароксабан 45 упаковок (№ 28), дабигатран 106 упаковок (№ 60), варфарин 141 упаковка (№ 50), апиксабан 0 уп. Всего пациентов с ФП на территории КО порядка 2 200 человек. Таким образом, охват НОАК пациентов с ФП составляет 7 %.

По информации для дистрибьюторов, утвержденной юридическим отделом фирмы «Bayer», ситуация на российском

рынке продаж в 2018 году антикоагулянтов складывалась таким образом (рис. 3). Ривароксабан занял лидирующее положение среди НОАК по объемам продаж, но учитывая динамику роста продаж апиксабана, высока вероятность, что в ближайшие годы этот НОАК выйдет на первое место. Назначение ривароксабана врачами максимально в северных регионах, таких как Ханты-Мансийский АО.

В РФ огромное количество публикаций, интересующих исследования клинические и ретроспективные, рекомендуемых в разных клинических ситуациях разные НОАК [1, 5]. Анализируя закупки по ДЛО по разным регионам РФ, мы видим, что в ряде регионов предпочтение отдается дабигатрану,

Рис. 3. Ситуация продаж на Российском рынке, 2018 г.

в северных регионах — ривароксабану. В регионах, имеющих активных главных специалистов кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов, уделяющих большое внимание профилактике ТЭО, открываются и развиваются антикоагулянтные кабинеты.

Структура рынка КИ по терапевтическим областям за 2018 год показала, что третье место у кардиологии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с 21 разрешением. В структуре распределения по терапевтическим областям локальных исследований дженериков и биоаналогов, а также исследований биоэквивалентности иностранных спонсоров третий год подряд лидирует кардиология и ССЗ, на этот раз с 18 новыми исследованиями [32].

По данным ОАКИ соседняя с Костромской Ярославская область, имеющая приближенную численность населения, находится на втором месте по проведению клинических исследований. Костромская область является одним из возможных интересных клинических баз клинических исследований препаратов.

Выводы

Создание российских регистров позволяет проанализировать ситуацию, сравнить с мировым опытом, улучшить качество медицинской помощи больным с ФП по профилактике ТЭО. Для достижения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии необходим весь арсенал антитромботических средств — и НОАК, и антагонисты витамина К (варфарин), поскольку это разнообразие позволяет персонализированно подойти к каждому пациенту. В Российской Федерации созданы необходимые условия для эффек-

тивного и безопасного применения антикоагулянтных препаратов, что способствует росту частоты их применения с учётом медицинских показаний. Фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина эффективнее стандартного подхода, так как позволяет быстрее подобрать дозу варфарина с поддержанием целевого уровня МНО. Активное внедрение антикоагулянтных кабинетов с созданием регистра больных является важным направлением в лечении больных с мерцательной аритмией. Создание общей ИТ-системы по контролю МНО позволяет охватывать и контролировать всех пациентов региона, проводить персонализированную терапию. Создание и внедрение дженерических препаратов так же несёт важное стратегическое значение для профилактики ТЭО. По данным ОАКИ, соседняя с Костромской Ярославская область, имеющая приближенную численность населения, находится на втором месте по проведению клинических исследований. Костромская область является одним из возможных интересных клинических баз клинических исследований препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Груздева А.А. — разработка концепции и структуры исследования, анализа и интерпретацию данных, написание статьи; Хохлов А.Л. — разработка концепции и структуры исследования, внесение принципиальных изменений, одобрение окончательной версии статьи; Ильин М.В. — значительный вклад в анализ и интерпретацию данных, написание текста статьи и внесение принципиальных изменений.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Груздева Анна Андреевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0779-7003

кафедра терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль;
к. м. н., заведующая кардиологическим отделением ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа №1», Кострома

Хохлов Александр Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

Ильин Михаил Витальевич

ORCID ID: 0000-0001-6278-374X

д. м. н., доцент, заведующий кафедрой терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

Gruzdeva Anna

Corresponding author

e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0779-7003

Assistant of the Department of Prof. E.N. Dormidintov Faculty of Internal Medicine FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Ph.D., Head of the cardiology Department Regional State Healthcare Institution, District Hospital # 1, Kostroma

Khokhlov Alexander

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

MD, Professor, head of the Department of clinical pharmacology FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Ilyin Mikhail

ORCID ID: 0000-0001-6278-374X

MD, Associate Professor, head of the Department of Prof. E.N. Dormidontov Faculty of Internal Medicine FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов: дилемма выбора между эффективностью и безопасностью // *Медицинский алфавит. Кардиология*. — 2018. — Т.2. — №16(353). — С.6-14. [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Anticoagulant therapy in elderly patients: dilemma of choice between efficacy and safety. *Meditsinskii alfavit*. 2018;2(16(353)):6-14. (In Russ).]
2. Материал для специалистов здравоохранения по данным аудита IQVIA: розница/госпитальный/льгота, в стоимостном выражении, в оптовых ценах, DLO/RLO, апрель 2019. PP-XAR-RU-0168-1. Ксарелто® — лидер среди прямых пероральных антикоагулянтов в России. [Material dlya spetsialistov zdavookhraneniya Po dannym audita IQVIA: roznitsa/gospital'nyi/lgota, v stoimostnom vyrazhenii, v optovykh tsenakh, DLO/RLO, aprel' 2019. PP-XAR-RU-0168-1. Ksarolto® — lider sredi pryamykh peroral'nykh antikoagulyantov v Rossii. (In Russ).]
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. 2016. [Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu KhSN. 2016. (In Russ).]
4. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. 2012. [Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKH. Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdij. 2012. (In Russ).] Электронный портал scardio.ru [Электронный ресурс]. Дата обновления: 2012. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf
5. Резолюция Совета Экспертов. К вопросу о безопасности пероральных антикоагулянтов прямого действия в повседневной клинической практике // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т.146. — №6. — С.164—166. [Expert Board Resolution. Concerning the safety of the direct oral anticoagulants in routine care. *Russ J Cardiol*. 2017;146(6): 164—166 (In Russ).] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-164-166
6. Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике // *Трудный пациент*. — 2015. — Т.13. — №7. — С.36-40. [Sokolova AA, Tsarev IL, Napal'kov DA, Sulimov VA. Antikoagulyantnaya terapiya u patsientov s fibrillyatsiei predserdij: sostoyanie problemy v rutinnoi klinicheskoi praktike. *Trudnyi patsient*. 2015;13(7):36-40. (In Russ).]
7. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a metaanalysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821-1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
8. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., и др. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров // *РМЖ*. — 2017. — Т.23. — №3. — С.116-126. [Melekhov AV, Gendlin GE, Dadashova EF, et al. The dynamics of application of anti-thrombotic in patients fibrillation of atriums: original data and review of national registers. *RMJ*. 2017;23(3):116-126. (In Russ).] DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-116-126
9. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Шикота А.М., Ялымов А.А. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбозов // *РМЖ*. — 2011. — №26. — С.1648. [Zadionchenko VS, Shekhyan GG, Shchikota AM, Yalymov AA. Mesto Varfarina v lechenii i profilaktike tromboembolij. *RMJ*. 2011;(26):1648. (In Russ).] Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Mesto_Varfarina_v_lechenii_i_profilaktike_tromboembolij/#ixzz5tyKrJnOc (In Russ).] Ссылка активна на 24.03.2020.
10. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н. и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных // *Качественная клиническая практика*. — 2003. — № 2. — С.40-43. [Rakov AA, Khokhlov AL, Fedorov VN, et al. Farmakoepidemiologiya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u ambulatornykh bol'nykh // *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003;(2):40-43. (In Russ).]
11. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. — 2018. — Т.58. — №6S. — С.8-158. [Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ).] DOI:10.18087/cardio.2475
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2012. [Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu fibrillyatsii predserdij. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. 2012. (In Russ).]
13. Фоякин А.В. Актуальные вопросы эффективности и безопасности применения первого прямого ингибитора тромбина в реальной клинической практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2015. — Т.7. — №4. — С.116-120. [Fonyakin AV. Topical issues of the efficiency and safety of using the first direct thrombin inhibitor in real clinical practice. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):116—120. (In Russ).] DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-116-120
14. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):975-986. DOI: 10.1160/TH16-05-0403
15. Казаков А.С., Астахова А.В., Лепакхин В.К. Ривароксабан — риск развития нежелательных реакций взаимодействия // *РМЖ. Клиническая фармакология и лекарственные средства*. — 2014. — №2 — С.31-36. [Kazakov AS, Astakhova AV, Lepakhin VK. Rivaroxaban: the risk of development of undesirable reactions of interaction. *RMJ. Klinicheskaya farmakologiya i lekarstvennye sredstva*. 2014;(2):31-36. (In Russ).]
16. Организация АНО «Национальное интернет общество специалистов по внутренним болезням». [Organizatsiya ANO «Natsional'noe internet obshchestvo setsialistov po vnutrennim boleznyam». (In Russ).] www.list-org.com/company/6598380
17. Оценка медицинских технологий: международный опыт / под ред. В.И. Стародубов, И.Н. Каграманян, и др. — М.: — Ассоциация международных фармацевтических производителей; 2012. [Ocenka medicinskih tekhnologij: mezhdunarodnyj opyt / Ed by V.I. Starodubov, I.N. Kagramanyan, et al. Moscow: AIPM; 2012. (In Russ).]
18. Хруслев М.В., Ройтман Е.В. Оценка терапевтической эффективности варфарина производства ЗАО «КАНОНФАРМА ПРАДАКШЕН» (РОССИЯ) // *Архивъ внутренней медицины*. — 2014. — Т.15. — №1. — С.30-32. [Khruslov MV, Roitman EV. Otsenka terapevtsicheskoi effektivnosti varfarina proizvodstva ZAO «Kanonpharma production» (RUSSIA). *Arkhivъ vnutrennei meditsiny*. 2014;15(1):30-32. (In Russ).] DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-1-30-32
19. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (Результаты когортного исследования “АПОЛЛОН”). *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т.147. — №7. — С.105-110. [Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV. Anticoagulation in atrial fibrillation patients after cardioembolic stroke: evaluation of treatment adherence in real practice (cohort study “APOLLON”). *Russ J Cardiol*. 2017;147(7):105-110. (In Russ).] DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-105-110
20. Atrial Fibrillation 2016 (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
21. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // *Трудный пациент*. — 2015. — Т.13. — №4. — С.8-10. [Korennova OYu, Mal'tsev SN, Petrenko AV, Bulakhova EYu. Atrial Fibrillationin Clinical Practice: Lessons from a Regional Register. *Trudnyi patsient*. 2015;13(4):8-10. (In Russ).]
22. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатев В.С., и др. Культура безопасности лекарственной терапии. — Ярославль: Ремдер; 2011. [Khokhlov AL, Yavorskii AN, Ignat'ev VS, et al. Kul'tura bezopasnosti lekarstvennoi terapii. Yaroslavl': Remder; 2011. (In Russ).]
23. Жиленко А.В., Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А. Безопасность прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: двухлетнее когортное исследование // *Медицинский совет*. — 2017. — №11. — С.8-11. [Zhilenko AV, Sokolova AA, Tsarev IL, Napal'kov DA. Safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a two-year cohort study. *Meditsinskii sovet*. 2017;(11):8-11. (In Russ).] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-11
24. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В. 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. [Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP, Zakharova

AV. 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).]

25. 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 [Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin 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). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(4): 366-377. (In Russ).]

26. Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А. и др. Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, дозы антикоагулянтов // *Клин фармакол тер.* — 2018. — Т.27. — №5. — С.23-29. [Chernov AA, Kleymenova EB, Sychev DA, et al. Causes of hemorrhagic complications in patients receiving therapeutic doses of anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;27(5):23-29. (In Russ).] DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29

27. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. / Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. // *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1821-30. DOI: 10.1001/jama.2010.1543.

28. Исследование фармакогенетики варфарина и клопидогрела для оптимизации антитромботической терапии. Пособие для врачей. Крощева Е.С. и др. — М.: Издательская группа «Дуэт»; 2015 [Issledovanie farmakogenetiki varfarina i klopidozrela dlya optimizatsii antitromboticheskoy terapii. Posobie dlya vrachej. Kropacheva ES, et al. Moscow: Izdatel'skaya

gruppa «Duet»; 2015 (In Russ).] Доступно по: https://www.dna-technology.ru/files/images/varfarin_klopidozrel.pdf. Ссылка активна на 24.03.2020.

29. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Шапков А.А., Карпунов А.А. Клинико-экономическое обоснование создания системы централизованного лабораторного мониторинга безопасности и эффективности антикоагулянтной терапии в Архангельской области // *Лабораторная служба*. — 2018. — Т.7. — №2. — С.56-62. [Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Shapkov AA, Karpunov AA. Clinical and economic substantiation of the creation of a system of centralized laboratory monitoring of the safety and efficacy of anticoagulant therapy in the Arkhangelsk region. *Laboratornaya sluzhba*. 2018;7(2):56-62. (In Russ).] DOI: 10.17116/labs20187256-62

30. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И., Синицын А.А. Системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения как эффективный метод контроля лечения Варфарином // *Consilium medicum*. — 2013. — Т. 15. — №5. — С.76-78. [Khruslov MV, Ukhanova IYu, Lobachev VI, Sinitsyn AA. Sistemy tsentralizovannogo monitoringa mezhdunarodnogo normalizovannogo otnosheniya kak effektivnyi metod kontrolya lecheniya Varfarinom. *Consilium medicum*. 2013;15(5):76-78. (In Russ).]

31. Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова И.Ю., Егорчева Ю.С. Эффективность системы централизованного мониторинга МНО у пациентов, принимающих варфарин по поводу перенесенного венозного тромбоза // *Флебология*. — 2013. — №4. — С.52-56. [Khruslov MV, Lobachev VI, Ukhanova IYu, Egorcheva IuS. The effectiveness of centralized monitoring the international normalized ratio in the patients treated with warfarin after deep venous thrombosis. *Flebologiya*. 2013;(4):52-56. (In Russ).]

32. АОКИ Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. Информационно-аналитический бюллетень. № 18. Итоги 2018 года. Москва 2019. [AOKI Assotsiatsiya organizatsii po klinicheskim issledovaniyam. Informatsionno-analiticheskii byulleten'. № 18. Itogi 2018 goda. Moscow. 2019. (In Russ).]