

АНАЛИЗ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.И. Петров, О.В. Шаталова*, А.С. Маслаков

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Цель. Оценить структуру назначения, эффективность и безопасность анти тромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП).
Материал и методы. Выполнено простое несравнительное ретроспективное описательное одномоментное фармакоэпидемиологическое исследование на основе анализа 263 историй болезни пациентов с постоянной формой ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара.

Результаты. Все пациенты стратифицированы на три группы в зависимости от значения индекса CHA₂DS₂-VASc. В каждой группе оценивали анти тромботическую терапию. У 1% (n=3) пациентов вероятность развития инсульта минимальная, поэтому необходимость в анти тромботической терапии отсутствовала. Группу пациентов со значением индекса CHA₂DS₂-VASc, равном 1, составили 6% (n=15) больных с ФП, которым в 0,7% случаев (n=2) была назначена ацетилсалициловая кислота, в 5% (n=12) – варфарин. Высокий риск развития тромбоемболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc≥2) имели 93% (n=245) пациентов, 65% (n=172) из которых получали варфарин.

Заключение. Анти тромботическая терапия назначалась подавляющему большинству (97,7%) пациентов с ФП. В 25,4% случаев применялись анти тромботические препараты, в том числе для пациентов с высоким риском развития тромбоемболических осложнений. Варфарин назначался в 70,3% случаев. Однако целевой уровень гипокоагуляции был достигнут лишь у 51% больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоемболические осложнения, фармакоэпидемиологическое исследование, анти тромботическая терапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):174-178

Analysis of antithrombotic therapy in in-patients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiology study)

V.I. Petrov, O.V. Shatalova*, A.S. Maslakov

Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

Aim. To assess prescribing structure, efficacy and safety of antithrombotic therapy in in-patients with permanent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Simple non-comparative retrospective descriptive one stage pharmacoepidemiological study was performed on the basis of analysis of 263 case histories of patients with permanent AF admitted to cardiology department of a general hospital.

Results. All patients were stratified into three groups depending on the value of the index CHA₂DS₂-VASc. Antithrombotic therapy was evaluated in each group. 1% patients (n=3) had minimal stroke probability, so there was no need for antithrombotic therapy. 6% (n=15) patients with AF had 1 point according to CHA₂DS₂-VASc scale. Acetylsalicylic acid was prescribed to 0.7% of cases (n=2), warfarin – to 5% (n=12). High risk of thromboembolic complications (CHA₂DS₂-VASc≥2) was revealed in 93% patients (n=245), 65% (n=172) of them received warfarin.

Conclusions. Antithrombotic therapy was administered for the vast majority of patients with AF (97.7%). Antiplatelet drugs were used in 25.4% of cases, including for patients with high risk of thromboembolic complications. Warfarin was prescribed in 70.3%. However, target level of hypocoagulation has been achieved in 51% patients only.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, pharmacoepidemiological study, antithrombotic therapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(2):174-178

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shov_med@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП), или мерцание предсердий является наиболее распространенным нарушением ритма сердца в клинической практике. Ее частота в общей популяции составляет 1-2% [1-3]. Количество случаев ФП увеличивается с возрастом – от 0,5% в год в возрасте 40-50 лет, до 5-15% в возрасте 80 лет. 4,5 млн человек в странах Европейского союза и более 3 млн человек в США страдают данной патологией, к 2050 г. прогнозируется увеличение числа больных до 7,6 млн [4].

Наличие ФП у больного ассоциируется с повышенным риском развития инсульта, характеризующегося тяжелым течением и высокой частотой инвалидизации,

а также двукратным увеличением риска смерти вне зависимости от наличия других факторов риска. Внедрение шкал оценки риска возникновения инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc определяет тактику назначения анти тромботических препаратов [5].

Несмотря на то, что анти тромботическая терапия служит основой лечения больных ФП, частота применения оптимальных режимов терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой. Среди анти тромботических препаратов лидирует ацетилсалициловая кислота (АСК), которая назначается в виде монотерапии или в комбинации с клопидогрелом в ситуациях, когда терапия антикоагулянтами противопоказана. Из антикоагулянтов непрямого действия до настоящего времени наиболее широко использовался варфарин. Однако применение данного препарата сопряжено со значительными практическими сложностями, связанными с необходимостью частого лабораторного мониторинга, подбором дозы, непредсказуемостью фармакокинетики и фармакодинамики

Сведения об авторах:

Петров Владимир Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолГМУ

Шаталова Ольга Викторовна – к.м.н., докторант той же кафедры
Маслаков Александр Сергеевич – аспирант той же кафедры

вследствие как генетических особенностей пациентов (определяющих наличие резистентных и гиперчувствительных к варфарину больных), так и специфики его метаболизма (выраженное лекарственное и пищевое взаимодействие) [6-8].

В 2011-2012 гг. арсенал антикоагулянтных лекарственных средств (ЛС) пополнился. Зарегистрированные новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан и дабигатрана этексилат), не требующие рутинного мониторинга, показаны для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП [9, 10].

Изучение применения, эффективности и безопасности ЛС на основании проводимых фармакоэпидемиологических исследований способствует рациональному применению ЛС. Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами ЛС [10]. Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ антитромботической терапии представляется актуальным.

Цель исследования. Оценить структуру назначения, эффективность и безопасность антитромботической терапии у больных с постоянной формой ФП.

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне несравнительного простого ретроспективного описательного одноmomentного фармакоэпидемиологического исследования. Материалом для данного исследования послужили истории болезни пациентов с постоянной формой ФП без поражения клапанов сердца, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара с 01.01.2012 по 31.12.2012 гг. Диагноз постоянной формы ФП был подтвержден клинико-инструментальными методами диагностики.

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались сведения из историй болезни: демографические, антропометрические данные; основной диагноз и его осложнения; сопутствующая патология, ассоциированная с повышенным риском тромбоэмболических осложнений при ФП; продолжительность госпитализации; длительность аритмии; ранее проводимое лечение; лекарственная терапия в стационаре с указанием длительности и режима антитромботической терапии (доза, кратность, путь введения).

Структура назначения ЛС оценивалась с помощью метода частотного анализа, результаты которого были представлены в виде доли пациентов, которым назначалось или не назначалось ЛС. Из методов обследования анализировались результаты электрокардиографии (ЭКГ), доплер-эхокардиографии, суточного мо-

нитирования ЭКГ. Среди лабораторных показателей оценивались: тромбоциты в общем анализе крови – для выявления тромбоцитопении; уровень МНО – для оценки достижения целевого уровня гипокоагуляции на фоне терапии варфарином. Длительность госпитализации рассчитывалась на основании данных о поступлении и выписке больных.

Оценка индивидуального риска развития ишемического инсульта и других тромбоэмболических событий проводилась с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc. Согласно системе расчета шкалы CHA₂DS₂-VASc, 2 балла присваивались инульту, ТИА, или системной эмболии в анамнезе и возрасту старше 75 лет; по 1 баллу – возрасту 65-74 года, артериальной гипертензии, сахарному диабету, сердечной недостаточности с умеренной/выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 40%), сосудистым заболеваниям (инфаркт миокарда, бляшка в аорте и заболевание периферических артерий) и женскому полу.

Рациональность терапии оценивали в соответствии с действующими на момент проведения исследования рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (2011).

Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Результаты представлены в виде абсолютных значений, долей (%) и среднего ± стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты

За исследуемый период методом сплошной выборки изучена 271 история болезни пациентов с постоянной формой ФП, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара. Однако, восемь историй болезни не были включены в исследование, поскольку в 5 случаях причиной ФП явилась хроническая ревматическая болезнь сердца и в трех случаях – врожденный порок сердца. Таким образом, было проанализировано 263 истории болезни пациентов с ФП без поражения клапанов сердца.

Средний возраст пациентов составил $70,2 \pm 9,5$ лет. Среди них преобладали женщины – 54%, количество мужчин составило 46%. Средняя продолжительность госпитализации – $19,4 \pm 6,3$ дней. Длительность «аритмического» анамнеза составила $6,8 \pm 2,6$ лет.

В 100% случаев ФП ассоциирована с различными органическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Структура основного заболевания представлена в табл. 1.

Среди сопутствующей патологии на долю АГ пришлось 89% случаев ($n=235$), сахарного диабета – 17%

Таблица 1. Основные заболевания, ассоциированные с ФП (n=263)

| Заболевание | n (%) |
|------------------------------------|------------|
| Ишемическая болезнь сердца | 238 (90,5) |
| Артериальная гипертензия | 16 (6) |
| Дилатационная кардиомиопатия | 8 (3) |
| Постмиокардитический кардиосклероз | 1 (0,5) |

Таблица 2. Антитромботическая терапия у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от значения индекса CHA₂DS₂-VASc (n=263)

| Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc/ Антитромботическая терапия | n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 0 баллов по CHA₂DS₂-VASc | 3 (1) |
| • отсутствие терапии | 0 |
| • АСК | 2 (0,7) |
| • варфарин | 1 (0,3) |
| 1 балл по CHA₂DS₂-VASc | 15 (6) |
| • отсутствие терапии | 1 (0,3) |
| • АСК | 2 (0,7) |
| • варфарин | 12 (5) |
| ≥ 2 баллов по CHA₂DS₂-VASc | 245 (93) |
| • отсутствие терапии | 6 (2) |
| • АСК | 45 (17) |
| • варфарин | 172 (65) |
| • АСК+клопидогрел | 18 (7) |
| • варфарин+клопидогрел | 4 (2) |

Таблица 3. Значение МНО перед выпиской пациентов из стационара

| МНО | Пациенты, получавшие варфарин, n (%) |
|-----------------|--------------------------------------|
| Не определялось | 6 (10) |
| Меньше 2,0 | 24 (13) |
| 2,0 – 3,0 | 134 (72) |
| Больше 3,0 | 17 (9) |

(n=45), хронической обструктивной болезни легких – 14% (n=36), дисциркуляторной энцефалопатии – 13% (n=34), ИБС – 7% (n=17), облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей – 4% (n=10). Указания на тромбоэмболические осложнения (острое нарушение мозгового кровообращения) в анамнезе имелись у 9% больных (n=24), у 40% пациентов (n=105) в анамнезе был инфаркт миокарда.

Обязательным компонентом фармакотерапии ФП является назначение антитромботической терапии, выбор которой зависит от показателей (баллов) шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc. В данном исследовании рассматривался только индекс CHA₂DS₂-VASc, среднее значение которого составило 4±1,7 баллов.

Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы на три группы в зависимости от значения индекса CHA₂DS₂-VASc (0 баллов, 1 балл и 2

балла и больше). В каждой группе оценивалась антитромботическая терапия (табл. 2). Одновременно с проведением частотного анализа осуществлялся анализ эффективности и безопасности антитромботической терапии с учетом данных клинико-лабораторных методов исследования. Для антитромбоцитарных препаратов (АСК и клопидогрел) отсутствуют специфические лабораторные тесты, позволяющие судить об их эффективности. Случаев развития геморрагических осложнений на фоне приема АСК и/или клопидогрела зарегистрировано не было.

Среди антикоагулянтных препаратов применялся антагонист витамина К – варфарин, который был назначен в 70,3% случаев у данной группы пациентов. У 2% пациентов (n=6) имелись противопоказания для назначения варфарина в виде эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и бессимптомной микрогематурии. Все эти пациенты получали АСК. Новые пероральные антикоагулянты (дабигатран и ривароксабан) не назначались.

Начальная доза варфарина назначалась эмпирическим путем, рекомендованное для этого фармакогенетическое тестирование не проводилось. В 78% случаев начальная доза составила 5 мг, в 10% – 2,5 мг, с дозы в 3,75 мг и 7,5 мг начинали у 5% и 7% пациентов, соответственно.

Для оценки гипокоагуляционного эффекта варфарина существует специальный стандартизированный показатель МНО, целевые значения которого должны составлять 2,0-3,0 [1-3]. У пациентов, получавших варфарин, МНО определялось в 100% (n=185), средняя кратность измерения на одного пациента составила 4,7±0,4 раза.

Для достижения целевой гипокоагуляции необходима титрация дозы варфарина в зависимости от результатов МНО: в 65% случаев (n=120) доза препарата изменялась в большую или меньшую сторону, и у 35% пациентов (n=65) данная процедура не проводилась.

Перед выпиской целевых значений МНО в диапазоне 2,0-3,0 достигли 72% пациентов, получавших варфарин (n=134) (табл. 3).

На фоне терапии варфарином у 1 пациента развилось острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу, подтвержденное компьютерной томографией. У 3 пациентов возникли спонтанные носовые кровотечения. Во всех случаях препарат был отменен.

Обсуждение

Поскольку все пациенты с ФП имеют повышенный риск развития инсульта, меры по предотвращению этого осложнения являются первоочередной задачей лечения. Оценка риска развития инсульта с помощью шкал должна быть осуществлена сразу после выявле-

ния ФП. Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии при ФП [1]. Полученные данные свидетельствуют о том, что у 1% (n=3) пациентов вероятность развития инсульта минимальная, поскольку отсутствуют факторы риска [1-3]. Однако, для профилактики тромбоэмболических осложнений двум пациентам была назначена АСК, одному – варфарин. Данная терапия является нерациональной, поскольку риск развития геморрагических осложнений превышает возможную пользу от лечения.

Группу пациентов со значением индекса CHA₂DS₂-VASc, равном 1, составили 6% (n=15) больных с ФП. Риск развития инсульта у данной категории больных составляет около 1,3% в год [1-3]. Согласно рекомендациям назначение антитромботической терапии в этом случае показано. АСК была назначена 0,7% (n=2) пациентов, а АКНД (варфарин) – 5% (n=2). Одному больному антитромботические ЛС не назначались.

При стратификации риска по шкале CHA₂DS₂-VASc высокий риск развития тромбоэмболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc≥2) имели 93% (n=245) пациентов. Подавляющему большинству – 65% (n=172) назначен варфарин, но 17% (n=45) больных назначена АСК без какого-либо обоснования в истории болезни.

Все ЛС, в том числе и антитромботические препараты, характеризуются определенным профилем безопасности. Так, назначение варфарина сопряжено с развитием серьезных неблагоприятных реакций, что отражает необходимость более тщательного мониторинга безопасности антикоагулянтной терапии и регистрации неблагоприятных побочных реакций как методом спонтанных сообщений, так и с помощью активного мониторинга [12].

Аналогичная частота назначения пероральных антикоагулянтов пациентам с высоким риском отмечена в исследованиях REACH, REALISE, Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. По данным фармакоэпидемиологического исследования Грайфер И.В. уровень назначения остается низким и составляет 34,7% при постоянной ФП, а целевой уровень МНО достигается менее чем у половины пациентов [13]. Опубликованные данные Гаврисюк Е.В. о применении варфарина в амбулаторных условиях у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий демонстрируют недостаточно активную позицию врачей в отношении антикоагулянтной терапии: лишь 51% назначений варфарина у больных с высоким риском возникновения инсульта [14].

С целью уменьшения риска развития побочных эффектов перед назначением варфарина рекомендуется проводить фармакогенетическое тестирование полиморфизмов генов CYP2C19 и VKORC1 с целью расчета начальной и поддерживающей дозы с помощью специальных методик [15]. У данных пациентов это исследование не проводилось. Стартовая доза назначалась эмпирически, и, согласно инструкции по медицинскому применению, составила 5 мг однократно в сут в 78% случаев (145/185). У остальных пациентов дозы варьировали в диапазоне 2,5 мг-7,5 мг, что существенно увеличивает риск развития побочных эффектов. Несмотря на то, что антикоагулянтная терапия тщательно контролировалась (контроль МНО), коррекция дозы проведена в 65% случаев в зависимости от показателей МНО. Вероятно, причиной, удерживающей врачей от необходимой коррекции дозы, чаще в сторону ее увеличения, является боязнь развития геморрагических осложнений.

Среди пациентов, получавших варфарин, целевой гипокоагуляции достигли 72% (134/185), что составило 51% от всех больных с постоянной формой ФП. Следовательно, только этой части пациентов с ФП проводилась адекватная терапия пероральными антикоагулянтами, которая позволяет достоверно снизить риск развития инсульта, системных тромбоэмболий.

Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий постоянно обновляются. Регламентирована стратификация риска и его нивелирование, однако тактика назначения антитромботической терапии у пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений не всегда соответствует рекомендациям.

Заключение

Несмотря на то, что антитромботическая терапия назначалась подавляющему большинству (97,7%) пациентов с ФП, риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc не дооценивается. В 25,4% случаев применялись антитромбоцитарные препараты, в том числе для пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Варфарин назначался в 70,3% случаев. Однако целевой уровень гипокоагуляции был достигнут лишь у 51% больных.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. National Guidelines for Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation, 2012. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 03/04/2014. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, 2011. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 03.04.2014).
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12(10):1360-420.
3. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):e101-98.
4. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9.
5. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
6. Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:509-11.
7. Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Geerts MC et al. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (9th ed: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines). *Chest* 2012;141:e445-e885.
8. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E. et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010;105(3):411-416.
9. Instructions for use PRADAKSA ©. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?isNew=1&idReg=23553&page=2&isOld=1&t=f96c6075-9340-4fc5-bde7-25af25d30070>. Accessed by 04/03/2014. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата ПРАДАКСА®. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?isNew=1&idReg=23553&page=2&isOld=1&t=f96c6075-9340-4fc5-bde7-25af25d30070>. Проверено 03.04.2014).
10. Instructions for use of the drug Xarelto ©. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?isNew=1&idReg=27480&page=2&isOld=1&t=4cdc9200-b107-4569-974c-0dc40d1b86a8>. Accessed by 04/03/2014. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата КСАРЕЛТО®. Доступно на: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?isNew=1&idReg=27480&page=2&isOld=1&t=4cdc9200-b107-4569-974c-0dc40d1b86a8>. Проверено 03.04.2014).
11. Petrov V. I. Applied pharmacoepidemiology. Moscow: GJEOTAR-Media; 2008). Russian Петров В. И. Прикладная фармакоэпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008).
12. Shatalova O.V., Smuseva O.N., Maslakov A.S. Antithrombotic therapy safety monitoring based on spontaneous reports. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(2):123-126. Russian (Шаталова О.В., Смушева О.Н., Маслаков А.С. Мониторинг безопасности анти тромботической терапии методом спонтанных сообщений. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):123-126).
13. Graifer I.V., Reshet'ko O.V., Furman N.V. Pharmacoepidemiological analysis of the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in every day clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011;7(2):177-184. Russian (Грайфер И.В., Решетько О.В., Фурман Н.В. Фармакоэпидемиологический анализ лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(2):177-184).
14. Gavrilyuk EV, Ignatiev IV, Sychev DA, et al. Analysis of the application of indirect anticoagulant warfarin in patients with persistent atrial fibrillation in outpatient conditions. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2012; (1): 42-6. Russian (Гаврилюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А., и др. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. Клиническая Фармакология и Терапия 2012;(1):42-6).
15. Sychev DA. Personalised anticoagulant therapy based on the results of pharmacogenetic test (guidelines). S.Petersburg: ALKOR BIO: 2010. Russian (Сычев Д. А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования. Методические рекомендации. СПб.: АЛКОР БИО: 2010.).

Поступила: 01.03.2014
Принята в печать: 31.03.2014