

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ МЕХАНИЧЕСКИМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Аннотация. Изложены результаты послеоперационного исследования влияния заболеваний печени и почек на эффективность варфарина у пациентов с механическими клапанами сердца. Анализ результатов выявил наличие зависимости между функциональным состоянием печени и почек и дозой препарата, необходимой для поддержания целевого уровня антикоагуляции.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, пороки клапанов сердца, механические клапаны сердца.

Abstract. Results of postoperative research of influence kidneys and liver diseases to the effectiveness of warfarin in patients with mechanical heart valves were stated. The analysis of the results determined the dependence between a functional condition of a liver and kidneys and the doses of warfarin necessary for maintenance of target level of anticoagulation.

Keywords: anticoagulation therapy, heart valve diseases, mechanical heart valves.

Введение

В настоящее время патология клапанного аппарата сердца весьма распространена и, согласно данным, опубликованным в ежегодном отчете Американской Ассоциации сердца (American heart association, АНА) по основным статистическим показателям в области сердечно-сосудистых заболеваний (2009), составляет примерно 2,5 % от всей популяции [1].

Радикальная хирургическая коррекция клапанных пороков сердца с имплантацией механических протезов требует пожизненной профилактики тромбоэмболических осложнений. В связи с этим актуально проведение адекватной антикоагулянтной терапии, которая положительно сказывается на отдаленном прогнозе и качестве жизни пациентов [2, 3]. Однако эффективный контроль целевого уровня антикоагуляции в практике до сих пор остается достаточно сложной медицинской проблемой [4].

В настоящее время для длительной и профилактической антикоагулянтной терапии после имплантации механических клапанов сердца рекомендуемым препаратом является варфарин. Назначение варфарина у данной категории больных позволяет снизить риск тромбоэмболических осложнений на 75 %. Известно, что эффективность варфарина зависит не только от дозы препарата, но и от наличия сопутствующих заболеваний, а также от взаимодействий с другими препаратами. Безопасное применение антикоагулянтов непрямого действия возможно только при строгом регулярном лабораторном контроле [4].

Разработаны схемы и алгоритмы подбора дозы варфарина, обобщенные в трудах XX Международного ангиологического конгресса (2002) и на Консенсусах по антитромботической терапии (2004) Американского колледжа торакальных физиологов (АССР), на основании определения значения МНО

[5, 6]. Тем не менее в практической деятельности врача часто возникают ситуации, когда следует учитывать ряд дополнительных факторов, влияющих на выбор концентрации варфарина и мониторинг коагуляционных сдвигов при терапии препаратом [7]. Кроме того, сравнительно узкий диапазон концентраций варфарина, обеспечивающих эффективную профилактику тромбоцитарных осложнений при минимальном повышении риска кровотечений, а также значительные различия в чувствительности больных к этому препарату, представляют сложную задачу подбора индивидуально эффективной и безопасной дозы [8]. Поэтому учет выявленных факторов как в период становления антикоагулянтного действия варфарина, так и при длительном его приеме, поможет решить вопросы безопасности и эффективности этого широко распространенного средства пролонгированной тромбопрофилактики [9].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния функционального состояния печени и почек на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином у больных с протезированными механическими клапанами сердца.

1. Материал и методы исследования

В исследование было включено 157 больных (86 мужчины и 71 женщина) с пороками клапанов сердца различной этиологии, которым было проведено протезирование митрального и/или аортального клапанов (МК, АК) механическими двухстворчатыми протезами «МедИнж-2» (Россия). Возраст больных составлял от 45 до 68 лет, в среднем $56,6 \pm 6,2$ лет. Антикоагулянтную терапию варфарином начинали на третий день после операции со стартовой дозы 5 мг/сут, и далее корректировалась недельная доза до достижения целевых значений антикоагуляции. Эффективность антикоагулянтной терапии оценивали путем измерения протромбинового времени и расчета показателя международного нормализованного отношения (МНО) [10].

Среди больных, включенных в исследование, было выделено три группы (табл. 1). В первую группу вошли 56 больных со сниженной фильтрационной функцией почек, во вторую группу – 28 больных с установленной печеночной недостаточностью различной этиологии и третью группу составили 23 больных, у которых одновременно выявлялись признаки нарушения функций печени и почек. С учетом величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больных первой группы разделили на две подгруппы: в подгруппе 1а СКФ оказалась ниже нормативных показателей по полу (у мужчин нормальным уровнем СКФ считается 100–120 мл/мин и у женщин – 80–100 мл/мин), но выше 60 мл/мин. В подгруппу 1б были включены больные, страдающие хронической почечной недостаточностью, и находящиеся на диализном этапе лечения.

Контрольную группу составили 50 больных с относительно нормальными функциями почек и печени, которым также было проведено протезирование митрального и (или) аортального клапанов сердца механическими двухстворчатыми протезами «МедИнж-2» (Россия). В исследование больные включались после их информированного согласия. Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом института.

Следует отметить, что контрольная и основные группы больных были сопоставимы по возрасту и полу. В первой группе хроническая сердечная недостаточность (ХСН) второго функционального класса (ФК) выявлялась в два

раза выше, чем во второй и третьей группах. Больные с ХСН третьего ФК, наоборот, значительно преобладали в третьей группе (в 65,2 % случаев). Сахарный диабет 2 типа преобладал в подгруппе 1б и третьей группе (65,2 и 47,8 % соответственно). АГ, за исключением контрольной группы (48,0 %), во всех остальных группах выявлялась довольно часто и практически одинаково (от 75,0 до 82,6 %).

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных больных в группах

Показатели	Первая группа		Вторая группа	Третья группа	Группа контроля
	1а	1б			
Количество больных, <i>n</i>	32	24	28	23	50
Мужчины/женщины, <i>n</i>	18/14	14/10	15/13	13/10	26/24
Возраст, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	54,2 ± 4,1	56,9 ± 5,4	58,2 ± 4,3	55,6 ± 6,4	56,6 ± 6,2
Протезирование АК, <i>n</i> /%	12/37,5	8/33,3	11/39,3	11/47,8	26/52,0
Протезирование МК, <i>n</i> /%	15/46,9	12/50,0	11/39,3	7/30,4	21/42,0
Протезирование АК + МК, <i>n</i> /%	5/15,6	4/16,7	6/21,4	5/21,7	3/6,0
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> /%	5/15,6	4/16,7	9/32,1	10/43,5	6/12,0
ХСН II ФК, <i>n</i> /%	23/71,9	17/70,8	19/67,9	8/34,8	34/68,0
ХСН III ФК, <i>n</i> /%	9/28,1	7/29,2	9/32,1	15/65,2	16/32,0
СД 2 типа, <i>n</i> /%	6/18,8	15/65,2	8/28,6	11/47,8	16/32,0
АГ, <i>n</i> /%	24/75,0	19/79,2	21/75,0	19/82,6	24/48,0

Основными этиологическими факторами клубочковых поражений почек являлись: хронический гломерулонефрит в подгруппе 1б выявлялся у 12,5 % больных и в подгруппе 1а – у 6,3 % больных, пиелонефрит – соответственно у 16,7 и 12,5 % больных, сахарный диабет 2 типа – у 62,5 и 18,7 % больных. Во второй группе в основном диагностировались: у двух (7,1 %) больных перенесенный гепатит С, у одного (3,6 %) больного – гепатит В, у пяти (17,9 %) – цирроз печени, у шести (21,4 %) – холецистэктомия. В третьей группе 11 больных (47,8 %) в анамнезе имели сахарный диабет 2 типа, пять больных (21,7 %) – пиелонефрит, четыре больных (17,4 %) – гломерулонефрит, три больных (13,0 %) – гепатит С, один больной (4,3 %) – гепатит В, четыре (14,3 %) больных – цирроз печени, четыре больных (17,4 %) – холецистэктомию.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование пациентов. У всех больных проводили общеклиническое исследование крови, определяя концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, число лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. В моче оценивали наличие и концентрацию белка, плотность мочи, количество эритроцитов и лейкоцитов. Из показателей лабораторных диагностических данных оценивали концентрацию общего белка, альбумина, фибриногена, общего и прямого билирубина и активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Величину СКФ вычисляли по формуле MDRD (Modification of

diet in renal disease study). Также всем больным проводилось ультразвуковое исследование сердца, печени и почек, электрокардиография. Больных в исследование включали после получения их информированного согласия. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом института.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы Statistica 6.0 for Windows. Для сравнения групп рассчитывали уровень статистической значимости (p). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Достоверность полученных показателей изучали с помощью t критерия Стьюдента. Проводился корреляционный анализ измеряемых переменных по Спирмену. Данные были представлены в виде $M \pm SD$.

2. Результаты исследования

Выявлено, что среднесуточная доза варфарина, необходимая для достижения и поддержания целевого уровня антикоагуляции, во второй и третьей группах ($2,85 \pm 1,32$ и $2,53 \pm 1,15$ мг соответственно) оказалась в два раза ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе – $5,95 \pm 1,07$ мг (табл. 3, 4). У пациентов подгрупп 1а и 1б среднесуточные дозы варфарина (табл. 2) также уступали таковым в контрольной группе, однако различие недостоверно ($p > 0,05$). Следовательно, среднесуточные дозы варфарина в подгруппах 1а и 1б были достоверно ниже, чем во второй и третьей группах. Кроме того, рациональная доза варфарина ниже 2,5 мг/сут в подгруппе 1б была у 16,7 % больных, во второй группе – у 60,7 % больных и в третьей группе – у 65,2 % больных.

Важно отметить, что показатели МНО во всех изучаемых группах благодаря титрованию дозы варфарина имели допустимый по эффективности и безопасности диапазон колебания – от 2 до 3. Однако при сравнительном анализе выявлено, что средние показатели МНО в основных группах превышают таковые в контрольной группе. При этом достоверное различие показателей МНО отмечается в подгруппе 1б, второй и третьей группах. Это объясняется тем, что, несмотря на двукратно меньшие дозы варфарина в этих группах, индивидуальные показатели МНО у большинства больных превышали верхний предел рекомендуемого диапазона МНО, т.е. фактические колебания МНО составили от 2 до 3,5. Выявлено достоверное различие между показателями МНО, соответствующими уровню ниже 25 % и выше 75 % вариационного ряда.

При сравнительном анализе показателей функции почек в первой группе выявлено, что в подгруппе 1а показатель СКФ достоверно отличается от такового в контрольной группе и у больных подгруппы 1б (табл. 2). Величина креатинина в сыворотке в подгруппе 1б была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и подгруппой 1а ($p < 0,01$). Однако показатели креатинина и мочевины в подгруппе 1а и контрольной группе различались недостоверно ($p > 0,05$). Эти закономерности в первую очередь определяются выраженностью поражения почек и снижением фильтрационной функции в подгруппе 1б.

Во второй группе, за исключением фибриногена, остальные показатели, характеризующие функциональное состояние печени, достоверно отличались по сравнению с контрольной группой. Показатели АЛТ и АСТ – ферменты цитолиза гепатоцитов превышали таковые в контрольной группе высокодос-

товерно ($p < 0,01$). Недостаточность печени характеризуется также снижением его пластической функции (синтез белка) – низким содержанием общего белка и альбумина: в среднем на 13,9 и 13,8 % соответственно ($p < 0,05$). Также по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное увеличение показателей общего и прямого билирубина в сыворотке крови соответственно в два и три раза.

Таблица 2
Сравнение показателей первой группы и группы контроля ($M \pm SD$)

Показатели	Контрольная группа ($n = 50$)	Первая группа	
		1а ($n = 32$)	1б ($n = 24$)
Доза варфарина, мг/сут	$5,95 \pm 1,07$	$4,33 \pm 1,82$	$3,88 \pm 1,16$
МНО, усл. ед.	$2,24 \pm 0,44$	$2,38 \pm 0,37$	$2,72 \pm 0,47$
СКФ, мл/мин	$96,34 \pm 8,99$	$73,28 \pm 6,47^{*#}$	$46,29 \pm 6,77^{**}$
Креатинин, мкмоль/л	$87,18 \pm 12,35$	$90,93 \pm 9,83^{##}$	$162,5 \pm 24,9^{***}$
Мочевина, ммоль/л	$4,58 \pm 0,98$	$6,33 \pm 0,72$	$8,5 \pm 1,12^{**}$

Примечание. * – достоверность различий (p) показателей по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; # – достоверность различий (p) показателей между подгруппами 1а и 1б: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Таблица 3
Сравнение показателей второй группы и группы контроля ($M \pm SD$)

Показатели	Контрольная группа ($n = 50$)	Вторая группа ($n = 28$)
Доза варфарина, мг/сут	$5,95 \pm 1,07$	$2,85 \pm 1,32^{*}$
МНО	$2,24 \pm 0,44$	$2,79 \pm 0,26$
Общий белок, г/л	$73,21 \pm 6,14$	$63,03 \pm 5,07^{*}$
Альбумин, г/л	$41,14 \pm 5,23$	$35,36 \pm 4,22^{*}$
Фибриноген, г/л	$3,67 \pm 1,21$	$2,99 \pm 0,70$
Общий билирубин, моль/л	$12,83 \pm 4,71$	$25,23 \pm 6,23^{*}$
Прямой билирубин, моль/л	$3,16 \pm 0,92$	$9,18 \pm 3,85^{*}$
АЛТ, ЕД/л	$24,11 \pm 11,04$	$58,43 \pm 16,35^{**}$
АСТ, ЕД/л	$28,12 \pm 15,07$	$121,93 \pm 29,55^{**}$

Примечание. * – достоверность различий (p) показателей по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

В третьей группе показатели, характеризующие функциональное состояние почек и печени, имели достоверное различие по сравнению с контрольной группой, за исключением показателя фибриногена (табл. 4). Сравнительная оценка соответствующих показателей в основных группах показывает отсутствие достоверных их различий.

При корреляционном анализе выявлено наличие прямой достоверной зависимости между суточными дозами варфарина и показателями МНО как в контрольной группе, так и в основных группах (табл. 5).

Также выявлена прямая корреляция дозы варфарина с концентрацией общего белка и альбумина в сыворотке крови во второй ($R = 0,43$; $p = 0,02$ и $R = 0,45$; $p = 0,01$ соответственно) и третьей группах ($R = 0,49$; $p = 0,01$ и $R = 0,54$; $p = 0,008$ соответственно). Это свидетельствует о том, что недостаточность синтетической функции печени оказывает существенное влияние на

эффективность терапии варфарином. Анализ влияния синдрома цитолиза и мезенхимального воспаления печени (показатели АСТ, АЛТ) на среднесуточные дозы варфарина такой зависимости не показал.

Кроме того, доза варфарина обратно коррелирует с концентрацией креатинина в сыворотке крови в подгруппах 1а и 1б ($R = -0,39$; $p = 0,03$ и $R = -0,44$; $p = 0,03$ соответственно), с величиной СКФ – в подгруппе 1а ($R = 0,44$; $p = 0,01$). В третьей группе достоверной корреляции между дозой варфарина и показателями фильтрационной функции почек не выявлено, однако в этой группе определяющим фактором в тактике терапии варфарином является состояние синтетической функции печени.

Таблица 4

Сравнение показателей третьей группы и группы контроля ($M \pm SD$)

Показатели	Контрольная группа ($n = 50$)	Третья группа ($n = 23$)
Доза варфарина, мг/сут	$5,95 \pm 1,07$	$2,53 \pm 1,15^*$
МНО	$2,24 \pm 0,44$	$2,8 \pm 0,27$
СКФ, мл/мин	$96,34 \pm 8,99$	$49,34 \pm 16,46^*$
Креатинин, мкмоль/л	$87,18 \pm 12,35$	$131 \pm 14,16^*$
Мочевина, ммоль/л	$4,58 \pm 0,98$	$9,13 \pm 3,41^*$
Общий белок, г/л	$73,18 \pm 6,11$	$61,93 \pm 6,64^*$
Альбумин, г/л	$41,12 \pm 5,22$	$34,88 \pm 5,04^*$
Фибриноген, г/л	$3,67 \pm 1,21$	$2,86 \pm 1,01$
Общий билирубин, моль/л	$12,82 \pm 4,71$	$29,63 \pm 9,44^*$
Прямой билирубин, моль/л	$3,11 \pm 0,90$	$11,38 \pm 4,35^*$
АЛТ, ЕД/л	$24,41 \pm 11,12$	$63,13 \pm 26,05^{**}$
АСТ, ЕД/л	$28,23 \pm 15,07$	$140,43 \pm 39,65^{**}$

Примечание. * – достоверность различий (p) показателей по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 5

Корреляционные связи показателей МНО и среднесуточных доз варфарина

Независимая переменная (доза варфарина)	Зависимая переменная (показатель МНО)		
	R	t	P
Подгруппа 1а	0,55	3,58	0,001
Подгруппа 1б	0,67	4,29	0,0003
Группа 2	0,66	4,44	0,0001
Группа 3	0,42	2,12	0,046
Контрольная группа	0,67	6,26	0,00001

Обсуждение

Пожизненная профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца делает актуальным вопрос безопасности терапии варфарином как в ближайшие, так и в отдаленные сроки наблюдения.

Проведенное исследование показало существенное влияние функционального состояния почек и печени на выбор оптимальной тактики терапии варфарином у больных с протезированными механическими клапанами серд-

ца. Так, в условии сниженной клубочковой фильтрации, обусловленной наличием собственной патологии почек, а также сахарного диабета, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, варфарин, метаболиты которого выделяются почками, может длительно задерживаться в организме, вызывая кумулятивный эффект, и усиливать терапевтическое воздействие антикоагулянта. Варфарин на 97–99 % связывается с белками крови и полностью выводится почками (период полувыведения в среднем составляет 40 ч) [11]. Об этом свидетельствуют минимальные суточные дозы варфарина особенно у больных с явлением хронической почечной недостаточности (подгруппа 1б) и достоверная обратная корреляция между концентрацией креатинина в сыворотке крови и дозой препарата. При этом необходимо учитывать также возможность острого снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде, вызванного некомпенсированной гиповолемией и поражением почек [12].

Данное исследование показало, что состояние синтетической функции печени оказывает существенное влияние на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином, так как среднесуточная доза варфарина у пациентов с недостаточностью функции печени оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Это, возможно, объясняется тем, что фармакологический механизм действия варфарина, реализуемый в печени, приводит к депрессии витамин-К-зависимых факторов свертывания крови – факторов VII, X, IX и II. Кроме того, в случае повреждения паренхимы печени происходит вытеснение варфарина из комплекса с белками крови, что увеличивает его доступность гепатоцитам и антикоагулянтный эффект [13].

Также особого внимания заслуживает частое выявление у данной категории больных сахарного диабета 2 типа, относящегося к метаболическим тромбофилиям, при котором исходно снижена концентрация в крови физиологических антикоагулянтов [14]. Известно, что антикоагулянты непрямого действия, в свою очередь, оказывают ингибирующее воздействие на продукцию в организме физиологических антикоагулянтов. Поэтому безопасность терапии варфарином требует мониторинга не только показателя МНО, но и эффективного контроля уровня гипергликемии и определения содержания физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S [15].

Таким образом, у пациентов с протезированными механическими клапанами сердца для проведения эффективной и, особенно, безопасной терапии варфарином необходимо регулярно контролировать функциональные показатели печени и почек. Это позволит предвидеть возможные изменения эффективности терапии варфарином, своевременно корректировать дозу препарата и успешно предупреждать развитие геморрагических осложнений.

Выводы

1. Функциональное состояние печени и почек необходимо учитывать при выборе индивидуально оптимальных доз варфарина, необходимых для поддержания целевого уровня антикоагуляции и исключающих риск возникновения геморрагических осложнений у пациентов с протезированными механическими клапанами сердца.

2. Выявлена достоверная прямая корреляция рациональной суточной дозы варфарина с концентрацией общего белка и альбумина в сыворотке кро-

ви у больных с недостаточностью функции печени, и обратная корреляция – с концентрацией креатинина в сыворотке крови у больных с хронической почечной недостаточностью.

3. Для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии варфарином на длительный срок, кроме контроля текущего уровня МНО, необходим мониторинг динамики сопутствующих заболеваний, влияющих на функцию печени и почек. При установленной хронической печеночной и печеночно-почечной недостаточности у 60,7 и 65,2 % больных соответственно рациональная доза варфарина составляет ниже 2,5 мг/сут.

Список литературы

1. **Hirsh, J.** American heart association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy / J. Hirsh, V. Fuster, J. Ansell, J. L. Halperin // *Circulation*. – 2009. – V. 33. – P. 292–311.
2. **Вавилова, Т. В.** Анти тромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля / Т. В. Вавилова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2004. – № 12. – С. 21–32.
3. **Баркаган, З. С.** Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия / З. С. Баркаган, А. П. Момот, И. А. Тараненко, А. В. Беспалова. – Барнаул : Здоровье алтайской семьи. – 2005. – 64 с.
4. **Панченко, Е. П.** Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. – М. : Спорт и культура. – 1999. – 464 с.
5. **Veiga, F.** Oral anticoagulation therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: in randomized trial / F. Veiga, A. Eseriba, M. P. Maluenda // *Thrombosis Haemostasis*. – 2000. – V. 84. – P. 559–564.
6. **Stein, P. D.** Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves / P. D. Stein, J. S. Alpert, J. G. Copeland // *Chest*. – 2001. – V. 119. – P. 220–227.
7. **Levine, M. N.** Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with heart valve diseases / M. N. Levine, J. Hirsh, M. Gent // *Thrombosis Haemostasis*. – 2004. – V. 8. – P. 114–118.
8. **Dieri, R.** The thrombogram in rare inherited coagulation disorders; its relation to clinical bleeding / R. Dieri, F. Peyvandi, E. Santagostino [et al.] // *Thrombosis Haemostasis*. – 2002. – V. 88. – P. 576–582.
9. **Орловский, П. И.** Искусственные клапаны сердца / П. И. Орловский, В. В. Гриценко, А. Д. Юхнев, С. В. Евдокимов, В. И. Гавриленков – М. : Олма-Медиа Групп, 2007. – 294 с.
10. **Эмануэль, В. Л.** Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных / В. Л. Эмануэль, В. В. Гриценко. – СПб. : СПбГМУ, 2002. – 29 с.
11. **Чазов, Е. И.** Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов, Ю.Н. Беленков. – М. : Литтерра. – 2005. – 170 с.
12. **Groves, P.** Surgery of valve disease: late results and late complications / P. Groves // *Heart*. – 2001. – V. 86. – P. 715–721.
13. **Hirsh, J.** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range / J. Hirsh, J. E. Dalen, D. R Anderson // *Chest*. – 2001. – V. 119. – P. 8–21.
14. **Hirsh, J.** Guide to anticoagulant therapy. A statement for healthcare professionals from the American heart association / Anand D. Hirsh, J. L. Halperin, V. Fuster // *Circulation*. – 2001. – V. 103. – P. 2994–3013.

15. **Fihn, S. D.** Risk factor for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study / S. D. Fihn, M. McDonnel, D. Martin // Ann. Intern. Med. – 1998. – V. 118. – P. 511–520.

Искендеров Бахрам Гусейнович

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра терапии, кардиологии
и функциональной диагностики,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Iskenderov Bakhram Guseynovich

Doctor of medicine, professor,
sub-department of therapeutics, cardiology
and functional diagnostics, Penza state
institute of advanced medical studies

Васильев Денис Александрович

ординатор, кафедра клинической
лабораторной диагностики,
Пензенский институт
усовершенствования врачей

E-mail: Silent.pnz@mail.ru

Vasilyev Denis Alexandrovich

Attending physician, sub-department
of clinical laboratory diagnostics, Penza
state institute of advanced medical studies

УДК 616.12.007.2–61–36; 615.224+617.089

Искендеров, Б. Г.

Влияние функционального состояния почек и печени на эффективность терапии варфарином у больных с протезированными механическими клапанами сердца / Б. Г. Искендеров, Д. А. Васильев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 90–98.