

9. Если путем расчетов получен результат в диапазоне от 99 до 100%, то вероятность наступления НРС у конкретного больного составляет 100%, что требует пересмотра реперфузионной стратегии в целом (проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства).

Авторы выражают благодарность О. Ю. Ребровой за статистическую обработку материала.

#### Литература

1. Гороховский, Б. И. Аневризмы и разрывы сердца / Б. И. Гороховский. – М.: МИА, 2001. – 1075 с.
2. Диагностика и лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского кардиологического колледжа. – Новосибирск: Юпитер, 2006.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Statistica» / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Сторожаков, Г. И. Разрывы миокарда / Г. И. Сторожаков // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 4 (36). – С. 224–225.
5. Assessment of the Safety and Efficacy of a new Treatment Strategy with PCI (ASSENT-4). Randomized Trial // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 569–578.
6. Bueno, H. Effect of thrombolytic therapy on the risk of cardiac rupture and mortality in older patients with first acute myocardial infarction / H. Bueno, M. Martinez-Selles et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1705–1711.
7. De Vita, C. GISSI-2: mortality plus extensive left-ventricular damage as «end-point» / C. De Vita, M. G. Franzosi, E. Geraci et al. // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 289.
8. GUSTO II (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1621–1628.
9. Hutchins, K. D. Cardiac rupture in acute myocardial infarction: a reassessment / K. D. Hutchins, J. Skurnick, M. Lavenhar et al. // Am. J. Forensic. Med. Pathol. – 2002. – Vol. 23, № 1. – P. 78–82.
10. ISIS III (Third International Study of Infarct Survival) // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 753–770.
11. Keely, E. C. Free wall rupture in the elderly: deleterious effect of fibrinolytic therapy on the ageing heart / E. C. Keely, J. A. de Lemos // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1693–1694.

Поступила 11.06.2010

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 614.255(470)

### Антикоагулянтные клиники: зарубежный опыт и перспективы для российского здравоохранения

И. М. Антонов<sup>1</sup>, Е. Г. Аристов<sup>2</sup>, Д. А. Сычев<sup>\*1, 2</sup>, А. Б. Кузнецов<sup>2</sup>,  
А. И. Ташенова<sup>3</sup>, В. Г. Кукес<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва;

<sup>2</sup>кафедра клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова;

<sup>3</sup>кафедра общей и клинической фармакологии Медицинского университета, Астана, Республика Казахстан

В настоящее время тромботические осложнения, такие как ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и другие, являются одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности, инвалидизации и госпитализации и наносят огромный экономический ущерб государству. Длительная терапия оральными антикоагулянтами остается крайне важным, безальтернативным и обязательным показанием у лиц с постоянной формой фибрилляции предсердий, протезированными клапанами сердца, тромбозом глубоких вен таза и нижних конечностей. Даже при тщательном соблюдении правил и схем дозирования препаратов при подборе с контролем МНО на фоне лечения у больного возможно развитие

\* E-mail: dimasychev@mail.ru

неблагоприятных реакций в виде кровотечений, в том числе и опасных для жизни. Это не может не отразиться на приверженности терапии оральными антикоагулянтами как у пациентов, так и у врачей, обязанных осуществлять профилактику тромбоэмболий. Терапия оральными антикоагулянтами, осложненная кровотечениями, может приводить к дополнительным расходам за счет дополнительных визитов к врачу, анализов, госпитализации или ее продлению, а недостаточный уровень контроля коагуляции – к тромбоэмболиям, инвалидизации или смерти. Однако во многих развитых странах эта ситуация была преодолена путем создания так называемых специализированных антикоагулянтных клиник. Многочисленные исследования показали, что эта мера оказалась экономически оправданной, так как привела к снижению частоты ишемических инсультов, инвалидизации от этих осложнений, госпитализаций и т. д. Кроме того, наблюдение больных в условиях антикоагулянтных центров приводило к снижению частоты кровотечений в 2–3 раза при применении оральных антикоагулянтов. В статье приводится информация о структуре, функциональных особенностях и возможностях антикоагулянтных клиник, раскрываются возможные перспективы их развития.

*Ключевые слова:* варфарин, оральные антикоагулянты, антикоагулянтные клиники, международное нормализованное отношение, фармакогенетика.

Now, thrombotic complications such as an ischemic stroke etc. are one of the leading reasons of cardiovascular death and the hospitalisation bringing a huge economic damage to the state. Long therapy by oral anticoagulants (warfarin) remains the extremely important, uncontested and obligatory indication at persons with the constant form of atrium fibrillation, the prosthesis heart valves, a thrombosis of deep veins. Even at careful observance of rules and schemes of dispensing of preparations at selection with control the international normalised ratio (INR), against treatment at the patient probably development of adverse reactions in the form of bleedings including life-threatening. It should will be reflected in adherence of therapy by oral anticoagulants both at patients and at the doctors. The therapy by oral anticoagulants complicated by bleedings, can lead to additional expenses at the expense of additional visits to the doctor, analyses, to hospitalisation or its prolongation, and insufficient level of the control of coagulation or death. However, in many developed countries this situation has been overcome by creation so-called specialised anticoagulants clinics. Numerous researches say that this measure has appeared economically justified since has led to decrease in frequency of ischemic strokes, hospitalisation etc. Besides, supervision of patients in conditions anticoagulants centres led to decrease in frequency of bleedings at application of oral anticoagulants in 2-3 times. In article are resulted the information on structure, functional features and possibilities anticoagulants clinics, possible prospects of their development reveal.

*Key words:* warfarin, oral anticoagulants, anticoagulants clinics, international normalised ratio, pharmacogenetics.

---

В настоящее время тромботические осложнения, такие как ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и другие, являются одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности, инвалидизации и госпитализации и наносят огромный экономический ущерб государству. Особенно это касается ишемического инсульта. Высокая частота таких осложнений в России связана с тем, что среди населения нашей страны наблюдается рост числа больных с высоким риском данных осложнений: это больные с постоянной формой мерцательной аритмии, протезированными клапанами сердца, тромбозами глубоких вен, тромбофлебитами и т. д. Следует отметить, что в последнее время из-за внедрения в клиническую практику высокотехнологичной кардиохирургической помощи значительно увеличилось число больных с протезированными клапанами сердца, и их число

будет возрастать. Все это неизменно ведет к росту потребности в первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений у лиц с повышенным риском развития подобного рода патологий. На сегодняшний день единственным и безальтернативным методом, пригодным для длительной амбулаторной профилактики тромботических осложнений, является применение лекарственных средств из группы оральных антикоагулянтов непрямого действия (ОА): варфарина, аценокумарола и фенилина. Следует отметить, что наибольшая «доказательная база» эффективности имеется у варфарина, в меньшей степени – у аценокумарола и вообще отсутствует у фенилина.

#### **Предпосылки создания антикоагулянтных клиник**

Эффективность ОА подтверждена в многочисленных мультицентровых рандо-

мизированных клинических исследованиях, метаанализах и не подвергается сомнению. При этом можно ожидать максимального эффекта от ОА, только если их доза подобрана таким образом, что достигается терапевтический уровень гипокоагуляции. Результативность в подборе дозы ОА и дальнейшего обеспечения терапевтического уровня гипокоагуляции достигается с помощью тщательного лабораторного контроля терапии. В настоящее время главным показателем лабораторного контроля терапии ОА является международное нормализованное отношение (МНО) [42]. Однако, даже при тщательном соблюдении правил и схем дозирования ОА под контролем МНО, на фоне лечения у больного возможно развитие неблагоприятных реакций в виде кровотечений (до 30% в год), чаще всего неопасных, – это так называемые малые кровотечения: носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу, гематурия и т. д. Возможны и опасные для жизни (0,5% в год), или так называемые большие кровотечения: кровоизлияния в мозг, желудочно-кишечное кровотечение, часто приводящие к смерти. Это не может не отразиться на приверженности применения ОА, причем как у пациентов, так и у врачей, обязанных осуществлять профилактику тромбозов. Кровотечения, вызванные ОА, также могут приводить к дополнительным экономическим расходам за счет дополнительных визитов к врачу, анализов, госпитализации или ее продлению, а недостаточный уровень контроля коагуляции – к тромбозам, инвалидизации или смерти.

К необходимым условиям обеспечения максимальной безопасности терапии ОА необходимо отнести также и образовательную работу с пациентами. Такая работа должна учитывать в первую очередь особенности фармакокинетики и фармакодинамики ОА, взаимосвязь их с циклом витамина К, чрезмерное потребление которого с пищей может привести к неустойчивой гипокоагуляции [16, 32].

Кроме того, необходимо подобрать лекарственные средства, не взаимодействующие с ОА. В последнее время на начальном этапе дозирования (наиболее опасном с точки зрения развития кровотечений) появилась возможность проведения фармакогенетического тестирования для персонализированного выбора начальной дозы варфарина с учетом генетических особенностей пациента (полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*). Такой подход позволяет ускорить подбор дозы варфарина, а в некоторых случаях и снизить риск кровотечений, в том числе больших. Осуществляя лечение ОА, врач должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на подбор дозы [28]. В нашей стране обязанности осуществления контроля антикоагулянтной терапии находятся в зоне ответственности районных поликлиник, в которых возникают сложности учета вышеперечисленных важных аспектов в применении ОА.

При этом понятно, что сложность подбора дозы ОА, недоступность, а часто и ошибки при контроле МНО, боязнь пациентов и врачей развития кровотечений являются основными причинами снижения приверженности к терапии такими высокоэффективными препаратами, как ОА. Так, по зарубежным данным, от 2 до 5% населения нуждаются в постоянной антикоагулянтной терапии, из них принимают эти препараты не больше 10%. В России подобной статистики не ведется, но, вероятнее всего, эта цифра еще меньше. В 1995 г. были опубликованы данные о том, что только в США вследствие недостаточного использования варфарина у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии экономический ущерб составил около 600 млн долларов США, которые были потрачены на лечение 40 000 инсультов головного мозга [13].

#### **Функции антикоагулянтных клиник**

Однако во многих развитых странах эта ситуация была преодолена путем создания

так называемых специализированных антикоагулянтных клиник. Еще в 1950 г. J. M. Askey и С. В. Cherry был сформулирован принцип работы антикоагулянтных клиник: «Успешное использование антикоагулянтов принадлежит трем основным принципам: бдительный врач, заинтересованный пациент, надежная лаборатория». Другой авторитетный специалист — F. Rosendaal в своей статье со звучным названием «Между Сциллой и Харибдой в лечении ОА» тоже приходит к мнению, что антикоагулянтная терапия должна проводиться в специализированных учреждениях, то есть в антикоагулянтных клиниках [38]. Эти учреждения представляют собой амбулатории, занимающиеся ведением больных, принимающих оральные антикоагулянты. Основными компонентами их работы являются [4]:

- 1) определение правомерности антикоагулянтной терапии;
- 2) назначение и выдача препаратов;
- 3) координация и оптимизация антикоагулянтной терапии;
- 4) осуществление длительного мониторинга результатов лабораторных анализов МНО;
- 5) контроль за питанием пациентов, принимающих антагонисты витамина К;
- 6) оценка терапии сопутствующих заболеваний;
- 7) всестороннее общедоступное образование для пациентов, направленное главным образом на повышение приверженности пациентов к терапии;
- 8) статистический учет дальнейшего исхода основных заболеваний.

#### **Принципы организации работы антикоагулянтных клиник**

В 1950 г. под руководством врачей из Мичиганского университета была открыта первая антикоагулянтная клиника в США [5, 34]. В 1959 г. S. Sevitt и N. Gallagher объявили о создании первого антикоагулянтного центра в Великобритании [6]. В настоящее время в Голландскую

федерацию антикоагулянтных центров (Dutch Federation of Thrombosis Centers), основанную в 1971 г., входят 70 клиник. Ежегодно их посещают 270 000 пациентов, проводится более 3,5 млн анализов крови [10, 31]. Итальянская ассоциация антикоагулянтных клиник (Associazione Italiana Pazienti Anticoagulati) включает 235 центров, которые посещают 140 000 пациентов [7]. Кроме того, похожие организации, осуществляющие контроль терапии ОА, существуют в Дании (AK-Patientforeningen), Испании (FESAN), Великобритании (Anticoagulation Europe Organization) [35]. Однако наибольшее распространение антикоагулянтные клиники получили в США, где официально зарегистрированы более 1300 центров (Anticoagulation Forum) по контролю терапии варфарином, гепарином и низкомолекулярными гепаринами [9, 39]. Большинство антикоагулянтных клиник в Европе и США открыты на базе университетских госпиталей [30]. Основная часть работы выполняется в центральном офисе клиники. Здесь ведется регистрация и прием новых пациентов [18]. Ежегодно в антикоагулянтные клиники США обращаются от 250 до 3000 новых пациентов [2, 18]. Пациент попадает в клинику по направлению врача стационара либо семейного врача, которые и определяют показания к терапии антикоагулянтами [19, 33].

Большинство клиник в настоящее время не нуждаются в больших лабораториях и соответственно связанных с ними лабораторных методах определения МНО [36], так как все большее распространение получают портативные аппараты, определяющие МНО в капиллярной крови. Такие аппараты использует как персонал клиники, так и — самостоятельно — пациенты [26, 36]. Также в распоряжении некоторых крупных антикоагулянтных клиник имеются лаборатории молекулярной генетики, выполняющие фармакогенетическое тестирование пациентов для персонализации лечения ОА [24].

В США и Европе выделяют два основных типа антикоагулянтных клиник, различающихся по принципам работы и по типу персонала [12]. Рабочий штат клиник первого типа включает врача и группу клинических фармацевтов\*: фармацевта-администратора (Pharmacy Technician), клинического фармацевта (Clinical Pharmacists) и клинического фармацевта с более высокой квалификацией (Clinical Pharmacy Specialist) [12, 14]. Во главе клиники находится врач, выполняющий административные и консультативные функции [12]. Основную работу с пациентами осуществляют клинические фармацевты. Они определяют стартовую дозу лекарственного препарата, оценивают полученные результаты анализов крови, корректируют дозы, проводят обучение новых пациентов [9, 18, 45]. Каждый клинический фармацевт одновременно наблюдает от 250 до 500 пациентов [45]. Клинический фармацевт с более высокой квалификацией помимо перечисленных функций осуществляет контроль терапии гепарином, в том числе и низкомолекулярными гепаринами у пациенток с высоким риском осложнений беременности в перинатальных центрах [18, 45]. Администратор отвечает на телефонные звонки, факсы, почту и электронные сообщения, вводит информацию о пациенте в электронную систему медицинских отчетов (EMR), по телефону либо электронной почте напоминает пациентам о плановых определениях МНО [15, 18, 45].

Ко второму типу относятся клиники, основной штат которых составляют медицинские сестры, работающие под руководством врача либо клинического фармацевта [20]. Медицинская сестра со специальным профильным образованием определяет уровень МНО, проводит обучение пациента, составляет медицинские

отчеты для руководителя центра [20, 40]. Медицинские сестры посещают пациентов на дому или в стационаре. Кроме того, некоторые антикоагулянтные клиники осуществляют контроль терапии ОА у пациентов, имеющих собственный портативный прибор для измерения МНО, по телефону [21]. Врач оценивает эффективность терапии ОА и дает указания медицинской сестре по коррекции дозы лекарственного препарата [20, 21].

В настоящее время работа антикоагулянтной клиники оптимизирована за счет системы электронных медицинских отчетов (EMR, Standing Stone) [5, 35, 40]. В систему вводятся информация о дозах ОА, результаты лабораторных тестов, сведения о предыдущих визитах, степень приверженности к лечению, данные о нежелательных реакциях на лекарства. Эта система облегчает ведение пациента, мониторинг результатов лечения и создает базу данных для последующих научных исследований [5, 35, 44].

#### **Дополнительные «инструменты» антикоагулянтных клиник, позволяющие повысить эффективность и безопасность лечения ОА**

Создание специализированных учреждений, обеспечивающих длительную профилактику тромбозов, открывает возможности для активного применения новейших высокотехнологичных методов для оптимизации фармакотерапии ОА. Таким методом является фармакогенетическое тестирование (определение полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1) пациентов для персонализированного выбора начальной дозы варфарина, что также повышает эффективность и безопасность лечения ОА. Так, проводимое нами исследование, направленное на сравнение подбора дозы варфарина стандартным методом и методом, учитывающим генетические особенности метаболизма варфарина у пациентов, позволило сократить риск всех кровотечений по предварительным

\* В России специальность «клинический фармацевт» отсутствует. Профессиональная подготовка по этой специальности уже начата на Украине.

результатам более чем на 15%. В начале 2009 г. опубликованы данные крупного проспективного мультицентрового исследования [27], в котором продемонстрировано сокращение срока подбора дозы варфарина при использовании фармакогенетического подхода к его дозированию.

Еще одним «инструментом» повышения эффективности и безопасности терапии ОА, использующимся в антикоагулянтных клиниках, является обучение пациентов самоконтролю при применении ОА. Так, группа бельгийских исследователей (исследование проводилось при активном участии Ассоциации антикоагулянтных клиник Бельгии), изучив опыт ведения 916 пациентов, показала, что самоконтроль уровня гипокоагуляции при применении ОА позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов. Следует оговорить тот факт, что самоконтроль со стороны пациентов может быть эффективным только при должном образовании пациентов и формировании у них приверженности к терапии посредством обучения в антикоагулянтных клиниках [22]. Так, в антикоагулянтных клиниках существуют специальные образовательные программы, так называемые «школы варфарина» [11]. Хотя в разных клиниках характер образовательных программ может отличаться, основные принципы работы неизменны: новым пациентам даются базовые знания о терапии ОА, рассказывается о важности и необходимости контроля терапии, механизмах действия препарата, связанных с этим неблагоприятных реакциях, взаимодействиях с другими лекарственными препаратами и компонентами пищи [11, 25, 37].

#### **Доказательства преимуществ наблюдения больных в антикоагулянтных клиниках**

Многолетнее функционирование антикоагулянтных клиник в США показало эффективность их работы в виде снижения неблагоприятных исходов у пациентов,

а также сокращения затрат на лечение одного пациента в год по сравнению со стандартным ведением таких больных семейными докторами во многих исследовательских работах [4, 5, 23]. В рандомизированном независимом исследовании Jo-A. Wilson и соавт. (2003 г.) [43] было проведено сравнение работы антикоагулянтных клиник, расположенных в трех канадских муниципальных госпиталях, с работой семейных врачей. В исследовании было проанализировано ведение 221 пациента, из них антикоагулянтными клиниками обслуживались 112 пациентов. В группе, наблюдаемой в антикоагулянтных клиниках, целевой уровень коагуляции продемонстрировали 86% пациентов по сравнению с 72% в группе наблюдавшихся у семейных врачей. Во второй группе «отклонения МНО высокого риска» (менее 1,5 или более 5,0) были у 40% пациентов – против 30% у пациентов, наблюдавшихся в антикоагулянтных клиниках. При этом семейные врачи провели на 212 измерений МНО больше, чем в антикоагулянтных клиниках. Это исследование является одним из множества наглядных примеров преимуществ индивидуального подхода к длительной терапии ОА. В исследовании E. Chiquette и соавт. (1998 г.) показано, что у больных, наблюдающихся в антикоагулянтных клиниках, частота кровотечений меньше по сравнению с больными, которые наблюдаются у семейных врачей: малых кровотечений 8,1 и 35% в год, а больших – 1,6 и 3,6% в год соответственно. Кроме того, авторы заявляют об экономии 29 972 долларов США на каждые 100 пациентов в группе наблюдавшихся в антикоагулянтных клиниках. В связи с этим можно считать доказанным, что контроль за лечением ОА в условиях специализированных антикоагулянтных клиник дает возможность повысить эффективность, безопасность лечения, что является и экономически оправданным.

Таким образом, можно заключить, что на сегодняшний день есть необходимость

проработки возможностей создания центров длительной антикоагулянтной терапии в России. Учет большого опыта и длительной истории подобных учреждений за рубежом может существенно упростить эту задачу.

### Л и т е р а т у р а

1. Дземешкевич, С. Л. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца / С. Л. Дземешкевич, Е. П. Панченко // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 10. – С. 42–43.
2. Anderson, R. Cost analysis of a managed care decentralized outpatient pharmacy anticoagulation service / R. Anderson // J. Managed Care Pharm. – 2004. – Vol. 10. – P. 159–165.
3. Ansell, J. Managing oral anticoagulant therapy / J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen et al. // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 22–38.
4. Ansell, J. The anticoagulation guidelines task force. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management / J. Ansell, M. Buttarо, O. Thomas // Ann. Pharmacother. – 1997. – Vol. 31. – P. 604–615.
5. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 499–503.
6. Berrettini, M. Anticoagulation clinics: the Italian experience / M. Berrettini // Haematologica. – 1997. – Vol. 82. – P. 713–717.
7. Berrettini, M. Management of oral anticoagulant therapy in Italy / M. Berrettini, G. Agnelli // Seminars in thrombosis and hemostasis. – 1999. – Vol. 25, № 1. – P. 27–31.
8. Beyth, R. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin / R. Beyth, L. Quinn, S. Landefeld // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 91–99.
9. Bond, C. Pharmacist-provided anticoagulation management in United States hospitals: death rates, length of stay, Medicare charges, bleeding complications, and transfusions / C. Bond, C. Raehl // Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 24. – P. 953–963.
10. Breukink-Engbers, W. Monitoring therapy with anticoagulants in the Netherlands / W. Breukink-Engbers // Seminars in thrombosis and hemostasis. – 1999. – Vol. 25. – P. 37–42.
11. Briggs, A. The development and performance validation of a tool to assess patient anticoagulation knowledge / A. Briggs, T. Jackson, S. Bruce // Research in Social & Administrative Pharmacy. – 2005. – Vol. 1. – P. 40–59.
12. Chamberlain, M. Comparison of anticoagulation clinic patient outcomes with outcomes from traditional care in a family medicine clinic / M. Chamberlain, N. Sageser, D. Ruiz // J. Am. Board Family Pract. – 2001. – Vol. 14. – P. 16–21.
13. Chiquette, E. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs / E. Chiquette, M. Amato, H. Bussey // Arch. Internal. Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1641–1647.
14. Conte, R. Nine-year experience with a pharmacist-managed anticoagulation clinic / R. Conte, W. Kehoe, N. Nielson // Am. J. Hosp. Pharm. – 1986. – Vol. 43. – P. 2460–2464.
15. Dager, W. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service / W. Dager, J. Branch, J. King // Ann. Pharmacother. – 2000. – Vol. 34. – P. 567–572.
16. Denas, G. Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases / G. Denas, F. Marzot, P. Offelli // J. Thromb. Thrombolysis. – 2008. – Vol. 82. – P. 168–171.
17. Ederhy, S. Strategies for primary and secondary stroke prevention in atrial fibrillation. 2006 / S. Ederhy, A. Cohen // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 66. – P. 327–333.
18. Ernst, M. Evaluation of 4 years of clinical pharmacist anticoagulation case management in a rural, private physician office / M. Ernst, K. Brandt // J. Am. Pharm. Ass. – 2003. – Vol. 43. – P. 630–636.
19. Farnsworth, F. Centralized, pharmacist-managed anticoagulation service for a university-based health system / F. Farnsworth, K. Kim, M. Jacobs // Am. J. Health-system Pharm. – 2001. – Vol. 58. – P. 77–78.
20. Francavilla, C. Registered nurse-managed anticoagulation clinic: improving patient outcomes / C. Francavilla // Nursing Economic. – 2008. – Vol. 26. – P. 130–132.
21. Franke, A. Improving anticoagulation therapy using point-of-care testing and a standardized protocol / A. Franke, M. J. Dickerson, P. Carek // Ann. Fam. Med. – 2008. – Vol. 6. – P. 28–32.
22. Gadisseur, A. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life / A. Gadisseur, A. Kaptein // J. Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 2, № 4. – P. 584–591.
23. Glitter, M. J. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota / M. J. Glitter, T. M. Jaeger, T. M. Petterson et al. // Mayo Clin. Proc. – 1995. – Vol. 70. – P. 725–733.
24. Higashi, M. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy / M. Higashi, D. Veenstra, L. Kondo // J. Am. Med. Ass. – 2002. – Vol. 287. – P. 1690–1698.
25. Hu, A. Factors influencing patient knowledge of warfarin therapy after mechanical heart valve

- replacement / A. Hu, C. Chow, D. Dao // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2006. – Vol. 21. – P. 169–175.
26. *Jackson, S.* Accuracy, reproducibility and clinical utility of the CoaguChek S portable international normalized ratio monitor in an outpatient anticoagulation / S. Jackson, L. Bereznicki, G. Peterson // *Clin. Laborat. Haematol.* – 2004. – Vol. 26. – P. 49–55.
27. *Klein, T.* Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data / T. Klein, R. Altman, N. Eriksson // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 753–764.
28. *Kurohara, M.* Low-dose warfarin functions as an immunomodulator to prevent cyclophosphamide-induced NOD diabetes / M. Kurohara // *Kobe J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23, № 54 (1). – P. 1–13.
29. *Landefeld, C. S.* Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy / C. S. Landefeld, L. Goldman // *Am. J. Med.* – 1989. – Vol. 87. – P. 144–151.
30. *Macik, B. G.* The future of anticoagulation clinics / B. G. Macik // *J. Thromb. Thrombolys.* – 2003. – Vol. 16. – P. 55–59.
31. *McIntyre, K.* Medicolegal implications of consensus statements / K. McIntyre // *Chest.* – 1995. – Vol. 8. – P. 502–505.
32. *Mergenhagen, K. A.* Elevated International Normalized Ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin / K. A. Mergenhagen, O. Sherman // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2008. – Vol. 15, № 65. – P. 2113–2116.
33. *Norton, J.* Establishing an outpatient anticoagulation clinic in a community hospital / J. Norton, D. Gibson // *Am. J. Health-system Pharmacy.* – 1996. – Vol. 53. – P. 1151–1157.
34. *Nutescu, E.* The future of anticoagulation clinics / E. Nutescu // *Thromb. Thrombolys.* – 2003. – Vol. 16. – P. 61–63.
35. *Palareti, G.* Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) / G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P. 423–428.
36. *Poller, L.* An assessment of lyophilised plasmas for ISI calibration of CoaguChek and TAS whole blood prothrombin time monitors / L. Poller, M. Keown, N. Chauhan // *J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 56. – P. 114–119.
37. *Roche-Nagle, G.* Evaluation of patient knowledge regarding oral anticoagulants / G. Roche-Nagle, F. Chambers, J. Nanra // *Irish Med. J.* – 2003. – Vol. 96. – P. 211–213.
38. *Rosendaal, F.* The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment / F. Rosendaal // *Circulation.* – 1996. – Vol. 335, № 8. – P. 587–589.
39. *Sam, C.* The management of warfarin therapy by anticoagulation clinics: results of a forum survey / C. Sam, J. Speckman, M. Moskowitz // *Anticoagul. Forum.* – 2000. – Vol. 5. – P. 1–3.
40. *Taylor, F.* Methods for managing the increased workload in anticoagulant clinic / F. Taylor, M. Ramsay, A. Renton // *BMJ.* – 1996. – Vol. 286. – P. 312.
41. *Van den Besselaar, A. M.* Standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control / A. M. Van den Besselaar // *Haemostasis.* – 1985. – Vol. 15, № 4. – P. 271–277.
42. *Waterman, A.* Establishing and running an effective telephone-based anticoagulation service / A. Waterman, P. Milligan, G. Banet // *J. Vasc. Nursing.* – 2001. – Vol. 19. – P. 126–132.
43. *Wilson, Jo-A.* Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial S / Jo-A. Wilson, Ph. S. Wells, M. J. Kovacs et al. // *CMAJ.* – 2003. – Vol. 169. – P. 293–298.
44. *Witt, D.* A retrospective evaluation of the management of excessive anticoagulation in an established clinical pharmacy anticoagulation service compared to traditional care / D. Witt, T. Humphries // *J. Thromb. Thrombolys.* – 2003. – Vol. 15. – P. 113–118.
45. *Witt, D.* The Kaiser Permanente Colorado Clinical Pharmacy Anticoagulation Service as a model of modern anticoagulant care / D. Witt // *Trombosis Research.* – 2008. – Vol. 123. – P. 36–41.

Поступила 19.02.2010