

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ МАЛЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н., Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Для больных с фибрилляцией предсердий длительная терапия пероральными антикоагулянтами снижает риск ишемического инсульта и системных эмболий, при этом повышая риск геморрагических осложнений. Для оценки безопасности терапии, наряду с большими, важен учет малых и клинически значимых кровотечений. Развитие малых кровотечений, особенно носящих рецидивирующий характер, зачастую является необоснованной причиной отказа от антикоагулянтной терапии. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует отсутствие больших кровотечений у больной с рецидивирующими малыми геморрагическими осложнениями на фоне 15-летней антикоагулянтной терапии (в том числе 9-летнего лечения дабигатраном).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, дабигатран, геморрагические осложнения

Впервые больная Р. обратилась в 4 к/о РК НПК МЗ РФ в 2002 г. в возрасте 68 лет в связи с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий (ФП).

Из анамнеза известно, что в течение десяти лет пациентка страдала мягкой артериальной гипертонией с максимальными подъемами АД до 160/90 мм рт. ст., в течение последних пяти лет отмечала приступы частого неритмичного сердцебиения, при этом до 2000 г. в связи с аритмией к врачам не обращалась, постоянной терапии не получала. В 2000 г. на ЭКГ впервые был зарегистрирован пароксизм ФП, четкую продолжительность которого сама пациентка в то время указать затруднялась.

Больная была госпитализирована в терапевтическое отделение стационара по месту жительства, где на фоне спонтанного восстановления синусового ритма отмечалось развитие острой очаговой неврологической симптоматики — правосторонний гемипарез, преходящее нарушение речи. Больная была переведена в неврологическое отделение этого же стационара с диагнозом острого ишемического инсульта, где спустя двое суток на фоне повторного пароксизма ФП также со спонтанным восстановлением синусового ритма развился повторный тяжелый ишемический инсульт, протекавший с явлениями мозговой комы и развитием в дальнейшем стойкой мо-

торной афазии. После выписки из стационара получала терапию ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, винпоцетином, пирацетамом. Возобновление аритмии с конца 2001 г. послужило причиной госпитализации в 2002 г. в Институт клинической кардиологии РК НПК.

При обследовании в Институте клинической кардиологии у больной по данным компьютерной томографии был выявлено нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в хронической стадии в левом полушарии головного мозга (*рис. 1*). По данным ЭхоКГ размеры левого желудочка не были расширены, нарушений локальной и глобальной сократимости миокарда выявлено не было, отмечалось незначительное расширение левого и правого предсердий с развитием относительной недостаточности митрального клапана II степени и трикуспидального клапана II степени. Учитывая отсутствие опыта антиаритмической терапии, больной была выбрана тактика удержания синусового ритма. Однако многочисленные попытки назначения различных антиаритмических препаратов (аллапинин, соталол, их комбинация, дизопирамид) были неэффективны. После трехмесячного периода, когда ФП носила непрерывно-рецидивирующий характер, протекающий с тахисистолией желудочков, установилась постоянная форма ФП. Назначение бета-блокаторов и дигоксина способствовало достижению нормосистолической формы ФП, на фоне этого пациентка чувствовала себя удовлетворительно, практически не испытывая ограничений при обычной физической нагрузке.

Надо отметить, что на протяжении всего периода наблюдения степень повышения АД соответствовала мягкой артериальной гипертензии. По данным медицинской документации во время развития инсультов АД было 130/80 мм рт. ст. После установления постоянной формы ФП уровень АД у больной не превышал

120—130/70—80 мм рт. ст. В течение последних пяти лет у пациентки отмечались периоды дестабилизации артериальной гипертензии, что потребовало коррекции гипотензивной терапии.

Инсульт у больных ФП в большинстве случаев имеет кардиоэмболическое происхождение, источником эмболизации при этом является тромбоз ушка, реже — полости левого предсердия [1—4]. Риск инсульта при пароксизмальной и постоянной формах ФП сопоставим [5—6]. Экспериментальными и клиническими данными еще в конце прошлого века было подтверждено, что для формирования тромба в ушке левого предсердия достаточно пароксизма аритмии длительностью 48 ч [7—8]. Именно поэтому данный временной интервал и является определяющим для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии (АКТ) перед проведением плановой кардиоверсии. Инсульт у нашей больной носил характер нормализационной тромбоэмболии в результате спонтанного восстановления синусового ритма. Переходу мерцательной аритмии в синусовый ритм сопутствует преходящая механическая дисфункция левого предсердия и его ушка [9], которая в англоязычной литературе получила название «stunning», или оглушение. Восстановление механической функции левого предсердия происходит позже регистрации на ЭКГ синусового ритма. Тромб, сформировавшийся или в период ФП, или в период «оглушения» предсердия, может изгоняться из него при восстановлении механической функции левого предсердия, являясь причиной так называемых нормализационных тромбоэмболий. При этом риск инсульта и системных эмболий не зависит от способа восстановления синусового ритма — электрическая, фармакологическая кардиоверсия или спонтанное восстановление синусового ритма. Важно отметить, что самостоятельное пре-

кращение аритмии часто создает ложное впечатление незначительности нарушения ритма как у пациентов, так и у врачей, о чем свидетельствуют данные клинических наблюдений, когда инсульт является первыми документированным проявлением ФП [10–12].

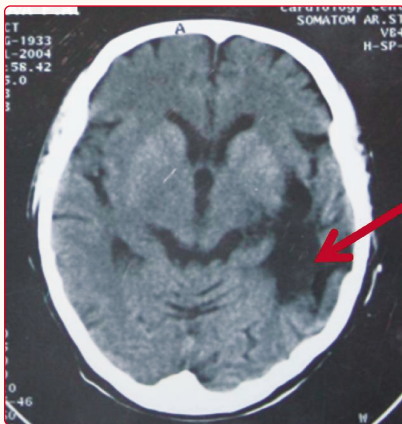
Ориентируясь на рекомендации того времени [13], у больной были абсолютные показания для антикоагулянтной терапии, принимая во внимание перенесенные ишемические ин-

тромбоэмболических осложнений, больной были назначены антагонисты витамина К. Перед началом терапии антикоагулянтами было проведено обследование, направленное на выявление потенциальных источников кровотечения, не выявившее противопоказаний к АКТ. Была подобрана терапия варфарином в дозе 6,25 мг/сут под контролем МНО с достижением целевого диапазона 2,0–3,0.

Начиная с шестого месяца терапии варфарином у больной стали регистрироваться повторные субконъюнктивальные кровоизлияния. Подобные малые геморрагические осложнения наблюдались чаще всего на фоне повышений значений МНО > 4,0 и требовали периодической отмены варфарина. Субконъюнктивальные кровоизлияния рецидивировали, что потребовало уменьшения целевого диапазона МНО до 2,0–2,5 (доза варфарина при этом составила 5 мг/сут). Учитывая повторные малые кровотечения на фоне колебаний значений МНО, пациентке было проведено генотипирование чувствительности к варфарину, выявившее наличие гетерозиготного полиморфизма в молекуле-мишени *VKORC1*, что, по-видимому, и обуславливало периодически развивающуюся нестабильность антикоагуляции, клиническими проявлениями которой являлись малые геморрагии.

Надо отметить, что субконъюнктивальные кровоизлияния не несут опасности зрению, несмотря на очевидные внешние проявления кровотечения. Наличие малых, пусть даже рецидивирующих геморрагических осложнений (ГО), не может являться основанием для прекращения АКТ у больных высокого риска инсульта, и чрезвычайно важно врачу правильно настроить больного на приверженность лечению. В то время антагонисты витамина К являлись единственным доступным антикоагулянтом, не имевшим альтернативы для длительной пероральной терапии, и основным меро-

РИСУНОК 1. Компьютерная томография головного мозга



Стрелкой указан очаг нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в хронической стадии

сульты и наличие других факторов риска тромбоэмболий (пожилой возраст, артериальная гипертония). Описывая данный клинический случай, в настоящее время правомочно будет оценить риск у нашей больной по шкале CHA₂DS₂VASc. Количество баллов, равное 5, позволяет отнести нашу пациентку к категории высокого риска инсульта с расчетной ежегодной частотой 6,7% в год. Учитывая абсолютную необходимость во вторичной профилактике

приятием, повышающим безопасность лечения, стало снижение целевого диапазона МНО до 2,0–2,5.

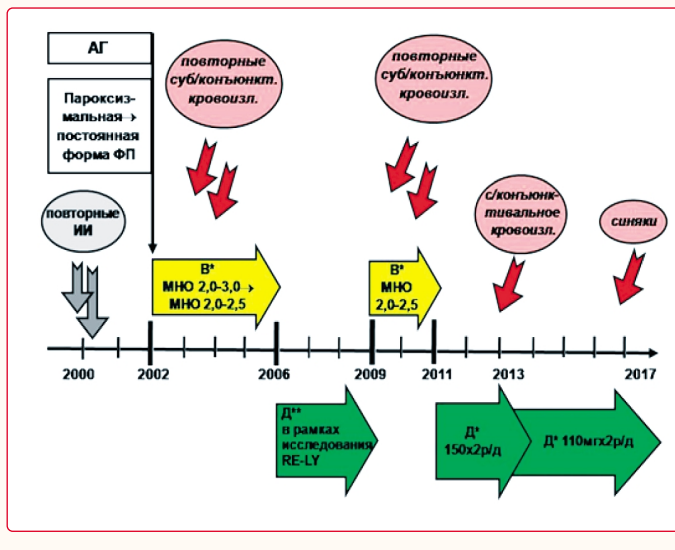
Несмотря на сохраняющиеся элементы моторной афазии, у пациентки не было нарушений когнитивных функций. Будучи приверженной терапии на всем протяжении наблюдения, она ведет дневник, где указывает принимаемые лекарства и куда врачом вносятся изменения в схему приема препаратов, а также объективные показатели самочувствия (АД, пульс, даты геморрагий). Однако развитие субконъюнктивальных кровоизлияний требовало временной отмены варфарина,

что способствовало снижению процента нахождения значений МНО внутри целевого диапазона. Рассчитанный на период с 2002 по 2006 г. показатель TTR, отражающий долю измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, был у больной равен 67%. Достижение целевых значений МНО при назначении варфарина является принципиальным условием эффективности терапии. В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином. Показатель TTR должен составлять не менее 70%, а больным с лабильным МНО рекомендуется лечение с помощью «новых пероральных антикоагулянтов» (НОАК).

В 2006 г. пациентка приняла участие в исследовании RE-LY, в рамках которого получала терапию дабигатраном вплоть до 2009 г. За время наблюдения геморрагических осложнений у больной отмечено не было. После завершения исследования RE-LY пациентка была переведе-

РИСУНОК 2. Схематичное изображение истории болезни пациентки Р. в период с 2002 по 2017 г.

Больная Р., 84 года, данные наблюдения с 2002 по 2017 г.



на опять на терапию варфарином, который она получала вплоть до 2011 г., когда регистрация в РФ дабигатрана позволила возобновить его прием. В период возобновления терапии варфарином субконъюнктивальные кровоизлияния у пациентки рецидивировали (рис. 2).

При назначении любого нового перорального антикоагулянта рекомендуется исходная оценка функции почек с расчетом величины клиренса креатинина для выбора безопасной дозы препарата. Величина скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта — Голта) составила 53 мл/мин/1,73 м², в связи с чем доза дабигатрана составила 150 мг х 2 р/сут.

Несмотря на отсутствие необходимости рутинного лабораторного контроля за действием НОАК, принципы патронажного наблюдения за пациентами, принимающими любые пероральные антикоагулянты, одинаковые. В их основе лежит возможность у пациента кон-

такта с врачом, регулярный врачебный осмотр и контроль за состоянием потенциальных источников кровотечений. Больная, принимая дабигатран, ежемесячно созванивалась с врачом, 1 раз в 6 месяцев был предусмотрен визит в клинику, включавший в себя врачебный осмотр, общий и биохимический анализ крови, коррекцию сопутствующей терапии и определение дальнейшего плана наблюдения. Для пациентов, принимающих НОАК, основным показателем, требующим внимания, является уровень клиренса креатинина, который должен определяться ежегодно, а у пациентов с умеренной почечной недостаточностью — 2—3 раза в год. Также авторы считают обязательным контроль общего анализа крови 2 раза в год для всех пациентов, получающих пероральные антикоагулянты.

В 2013 г. на фоне приема дабигатрана 150 мг х 2 р/д у больной возникло повторное субконъюнктивальное кровоизлияние. Коагуляционные тесты при лечении НОАК не могут использоваться для оценки эффективности и безопасности антикоагулянтного действия. Увеличенное значение АЧТВ в случае приема дабигатрана указывает лишь на его присутствие в крови, а говорить о повышенном риске кровотечений возможно при более чем 2-кратном повышении АЧТВ через 2 ч после приема препарата. Взятые анализы крови (общий анализ крови, коагулограмма) в течение 2 дней от развития малого геморрагического осложнения не выявили патологию (табл. 1). Однако при расчете клиренса креатина по формуле Кокрофта — Голта его значение оказалось 46 мл/мин/1,73 м², в свя-

ТАБЛИЦА 1. Динамика некоторых лабораторных показателей в период с 2002 по 2017 г.

	06.12.2002	30.04.2005	01.09.2008	16.01.2011	01.02.2013	15.01.2017
Эритроциты, $\times 10 \times 12/\text{л}$	4,0	4,3	4,2	4,0	4,5	4,0
Гемоглобин, г/дл	12,7	13,2	12,8	12,6	12,9	12,8
Гематокрит, %	36,6	35,9	36,2	35,8	36,0	36,5
Тромбоциты, $\times 10 \times 9/\text{л}$	210	228	218	203	199	215
Креатинин, мкмоль/л	81,6	83,1	79,1	76,3	83,1	82,5
СКФ по формуле Кокрофта — Голта, мл/мин/1,73 м ²	56	54	54	53	46	44
АСТ, Ед/л	16	18	16	31	28	31
АЛТ, Ед/л	14	15	17	35	25	24
Билирубин общий, мкмоль/л	8,4	8,6	9,6	12,1	7,6	13,4
АЧТВ, сек	38,0	36,0	НД *	НД *	51,0	48,0
МНО	3,6	1,9	НД *	2,1	1,26	1,18
Терапия	Варфарин 6,25 мг/д	Варфарин 5 мг/д	Дабигатран в рамках исследования RE-LY	Варфарин 5 мг/д	Дабигатран 150 мг х 2 р/д	Дабигатран 110 мг х 2 р/д

* НД — нет данных.

ТАБЛИЦА 2. Классификация геморрагических осложнений на фоне терапии пероральными антикоагулянтами в исследовании GARFIELD

Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного: — снижением гемоглобина на ≥ 2 г/дл или — потребностью в гемотрансфузии ≥ 2 доз крови — имеющее клинически значимую локализацию (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное) — фатальное
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых» ГО

РИСУНОК 3. Мелкие подкожные гематомы у пациентки 84 лет, принимающей дабигатран 110 мг х 2 р/д



Однако в течение последнего года у больной стали периодически возникать мелкие подкожные гематомы не более 3 см в диаметре, как спонтанные, так и связанные с бытовой травматизацией (что связано с неустойчивостью в походке и периодически возникающим головокружением). Терапия дабигатраном не прерывалась, геморрагии проходили самостоятельно (рис. 3).

Оборотной стороной любой антитромботической терапии является риск ге-

моррагических осложнений, и врачу приходится регулярно оценивать соотношение риска инсульта и кровотечений у больного, принимающего пероральные антикоагулянты. Однако высокий риск ГО не может быть основанием для отказа от антикоагулянтной те-

рапии. Обратной стороной любой антитромботической терапии является риск ге-

рапии. Более того, анализ совокупного клинического преимущества (баланс между ишемическим инсультом и внутримозговым кровоизлиянием), проведенный Olesen и Fridberg [14–15], указывает на то, что ожидаемая польза от назначения АКТ у больного с высоким риском инсульта и кровоизлияний превышает небольшой абсолютный прирост частоты крупных кровоизлияний. Поэтому страх ожидания кровоизлияний, а также указание на анамнез малых геморагий не могут являться основанием для отказа от АКТ. Важно попытаться устранить модифицируемые факторы риска кровоизлияний, такие как артериальная гипертензия, прием алкоголя, ограничить абсолютно необходимой сопутствующее назначение антиагрегантов.

По данным рандомизированных исследований и результатов наблюдений в реальной клинической практике, частота больших кровоизлияний на фоне терапии варфарином составляет 1,3–6% в год [15–17]. Любая антикоагулянтная терапия не может считаться абсолютно безопасной. И если в отношении риска геморрагического инсульта терапия дабигатраном имеет значительное преимущество перед варфарином, то риск больших церебральных кровоизлияний сопоставим при терапии дабигатраном 150 мг и варфарином и составляет, по данным исследования Re-LY, 3,4 и 3,61% в год соответственно [18]. Однако при всей своей драматичности большие кровоизлияния не составляют большинство из случающихся ГО, а врачу чаще всего приходится сталкиваться именно с малыми кровоизлияниями. В крупнейшем регистре больных с фибрилляцией предсердий GARFIELD [19] было предложено выделять большие кровоизлияния, клинически значимые и малые. Подобное деление представляется чрезвычайно важным с практической точки зрения. Явное кровоизлияние, не достигшее критериев «боль-

шого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся нарушением привычной активности пациента, соответствует критериям клинически значимого. Примером подобных ГО могут служить малые кровоизлияния из желудочно-кишечного тракта, микрогематурия, появление кровохарканья, выделение крови из половых путей. Клиническая значимость подобных ГО обусловлена проведением специального обследования для исключения заболевания — потенциального источника кровоизлияний, в первую очередь злокачественного новообразования. Но самыми распространенными являются истинно малые кровоизлияния, не требующие дополнительного обследования и лечения, — они составляют до трети всех геморрагических осложнений. Десневая кровоточивость, мелкие подкожные гематомы, незначительные носовые кровоизлияния могут носить характер привычных, досаждают больному, однако они не связаны с последующим развитием клинически значимых и больших кровоизлияний [20–21].

История лечения нашей пациентки является иллюстрацией безопасности антикоагулянтной терапии при правильно выбранной стратегии лечения. За 15 лет наблюдения за больной, дважды переносившей ишемические инсульты до назначения АКТ, не было тромбоэмболических осложнений. Повторные субконъюнктивальные кровоизлияния, происходящие на фоне нестабильных значений МНО, следует расценивать как клинически значимые. В первую очередь именно потому, что они потребовали изменения схемы лечения — снижения целевых значений МНО, а в дальнейшем замены варфарина на дабигатран. Врачу важно понимать самому и обсуждать с пациентом, что смена антикоагулянтов не всегда может избавить от привычных «на-

зойливых» кровотечений. Целью замены антагониста витамина К на пероральный ингибитор тромбина у нашей пациентки в первую очередь являлось устранение нестабильности антикоагуляции — первопричины развития кровотечений. Однако ни возраст, ни почечная функция не являются модифицируемыми факторами риска ГО, и, вероятно, именно они способствовали возникновению у больной старше 80 лет мелких подкожных геморагий, которые относятся к истинно малым кровотечениям. Вопрос о смене дабигатрана на один из пероральных ингибиторов Ха-фактора, по мнению авторов, не является актуальным в связи с высокой вероятностью повторения малых кровотечений у пациентки 84 лет.

В заключение хотелось бы отметить, что врачи часто необоснованно опасаются малых геморрагических осложнений, считая их предвестниками большого кровотечения. Данное клиническое наблюдение демонстрирует отсутствие взаимосвязи между развитием у больной малых и больших кровотечений. Патронажное наблюдение в условиях специализированной клиники, включающее в себя динамическое наблюдение, регулярный контроль лабораторных показателей и потенциальных источников кровотечений, позволяет говорить о безопасности длительной антикоагулянтной терапии у больных, имеющих рецидивирующие малые геморрагические осложнения.



ИСТОЧНИКИ

1. Onundarson PT, Thorgeirsson G, Jonmundsson E et al. Chronic atrial fibrillation — Epidemiologic features and 14 year follow-up: A case control study. *Eur Heart J*, 1987, 3: 521-27.
2. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G “Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet*, 1987, 1: 526-529.
3. Tanaka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: Preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke*, 1985, 16: 773-780.
4. Mondillo S, Sabatini L, Agricola E et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2000 Sep 15, 75(2-3): 227-32.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, et al. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2002, 347: 1825-33.
6. Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J for the PIAF Investigators Rhythm or rate control in atrial fibrillation — Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet*, 2000, 356: 1789-1794.
7. Stollberger C, Chnupa P, Kronik G. Embolism in left-atrial thrombi (ELAT Study): are spontaneous echo contrast, thrombi in the left atrium appendage and size of the left atrial appendage predictors of possible embolisms? *Wien Med Wochenschr*, 1997, 147(2): 46-51.
8. Klein AL, Grimm RA, Black IW, et al. Cardioversion guided by Transesophageal echocardiography: the ACUTE Pilot Study. A randomized, controlled trial. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography. *Ann Intern Med*, 1997 Feb 1, 126(3): 200-9.
9. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relation between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *JACC*, 1994, 23: 961-9.
10. Feinberg WM, Seeger JF. Epidemiological features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 150: 2340-44.
11. Chatzikonstantinou A, Wolf ME, Schaefer A, Hennerici MG. Risk prediction of subsequent early stroke in patients with transient ischemic attacks. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(2): 106-9. doi: 10.1159/000352060.

12. Christensen H, Fogh Christensen A, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci*, 2005 Jul 15, 234(1-2): 99-103.
13. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, 2001.
14. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(8): 1460-7.
15. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1500-10.
16. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2): 173-80.
17. Mhairi Copland, Walker ID, Campbell R. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 61(17): 2125-8.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Salim Yusuf et al and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa090556123.
19. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *АНЖ*, 2012, 163(1): 13-19.
20. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и соавт. Показатели гемостаза и прогноз тромботических и геморрагических осложнений у больных ИБС после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Кардиологический вестник*, 2015, 10(3): 54-63.
21. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Панченко Е.П. и соавт. Безопасность длительной терапии варфарином: частота кровотечений и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 15-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*, 2017, подана в печать.