ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ: ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ

(результаты проспективного 10-летнего наблюдения)

Е.С. КРОПАЧЕВА, к.м.н., О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, к.м.н.,

А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, профессор, д.б.н., Е.П. ПАНЧЕНКО, д.м.н., профессор

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Большинство пациентов с фибрилляцией предсердий имеют показания для длительной терапии пероральными антикоагулянтами. Антагонисты витамина К продолжают оставаться основными препаратами для рутинной клинической практики. По данным проспективного 10-летнего наблюдения за больными с фибрилляцией предсердий, получающими терапию варфарином, выявлено, что частота всех нарушений мозгового кровообращения составила 2,59 на 100/пациенто-лет. Терапия варфарином способствовала тому, что среди нарушений мозгового кровообращения, произошедших на протяжении терапии, преобладали нефатальные события. Частота фатальных ишемических инсультов за 10 лет наблюдения составила 0,91 на 100/пациенто-лет. Значение времени нахождения в пределах целевого диапазона (TTR) < 70% повышало относительный риск развития ишемических нарушений мозгового кровообращения

в 2,77 раза (95% ДИ 1,367—5,633) по сравнению с больными со средним значением TTR ≥ 70%. Результаты исследования демонстрируют, что среди пациентов, имевших средние значения TTR ≥ 70%, без ишемических нарушений мозгового кровообращения в течение 10 лет прожили 86,5% больных. Отдельный анализ пациентов высокого тромбозмобилического риска (имевших 4 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc) показал, что достижение TTR ≥ 70% способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов. По результатам пошагового дискриминантного анализа было выявлено, что предикторами развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (инсультов и транзиторных ишемических атак) у больных, получающих терапию варфарином, являются исходное снижение когнитивных функций, инсульт в анамнезе и значения TTR < 70%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, ишемический инсульт, эффективность терапии, МНО, TTR

THE EFFICACY OF LONG-TERM WARFARIN THERAPY: THE IMPACT ON THE INCIDENCE OF ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISORDERS AND CLINICAL PREDICTORS OF DEVELOPING SUCH DISORDERS. (Results of a prospective 10-year follow-up study).

E.S. KROPACHEVA, PhD in medicine, O.A. ZEMLYANSKAYA, PhD in medicine, A.B. DOBROVOLSKY, Biol.D, Prof., E.P. PANCHENKO, MD, Prof. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budget Organization "National Medical Research Centre of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Atrial fibrillation (AF) is the most common indication for the long-term oral anticoagulation therapy. For several decades, vitamin K antagonists have been the mainstay of routine clinical practice.

A prospective 10-year follow-up of patients with atrial fibrillation receiving warfarin therapy showed that the incidence of all cerebral circulation disorders was 2.59 per 100 patient-years. The warfarin therapy contributed to the prevailing of non-fatal events among the cerebral circulation disorders which occurred during the therapy. The incidence of fatal ischemic strokes was 0.91 per 100 patient-years over the 10-year follow-up study.

If the duration of a patient within the target therapeutic range (TTR) was <70%, it increased the relative risk of

ischemic cerebrovascular disorders by 2.77 times (95% CI 1.367--5.633) compared with patients with a mean value of TTR ≥ 70%.

The study demonstrated that 86.5% of patients with the mean TTR values ≥ 70% had no ischemic cerebrovascular disorders for 10 years. A separate analysis of patients with high thromboembolic risk (who had 4 or more points on the CHA2DS2-VASc) showed that achieving a TTR ≥ 70% resulted in 70.7% patients who had no stroke for 10 years.

The stepwise discriminant analysis revealed that the initial cognitive function decline, history of stroke and TTR <70% were predictors of developing ischemic cerebrovascular disorders (strokes and transient ischemic attacks) in patients receiving warfarin.

KEYWORDS: warfarin, ischemic stroke, efficacy of therapy, INR, TTR

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее грозными осложнениями фибрилляции предсердий (ФП) — самого распространенного нарушения ритма сердца являются ишемический инсульт (ИИ) и системные тромбоэмболии. С учетом преходящих нарушений мозгового кровообращения, а также «немых» инсультов, выявляемых ретроспективно с помощью компьютерной томографии, частота мозговой ишемии у этой категории больных составляет около 7% в год [1–3]. В большинстве случаев инсульт у больных ФП обусловлен тромбоэмболией из ушка или полости левого предсердия и отличается плохим прогнозом ввиду большого неврологического дефицита и высокой летальности [4].

В настоящее время в качестве пероральных антикоагулянтов врачу для профилактики ИИ и системных эмболий у больных ФП доступны антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты [1, 2]. Долгое время варфарин был единственным таблетированным антикоагулянтом, но и в настоящее время он по-прежнему является основным препаратом для рутинной клинической практики, чей опыт назначения в рамках доказательной медицины исчисляется десятилетиями. Однако наличие узкого терапевтического окна, необходимость мониторингирования и трудности с поддержанием Международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне ограничивают применение варфарина в широкой клинической практике. В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином, — показатель TTR, отражающий долю (%) измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не менее 70%.

Цель настоящего исследования — на основании проспективного наблюдения за пациен-

тами с ФП, получающими терапию варфарином, оценить частоту развития фатального и нефатального ИИ, а также выявить клинические предикторы их развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерии включения. В отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ РК НПК МЗ РФ (в настоящее время — НМИЦ кардиологии МЗ РФ) на протяжении последних 15 лет создавалась система патронажа, и осуществляется проспективное наблюдение за больными, принимающими антагонисты витамина К. Настоящий фрагмент представляет собой результаты 10-летнего наблюдения (в среднем $7,2 \pm 4,8$ года) за 275 пациентами с ФП, получающими длительную терапию варфарином. Всем пациентам варфарин назначался в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировались 1 раз в 4–6 нед. Всем пациентам подбирались гипотензивная, антиаритмическая, антиангинальная терапия, которую пациенты продолжали принимать в дальнейшем, при необходимости терапию корректировали во время ежемесячных визитов. При наличии гиперлипидемии и сахарного диабета (СД) давались липидснижающие и сахароснижающие препараты.

Основой проводимого анализа послужили данные клинко-лабораторного обследования, информация о сопутствующей терапии, а также значения МНО на протяжении всего периода наблюдения. Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

Конечные точки: на протяжении периода наблюдения фиксировались фатальные и нефатальные тромбоэмболические осложнения в соответствии со следующими критериями:

1. Ишемический инсульт. Диагноз ставился клинически на основании наличия очаговых или общемозговых нарушений, развившихся внезапно вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сохранявшихся не менее 24 ч или закончившихся

ных функций в течение 24 ч (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по сосудистой патологии).

3. Системные тромбозы. Диагноз ставился на основании клинической картины (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по сосудистой патологии), данных дуплексного сканирования, сцинтиграфии, мультиспиральной компьютерной томографии.

РИСУНОК 1. Дизайн исследования

смертью больного в эти или более ранние сроки (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по сосудистой патологии), а также на основании результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, данных аутопсии. Несмотря на стандартное кардиологическое обследование, включающее в себя в том числе дуплексное сканирование сонных артерий, дифференциальная диагностика этиологии ИИ (кардиоэмболия, атеротромботический) не проводилась, в связи с чем все ИИ были расценены как конечная точка.

2. Транзиторная ишемическая атака (ТИА). Диагноз ТИА ставился клинически в случае возникновения очаговых или общемозговых нарушений, развившихся внезапно вследствие ОНМК с полным восстановлением нарушен-

ных функций в течение 24 ч (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по сосудистой патологии).

Значение TTR (Time in Therapeutic Range — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне рассчитывалось традиционным методом — как число значений МНО, разделенное на общее число измерений за время наблюдения. Результат представлялся в виде процентов.

Оценка когнитивных нарушений. Для оценки когнитивных нарушений использовалась методика «Мини-Ког», включающая в себя оценку кратковременной памяти (запоминание и воспроизведение 3-х слов) и тест зрительно-пространственной координации (тест «рисование часов»). Результаты теста оценивались качественным образом: есть или нет нарушений когнитивных функций, не предусма-

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Всего n = 275
Возраст, лет (M ± SD)	64,6 ± 8,8
Возраст > 75 лет, n (%)	33(12)
Мужчины/женщины, n (%)	154/121 (56/44)
Персистирующая форма фибрилляции предсердий, n (%)	21 (7,6)
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%)	254 (92,4)
Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc (M ± SD)	3,2 ± 1,76
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc = 0-1, n (%)	42 (15,3)
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc = 2-3, n (%)	108 (39,3)
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 4-x, n (%)	125 (45,4)
Ишемический инсульт / системные эмболии в анамнезе, n (%)	49 (17,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	222 (80,7)
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время), n (%)	94 (34,2)
Операция реваскуляризации миокарда в анамнезе (ЧКВ или АКШ), n (%)	41 (14,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	70 (25,5)
Сахарный диабет, n (%)	76 (27,6)
Атеросклеротическое поражение хотя бы одного сосудистого бассейна (сонные артерии или коронарные артерии, или артерии нижних конечностей), n (%)	131 (47,6)
Скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м2, n (%)	27 (9,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	11 (4,0)
Снижение когнитивных функций, выявленное по методике «Мини-Ког», n (%)	68 (24,7)
Монотерапия варфарином, n (%)	215 (78,2)
Сочетание варфарина с одним или двумя ангиагрегантами (аспирин или клопидогрел), n (%)	60(21,8)
Среднее TTR, % (M ± SD)	74,5 ± 8,82
Больные, имевшие среднее TTR <50%, n (%)	3 (1,1%)
Больные, имевшие среднее TTR 50—60%, n (%)	12 (4,4%)
Больные, имевшие среднее TTR 60—70, n (%)	91 (33,1%)
Больные, имевшие среднее TTR 70—80%, n (%)	79 (28,7%)
Больные, имевшие среднее TTR 80—90%, n (%)	61 (22,2%)
Больные, имевшие среднее TTR ≥ 90%, n (%)	29 (10,5%)
<p>ФП — фибрилляция предсердий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аортокоронарное шунтирование, TTR Time in Therapeutical Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне.</p>	

тривали балльной градации по степени выраженности когнитивных нарушений.

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ Statistica 10. Для оценки достоверности межгрупповых различий были использованы непараметрический критерий Манна — Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ^2 -квадрат. Для определения прогностической значимости показателей использовались процедура пошагового дискриминантного анализа и расчет относительного риска развития данного осложнения. Использовались общепринятые критерии достоверности различий.

Клиническая характеристика больных.

В исследование было включено 275 больных (154 мужчины и 121 женщина) в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст составил $64,6 \pm 8,8$ года). В подавляющем большинстве случаев отмечалась постоянная форма ФП. Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*.

Средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составила $3,2 \pm 1,76$. Практически половина пациентов (45,5%) относились к категории высокого риска инсульта (4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc). Среди 42 пациентов, относящихся к категории низкого риска (0—1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc), 14 пациентов не имели дополнительных факторов риска инсульта, и назначение варфарина у них было обусловлено выявлением тромбоза в ушке левого предсердия по результатам чреспищеводной ЭхоКГ.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (у 80,7%). Практически каждый третий пациент имел ИБС, 14,9% перенесли операцию реваскуляризации миокарда (в большинстве случаев — эндоваскуляр-

ные вмешательства), в связи с чем каждый пятый получал сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами. У каждого четвертого больного были признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) и СД. Нарушение функции почек со снижением уровня СКФ < 60 мл/мин исходно отмечалось у 9,8% пациентов.

Среднее значение TTR, отражающее адекватность антикоагулянтной терапии, было $74,5 \pm 8,82$, при этом в требуемом целевом диапазоне находилось 61,5% больных. У пациентов среднее значение TTR было ниже 70%. Большинство составляли пациенты, уровень антикоагуляции у которых укладывался в диапазон TTR 60—70%. У 5,5% пациентов средние значения TTR были $< 60\%$ (*табл. 1*).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За все время наблюдения у 29 пациентов было зарегистрировано 37 НМК: у 13 пациентов — фатальные (из них у 6 пациентов развитие фатального предшествовало развитию нефатального инсульта), у 24 — нефатальные ишемические события (инсульты и ТИА). Системных нецеребральных тромбоэмболических осложнений за все время наблюдения отмечено не было. Таким образом, частота всех НМК в пересчете на 100/пациенто-лет составила 2,59, а частота фатальных ИИ — 0,91 на 100/пациенто-лет (*рис. 2*).

За 10 лет наблюдения у больных низкого риска не было отмечено тромбоэмболических осложнений.

При анализе частоты ИИ и ТИА была выявлена прямая зависимость развития неблагоприятных событий от тяжести по шкале CHA₂DS₂-VASc (*рис. 2*).

Частота всех НМК за 10 лет терапии варфарином у больных умеренного риска составила 1,91 на 100/пациенто-лет.

РИСУНОК 2. Частота ишемических инсультов на фоне терапии варфарином у больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от балла по шкале CHA₂DS₂-VASc

* $p = 0,0113$ между частотой всех НМК в группе CHA₂DS₂-VASc ≥ 4,0 ($n = 124$) и частотой всех НМК в группе CHA₂DS₂-VASc 0-3 ($n = 151$).

** $p = 0,0223$ между частотой фатальных инсультов в группе CHA₂DS₂-VASc ≥ 4,0 ($n = 124$) и частотой фатальных инсультов в группе CHA₂DS₂-VASc 0-3 ($n = 151$).

ИИ — ишемический инсульт,
ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Наибольшее число всех НМК было отмечено у больных высокого риска, имевших 4 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. В этой группе пациентов частота всех неблагоприятных событий составила 4,84 против 1,91 на 100/пациенто-лет у больных умеренного риска (с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc = 2—3). В наибольшей степени данная закономерность отмечалась при отдельной оценке фатальных инсультов — их частота в группе пациентов высокого риска ставила 1,97 на 100/пациенто-лет, что было в 4 раза выше, чем в подгруппе больных умеренного риска.

Среди НМК, произошедших на протяжении периода терапии варфарином, преобладали нефатальные события над фатальными в соотношении 2:1. Данная тенденция оказалась воспроизводима и при отдельной оценке событий, произошедших у пациентов без инсульта в анамнезе, и у больных, перенесших НМК к моменту включения в исследование.

Однако «вклад» больных с ИИ в анамнезе в общее число развившихся НМК на фоне терапии был достоверно выше. Среди пациентов,

перенесших НМК до назначения варфарина, у 28,6% развились НМК, тогда как среди пациентов без ИИ в анамнезе таких было в 4 раза меньше ($p = 0,0001$). Диаграмма представлена на рисунке 3.

РИСУНОК 3. Влияние 10-летней терапии варфарином на частоту нарушений мозгового кровообращения у больных, перенесших инсульт и без инсульта в анамнезе

ИИ — ишемический инсульт,
НМК — нарушение мозгового кровообращения

При однофакторном анализе было выявлено, что больные, перенесшие ИИ и пережившие период наблюдения без НМК, не отличались по полу и возрасту, а также по частоте основных факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний (табл. 2). Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc в подгруппе больных, перенесших ИИ на фоне терапии, был достоверно выше и составил $4,45 \pm 1,42$ против $3,13 \pm 1,72$ среди пациентов, переживших период наблю-

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика больных, перенесших нарушения мозгового кровообращения на протяжении терапии варфарином и переживших период наблюдения без неблагоприятных событий

Показатель	Больные, пережившие ИИ или ТИА на фоне терапии варфарином, n = 29	Больные, не имевшие ИИ или ТИА на фоне терапии варфарином, n = 246	p
Возраст, лет (M ± SD)	66,5 ± 6,38	64,4 ± 7,52	0,878
Возраст ≥ 75 лет (%)	14,0	11,7	0,272
Мужчины/женщины (%)	42,9/57,1	53,1/44,9	0,662
Артериальная гипертензия (%)	96,4	80,2	0,887
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время) (%)	20,7	35,8	0,140
Хроническая сердечная недостаточность (%)	21,4	25,9	0,372
Сахарный диабет (%)	25	27,9	0,337
Ишемический инсульт в анамнезе (%)	46,4	12,9	0,0001
Средний балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (M ± SD)	4,45 ± 1,42	3,13 ± 1,72	0,0371
балл по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4 (%)	67,9	39,5	0,0097
Снижение когнитивных функций, выявленное по методике «Мини-Ког» (%)	62,1	20,3	0,0001
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) мл/мин/1,73 м ² (%)	75,8 ± 25,4	92,8 ± 23,4	0,039
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м ² (%)	20,7 (6)	8,5 (21)	0,0489
Потребность в коррекции гипотензивной терапии более чем 1 раз в год (%)	24,1	11,8	0,072
Недостижение целевых значений гликемии у больных с СД (%)	20,6	6,5	0,0182
Среднее значение TTR	68,4 ± 10,9	75,7 ± 8,6	0,067
Среднее значение TTR < 70%	65,5	35,4	0,037

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — ишемический инсульт, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне.

дения без осложнений. Процент больных, относящихся к категории очень высокого риска (≥ 4 балла по шкале CHA₂DS₂-VAsC), также в этой подгруппе больных был достоверно выше — 67,9% против 39,5%.

По результатам однофакторного анализа параметрами, связанными с развитием НМК на фоне терапии варфарином, были ИИ в анамнезе и исходное снижение когнитивных функций. Также отмечалась достоверная связь развития НМК с недостижением целевых значений гликемии у больных с СД. Негативным значением в отношении развития инсульта и ТИА обладало снижение почечной функции. У больных, перенесших НМК за время терапии варфарином, были достоверно более низкие исходные значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), также в этой группе больных было больше пациентов, значение СКФ у которых было < 60 мл/мин/1,73 м².

При оценке уровня антикоагуляции было выявлено, что у больных, перенесших НМК, отмечались более низкие значения TTR — $68,4 \pm 10,9$ против $75,7 \pm 9,6$. При детальной оценке было выявлено, что среди этих больных среднее значение TTR $< 70\%$ отмечалось у 65,5% больных, что было достоверно больше, чем в группе больных, переживших период наблюдения без осложнений.

С учетом высокой значимости достижения целевых значений МНО при терапии варфарином нами был проведен анализ дожития пациентов без развития НМК в зависимости от уровня TTR, с расчетом относительного риска развития данного осложнения. В статистическую процедуру расчета были включены все НМК — как фатальные, так и нефатальные, включая ТИА.

Среди пациентов, имевших средние значения TTR $\geq 70\%$, без ишемических НМК в течение 10 лет прожили 86,5% больных. Недостижение адекватного уровня антикоагуляции

РИСУНОК 4. Дожитие без нарушений мозгового кровообращения в течение 10 лет терапии варфарином в зависимости от нахождения МНО в пределах целевого диапазона

РИСУНОК 5. Дожитие без НМК в течение 10 лет терапии варфарином в зависимости от нахождения МНО в пределах целевого диапазона у пациентов разного риска (по шкале CHA₂DS₂-VAsC)

Для удобства восприятия указаны не все цензурированные значения

привело к тому, что процент больных, проживших 10 лет без развития НМК, был ниже в 2 раза и составил 43,2%. Было выявлено, что среднее значение TTR $< 70\%$ достоверно повы-

шало риск развития ишемических НМК в 2,77 раза (рис. 4).

Нами также был проведен отдельный анализ кривых дожития без НМК у больных высокого риска (балл по шкале CHA₂DS₂-VAsC $\geq$ 4,0) по сравнению с больными низкого — умеренного риска. Увеличение риска инсульта на фоне нецелевых значений антикоагуляции сохраняло свою значимость и при отдельной оценке больных различной степени риска (рис. 5). Так, среди больных умеренного риска, имевших средние значения TTR < 70%, 10 лет без НМК прожили 56,9% больных. Наихудший прогноз при недостижении адекватного уровня антикоагуляции демонстрировали больные высокого риска — среди них дожитие без НМК за 10 лет составило 38,2%.

Но с практической точки зрения наиболее важен тот факт, что достижение целевых значений МНО в группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (имевших $\geq$ 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VAsC) способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов.

С целью поиска предикторов развития всех НМК (фатального и нефатального инсульта и ТИА) у больных на фоне длительной терапии варфарином был проведен пошаговый дискриминантный анализ. Показатели, значение р для которых по результатам однофакторно-

го анализа составило <0,2, были включены в процедуру пошагового дискриминантного анализа. Ими оказались следующие параметры: ИИ в анамнезе, исходное снижение когнитивных функций, недостижение целевых значений гликемии у больных с СД, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VAsC $\geq$ 4, среднее значение TTR < 70%, потребность в коррекции гипотензивной терапии более чем 1 раз в год и величина СКФ (СКД-EPI) < 60 мл/мин/1,73 м².

Предикторами развития ИИ и ТИА у больных, получающих терапию варфарином, по результатам пошагового дискриминантного анализа выступили снижение когнитивных функций, ИИ в анамнезе и средние значения TTR < 70% (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех типов ИИ кардиоэмболический связан с наиболее плохим прогнозом, что обусловлено высокой частотой инвалидизации и смерти [1—4]. ФП — основная причина развития кардиоэмболических ИИ. С учетом прямой зависимости возникновения ФП от возраста пациентов проблема предотвращения кардиоэмболического инсульта у больных с ФП представляет собой не только актуальную медицинскую, но и социальную задачу. Препаратами, назначаемыми с целью первичной и вто-

ТАБЛИЦА 3. Предикторы развития нарушений мозгового кровообращения (фатального и нефатального ишемического инсульта и ТИА) у больных, длительно принимающих варфарин

Дискриминантный анализ		
Признак	F-remove	p-level
Исходное снижение когнитивных функций, выявленное по методике «Мини-Ког»	7,35	0,0073
Ишемический инсульт в анамнезе	5,6	0,013
Среднее значение TTR на фоне терапии варфарином < 70%	3,94	0,034

ричной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, являются антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты [1–3]. Во многих клинических ситуациях варфарин по-прежнему является основным препаратом для рутинной клинической практики. Так, по результатам обсервационных исследований он назначался от трети до половины всех больных с впервые выявленной ФП [5–7].

Наше исследование было начато в то время, когда антагонисты витамина К не имели альтернативы в качестве препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений. При этом больные нашего исследования не являются искусственно отобранной когортой, а представляют собой традиционных пациентов врача-кардиолога. При сравнении с данными других исследований и регистров, посвященных рутинной практике [6–10], пациенты нашей выборки моложе, но в большинстве своем тяжелее. Их средний возраст составил 64,6 года, число пациентов старше 75 лет — лишь 12%, но при этом средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VAsC составила $3,2 \pm 1,76$. Практически половина пациентов (45,5%) относилась к категории высокого риска инсульта, имея ≥ 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VAsC. Данная клиническая картина может быть обусловлена длительным анамнезом плохо контролируемой артериальной гипертензии и ранним началом ИБС. Большинство пациентов перед включением в исследование не получали никакой антитромботической терапии, в т. ч. и аспирин.

Клиническая характеристика больных, а также длительный период наблюдения позволяют предположить более высокую частоту развития ИИ, чем в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В нашем исследовании частота всех НМК в пересчете на 100/пациенто-лет составила 2,59, что выше, чем среди пациентов, принимавших варфарин

в рамках РКИ [11–13]. Среди возможных причин, объясняющих данный факт, может быть как высокая частота распространенности факторов риска, так и фиксирование всех ИИ на протяжении наблюдения. С учетом среднего возраста больных ФП, а также частоты сопутствующих заболеваний, следует отметить, что тромбоэмболия не всегда является причиной инсульта у данной категории больных. У пациента с ФП, имеющего атеросклеротическое поражение аорты, брахицефальных артерий, существует вероятность развития атеротромботического инсульта. По данным исследования SPAF, 24% перенесенных инсультов были классифицированы как некардиоэмболические [14]. В нашем исследовании 47,6% больных имели атеросклероз различных бассейнов, что не позволяет во всех случаях твердо установить механизм НМК. В связи с этим все НМК (в т. ч. и, вероятно, некардиоэмболического происхождения) считались конечными точками.

Несмотря на меньшую частоту инсультов в группе варфарина, продемонстрированную в клинических исследованиях [11–13], когортные исследования и регистры, выполненные в реальной клинической практике, демонстрируют схожую с нашими данными частоту событий при длительном наблюдении [8, 10, 15–17]. Так, в исследовании [16], включавшем пациентов с ФП, подвергнутых плановым чрескожным коронарным вмешательствам, частота ИИ составила 2,6% в год, что согласуется с нашими данными.

Среди НМК, произошедших на в период терапии варфарином, преобладали нефатальные события. Действительно, ИИ на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, характеризуются меньшей тяжестью и лучшим прогнозом [10, 17–18], что позволяет говорить о том, что варфарин способен не только снизить частоту развития инсульта, но и уменьшить тяжесть его проявлений.

Важным с практической точки зрения представляется тот факт, что влияние терапии варфарином на тяжесть происходящих НМК оказалось воспроизводимым и при отдельной оценке больных с инсультом в анамнезе, что говорит об эффективности терапии и у такой тяжелой категории больных. Однако при отдельной оценке данной группы пациентов было выявлено, что повторные НМК у этой категории за 10 лет наблюдения были отмечены у 28,6%. Перенесенный инсульт в анамнезе является независимым фактором риска повторных НМК [1–3, 19]. Так, по данным работ, посвященных краткосрочному прогнозу больных с ФП, перенесших острый инсульт, выявлено, что частота повторных инсультов достигает 7,6–10% в течение 90 дней [6, 20–21]. Среди наших 49 пациентов, перенесших инсульты до момента включения в исследование, у 20 (40,8%) инсульт произошел в течение последнего года, что делает этих пациентов наиболее уязвимыми в отношении повторных мозговых катастроф.

При анализе частоты ИИ и ТИА была выявлена прямая зависимость развития неблагоприятных событий от тяжести по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Больные высокого риска, имеющие ≥ 4 баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, имели наихудший прогноз по сравнению с другими больными, что согласуется с данными исследований [6, 8, 16, 22]. Ранее нами было показано [23], что количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\geq 3$ у больных с ФП явилось предиктором развития комбинированной конечной точки (ИИ/ТИА, сердечно-сосудистая смерть, острый коронарный синдром). В работе [16] на основании детального анализа было определено, что наиболее плохим прогнозом обладают больные, имеющие по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 5$ баллов.

Факторами, связанными с развитием НМК на фоне терапии варфарином, по результатам

однофакторного анализа оказались исходное снижение СКФ и отсутствие достижения целевых значений гликемии у больных с СД. Связь СД с развитием сердечно-сосудистых осложнений известна давно [24, 25]. СД является фактом риска как кардиоэмболического инсульта, что нашло отражение в шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, так и атеротромботического инсульта, что обусловлено влиянием СД на развитие и прогрессирование атеросклероза. Снижение функции почек у больных с ФП в большинстве своем обусловлено вторичными изменениями в результате длительно существующих артериальной гипертензии и СД [26, 27]. Рядом крупных исследований выявлена обратная связь между снижением СКФ и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [26–30]. На основании высокой негативной предсказательной значимости нарушения функции почек в отношении инсульта и системных эмболий у больных с ФП была предложена модификация шкалы CHA_2DS_2 с учетом хронической болезни почек [31].

Наряду с ИИ в анамнезе предикторами развития всех ишемических НМК у больных, получающих терапию варфарином, в нашем исследовании показали себя исходное снижение когнитивных функций и среднее значение $\text{TTR} < 70\%$.

Важным наблюдением оказалось выявленная связь развития ишемических НМК у больных, получающих терапию варфарином, с нарушением когнитивных функций. Ряд исследований говорит о том, что сама по себе ФП связана с когнитивными нарушениями [32–35]. Среди возможных причин можно назвать гипоперфузию головного мозга в результате неритмичных сокращений сердца, последствия перенесенных инсультов (в т. ч. «немых»), а также возникновение микрогеморрагий на фоне приема антикоагулянтов. При этом надо принимать во внимание и сопутствующую

сердечно-сосудистую патологию у больных с ФП: артериальную гипертонию, атеросклероз аорты и брахиоцефальных артерий, СД [36]. Вклад данных факторов как причины когнитивных нарушений у больных с ФП подтверждается прямой зависимостью деменции от количества баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [34, 35].

Практически важно, что снижение когнитивных функций отражается на приверженности больных терапии, в т. ч. из-за объективного снижения памяти при желании соблюдения врачебных рекомендаций, что подтверждается результатами исследований [37–38], показавших связь снижения когнитивных функций с более низкими значениями TTR.

В последнее время повысились требования к адекватности антикоагуляции, создаваемой варфарином — показатель TTR, отражающий долю (%) измерений МНО, попавших в терапевтический диапазон, должен составлять не менее 70%. К сожалению, даже при отработанной системе патронажа достичь целевых значений удастся не всегда, т. к. стабильность значений МНО зависит от многих объективных и субъективных факторов [10, 17, 30, 39–42]. В крупных РКИ, посвященных изучению прямых пероральных антикоагулянтов [11–13], в группах больных, принимающих варфарин, среднее значение TTR составляло 58–67%. Наблюдение больных, получающих антагонисты витамина К в условиях коагуляционных клиник, показывает лучшие результаты. Так, по результатам 20-летнего наблюдения Palaretti et al. [43], среднее TTR в пределах целевого было у 66% наблюдаемых больных, при этом у 21% больных TTR было ниже целевого диапазона. Подобные данные получены и в наших наблюдениях.

В последних рекомендациях по лечению больных с ФП [1, 2] экспертами предложено использовать индекс SAMeT₂R₂ для прогнози-

рования возможности удержания МНО в терапевтическом диапазоне [44]. В случае расчетной высокой вероятности возникновения сложностей с подбором МНО предложено сразу назначить больному прямые пероральные антикоагулянты. Они также являются альтернативой антагонистам витамина К (кроме пациентов с пороком митрального клапана ревматической природы и больных с механическими протезами клапанов сердца) в случае невозможности поддерживать МНО в пределах целевого диапазона. Однако по ряду причин, в т. ч. и социального порядка, эта группа препаратов не может использоваться повсеместно.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что среди пациентов, имевших средние значения TTR ≥ 70%, без ишемических НМК в течение 10 лет прожили 86,5% больных. Отдельный анализ показал возможность достижения требуемых параметров эффективности терапии варфарином и у тяжелых больных. В группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (имевших ≥ 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) достижение TTR ≥ 70% способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без инсульта прожили 70,7% пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ФП, получающих терапию варфарином в течение 10 лет, частота всех НМК составила 2,59 на 100/пациенто-лет, при этом частота ИИ составила 2,17, частота ТИА — 0,41 на 100/пациенто-лет.
2. Среди НМК, произошедших на протяжении терапии варфарином, преобладали нефатальные события над фатальными в соотношении 2:1. Частота фатальных ИИ за 10 лет наблюдения составила 0,91 на 100/пациенто-лет.

Варфарин 2,5 мг

- Калькулятор CHA2DS2-VASc on-line
- Калькулятор HAS-BLED on-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина on-line
- Вопросы – ответы специалиста
- Рекомендации по ведению пациентов, принимающих Варфарин
- Анонсы анти тромботических школ компании «Такеда»

Беременное применение: ВАРФАРИН НАСМЕД. Инструкции. Лекарственная форма: таблетки, 2,5 мг. Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов; острый и рецидивирующий венозный тромбоз, эмболия легочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика транскатетерными клапанами и протезами с фибриллированной поверхностью, вживленным сердечным клапаном или с протезированным клапаном сердца; лечение и профилактика припадков ишемического типа и инсульта, профилактика послородиневых тромбозов. **Способ применения и дозы:** Варфарин назначают 1 раз в сутки ежедневно в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению. **Противопоказания:** установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровоизлияние, беременность, тяжелые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит С₂ и S₂, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечения, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, выраженным расширением вен шейки матки, анамнезом болезни, гемблием при приеме пищи, тяжелой болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжелой почечной, легочной недостаточностью, неконтролируемым гипертонией, геморрагическим синдромом, внутримышечные кровотечения. **Наиболее частые побочные эффекты:** очень часто: кровоточивость; часто: гиперчувствительность, повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения; редко: тахикардия, диарея. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** Также указаны: лейкопения, гипертермия, дисбаланс гормонов щитовидной железы, анемия; с сопутствующим варфарином лечены могут усиливаться действия варфарина. При гипотензивном эффекте варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может привести как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае выраженной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторинговое наблюдение МНО. Не следует применять варфарин пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции в связи с наличием в составе препарата лактозы. Лечение варфарина пожилых людей должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. степень факторов взаимодействия и лечебный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина. **Полная информация по лекарству (в формате PDF) доступна по адресу: [www.nasmed.ru](#)**.

Басибаране Николче: рег. уд. № П 0013-000/06. Дата выпуска рекламного листа: 2017

3. Среди пациентов, имевших средние значения $TTR \geq 70\%$, без ишемических НМК в течение 10 лет прожили 86,5% больных.

4. Значение $TTR < 70\%$ повышало относительный риск развития ишемических НМК в 2,77 раза (95% ДИ 1,367–5,633) по сравнению с больными со средним значением $TTR \geq 70\%$.

5. Достижение целевых значений МНО в группе пациентов высокого тромбоэмболического риска (имевших ≥ 4 баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc) способствовало тому, что за 10 лет наблюдения без НМК прожили 70,7% пациентов.

6. Предикторами развития ИИ у больных, получающих терапию варфарином, по результатам пошагового дискриминантного анализа выступили исходное снижение когнитивных функций, инсульт в анамнезе и значения $TTR < 70\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что ФП — основная причина развития кардиоэмболических инсультов, сопряженных с развитием большого неврологического дефицита, часто являющегося фатальным. Варфарин продолжает оставаться основным антикоагулянтом для рутинной клинической практики. Однако сложности с поддержанием целевых значений МНО являются основной причиной неэффективности терапии.

Результаты нашего исследования демонстрируют возможность достижения целевого уровня антикоагуляции у больных с ФП, что позволяет терапии быть эффективной в том числе и у больных высокого тромбоэмболического риска.

ИСТОЧНИКИ

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012.
2. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210> eh w210 First published online: 27 August 2016.
3. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e637S–68S. doi: 10.1378/chest.11-2306. pmid:22315274.
4. Feinberg WM, Seeger JF. Epidemiological features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 1990, 150: 2340–44.
5. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 116: 777–1002.
6. Arihiro S, Todo K, Koga M et al. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke*, 2016 Jul, 11(5): 565–74. doi: 10.1177/1747493016632239. Epub 2016 Feb 29.
7. Ba_aran E, Dogan V, Biteker M et al. Guideline-adherent therapy for stroke prevention in atrial fibrillation in different health care settings: Results from RAMSES study. *Eur J Intern Med*, 2017 May, 40: 50–55. doi: 10.1016/j.ejim.2017.02.011. Epub 2017 Feb 24.
8. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G et al. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol*, 2012 Dec 15, 110(12): 1799–802. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.014. Epub 2012 Sep 18.
9. Wright CB, Dong C et al. Subclinical Cerebrovascular Disease Increases the Risk of Incident Stroke and Mortality: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*, 2017 Aug 28, 6(9). pii: e004069. doi: 10.1161/JAHA.116.004069.
10. Schwammenthal Y, Bornstein N et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibril-

- lation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey. *Am J Cardiol*, 2010 Feb 1, 105(3): 411-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.09.050. Epub 2009 Dec 22.
11. 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.
12. Manesh RP, Mahaffey KW, Jyotsna Garg et al. and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
13. Goto S, Zhu J, Liu L et al. ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J*, 2014 Sep, 168(3): 303-9. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.005.
14. Hart RG, Pearce LA, McBride R et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke*, 1999 Jun, 30(6): 1223-1229.
15. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25: 1236-1244.
16. 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: 1500-1510.
17. Irie F, Kamouchi M, Hata J et al. FSR Investigators. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the FUKUOKA stroke registry. *Stroke*, 2015 Feb, 46(2): 471-476. doi: 10.1161/STROKE.AHA.114.006739. Epub 2014 Dec 30.
18. Hylek EM, Go A S, Chang Y et al. Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349: 1019-1026.
19. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13): 1449-1457.
20. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B et al. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol*, 2015 Jul, 22(7): 1048-1055. doi: 10.1111/ene.12577. Epub 2014 Oct 16.
21. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N et al. Early Recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: The RAF Study. *Stroke*, 2015 Aug, 46(8): 2175-2182. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.008891. Epub 2015 Jun 30.
22. Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 2013 May, 44(5): 1329-1336. doi: 10.1161/STROKEA.HA.113.000883. Epub 2013 Mar 12.
23. Михеева Ю.А. Пятилетнее проспективное наблюдение за больными с мерцательной аритмией, получающими терапию антагонистами витамина К. Полиморфизм генов *CYP2C9*, *VKORC 1* и безопасность терапии варфарином. Авт. канд.мед. наук. М., 2008.
24. Ryden L, Standl E, Bartnic M et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J*, 2007, 28(1): 88-136.
25. Morris NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabeto*, 2001, 44(Suppl. 2): 14-21.
26. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635-7011.
27. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical

- Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*, 2013, 158(11): 825-830. pmid: 23732715.
28. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants. *Am Heart J*, 2017, 184: 150-155.
29. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1339-1348.
30. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012, 367: 625-635.
31. Bautista J, Bella A, Chaudhari A. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure. *Clin Kidney J*, 2015 Apr, 8(2): 226-231.
32. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc*, 2017 Jul 24, 6(7): pii: e006014. doi: 10.1161/JAHA.117.006014.
33. Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation—a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*, 2015 Nov 15, 199: 25-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170. Epub 2015 Jul 6.
34. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J*, 2007 Aug, 28(16): 1962-1967. Epub 2007 Apr 25.
35. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart*, 2013 Apr, 99(8): 542-547. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303182. Epub, 2013 Jan 12.
36. Eggermont LH, de Boer K, Muller M et al. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart*, 2012 Sep, 98(18): 1334-1340. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301682. Epub 2012 Jun 11.
37. Gorzelak-Pabi _ P, Zyzak S, Krewko _ , Broncel M. Assessment of the mean time in the therapeutic INR range and the SAME-TT2R2 score in patients with atrial fibrillation and cognitive impairment. *Pol Arch Med Wewn*, 2016 Aug 9, 126(7-8): 494-501. doi: 10.20452/pamw.3475. Epub 2016 Aug 9.
38. Jacobs V, Woller SC, Stevens S et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*, 2014 Dec, 11(12): 2206-2213. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013. Epub 2014 Aug 9.
39. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *G Ital Cardiol*, 1997, 27(3): 231-243.
40. Панченко Е., Кропачева Е. Факторы, определяющие безопасность терапии антагонистами витамина К. *Врач*, 2006, 3: 53-58.
41. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Безопасность длительной терапии варфарином: алгоритмы лечения и факторы, определяющие стабильность антикоагуляции. *Клиницист*, 2007, 4: 48-55.
42. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2007, 29, 115(21): 2689-2696.
43. Palareti G, Antonucci E, Migliaccio L et al. Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med*, 2017 May 13. doi: 10.1007/s11739-017-1678-9. [Epub ahead of print].
44. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*, 2013 Nov, 144(5): 1555-1563. doi: 10.1378/chest.13-0054.