

Оценка индивидуального риска пищевых взаимодействий на фоне приема варфарина

Ю.П. Скирденко, Н.А. Николаев

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Резюме

Цель. Разработать вопросник оценки индивидуального риска пищевых взаимодействий пациента, принимающего варфарин.

Материалы и методы. На основании анализа 159 литературных источников сформирован тестовый вариант вопросника. В пилотной части исследования для оценки кратности и объема употребления продуктов приняли участие 196 респондентов. Для первичной оценки границы риска рациона регистрировали осложнения терапии варфарином не ранее чем через 24 нед.

Результаты. В итоговый вариант вопросника включили 25 продуктов, наиболее часто употребляемых и наиболее значимых в отношении риска алиментарных взаимодействий. Вопросник содержит 2 группы продуктов: повышающие и понижающие активность варфарина. Частоту и объем употребления каждого продукта из перечня, включенного в вопросник, переводят в баллы, которые вычисляют как произведение весов, где $\min = 0$, а $\max = 12$. Отдельно рассчитывают сумму баллов в группах продуктов, способных повышать либо понижать активность варфарина, а также общий балл риска. Среднее количество баллов по употреблению продуктов, влияющих на активность варфарина у больных с ФП с осложнениями терапии, составило $75,78 \pm 31,97$. Расчет конструктивной валидности вопросника (α Кронбаха 0,864) показал хороший уровень для конфирматорных целей.

Заключение. Разработан специализированный вопросник оценки значимости пищевых предпочтений для обеспечения безопасности и эффективности терапии варфарином. Приоритетной задачей дальнейших исследований является верификация границ риска алиментарных взаимодействий варфарина, однако уже сейчас данный вопросник может использоваться для мониторинга употребления продуктов, влияющих на его активность. Авторами предложено использовать вопросник в качестве инструмента выявления и мониторинга факторов, влияющих на принятие решений о назначении варфарина пациентам с недостаточной приверженностью модификации образа жизни.

Ключевые слова: варфарин, алиментарные взаимодействия, вопросник, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Оценка индивидуального риска пищевых взаимодействий на фоне приема варфарина. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 187–192. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200611

Assessment of individual risk of food interactions while taking warfarin

Yu.P. Skirdenko, N.A. Nikolaev

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Aim. To develop a questionnaire to assess the individual risk of food interactions in a patient taking warfarin.

Materials and methods. Based on the review of 159 literature sources, a test version of the questionnaire was formed. 196 respondents took part in the pilot part of the study to assess the multiplicity and volume of food consumption. For the initial assessment of the risk limit of the diet, complications of warfarin therapy were registered no earlier than 24 weeks later.

Results. The final version of the questionnaire included 25 products that are most frequently consumed and significant in relation to the risk of alimentary interactions. The questionnaire contains 2 groups of products: increasing and decreasing the activity of warfarin. The volume and frequency of use of each product is evaluated in points that are calculated as the simple product of weights of frequency and volume, with a minimum value of 0 and maximum of 12. The number of points for each product is calculated separately. The points obtained are summed for a group of products that increase the activity of warfarin, and for a group of products that reduce it, and the overall risk score is calculated. The average number of points for the use of products that affect the activity of warfarin in patients with AF with complications of therapy was 75.78 ± 31.97 b. The calculation of the design validity of the questionnaire (Cronbach's $\alpha=0.864$) showed a good level for confirmation purposes.

Conclusion. A specialized questionnaire was developed, implemented as a computer program, to assess the significance of food preferences in ensuring the safety and effectiveness of warfarin therapy. Further research is required to determine the risk limit of alimentary interactions of warfarin, but now this questionnaire can be used to monitor the uniformity of consumption of products that affect its activity. The authors suggested using a questionnaire for assessing the risk of food interactions as one of the factors influencing the decision to prescribe warfarin to patients with insufficient adherence to lifestyle modification.

Keywords: warfarin, alimentary interactions, questionnaire, atrial fibrillation

For citation: Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Assessment of individual risk of food interactions while taking warfarin. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 187–192. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200611

БАД – биологически активная добавка
ТЭО – тромбозмобилические осложнения
ФП – фибрилляция предсердий

Введение

Варфарин, на протяжении многих десятилетий являясь «золотым стандартом» профилактики тромбозомболических осложнений (ТЭО) при фибрилляции предсердий (ФП), в последние годы перестал быть незаменимым и уступил позиции в клинических рекомендациях ведущих кардиологических обществ прямым оральным антикоагулянтам [1–4]. Однако, как показывают данные российской реальной клинической практики, именно варфарин является наиболее назначаемым антикоагулянтом для профилактики ТЭО при ФП [5–7]. Сейчас принимаются эффективные локальные решения, касающиеся курации таких больных: создаются антикоагулянтные кабинеты [8], системы мониторинга международного нормализованного отношения [9], обучающие программы для больных с ФП [10, 11], однако в масштабах страны проблему сопровождения больных, получающих антикоагулянты, нельзя назвать решенной.

Многочисленные сообщения о лекарственных взаимодействиях варфарина явились базой для осознания важности и разработки способов оценки их риска (например, мобильные приложения, онлайн-ресурсы и т.д.) [12–14], тогда как не менее важные пищевые взаимодействия варфарина описаны в литературе очень скупо. Вопросу алиментарных рисков терапии варфарином в настоящее время уделяется недостаточно внимания, что объясняется прежде всего трудностью их выявления, мониторинга и управления в условиях реальной клинической практики.

В связи с тем, что механизм действия варфарина связан с антагонизмом филлохинону (витамину К), его активность значимо меняется при изменении содержания последнего в пище. По большей части филлохинон представлен фитоменадином (витамин К₁), поступающим в организм из источников растительного происхождения, и менахиномом (витамин К₂), синтезируемым кишечной микробиотой либо поступающим с продуктами животного происхождения [15]. Употребление филлохинона в больших количествах с пищей способно существенно нивелировать антикоагулянтное действие варфарина, тогда как сниженное его поступление, напротив, усиливает антикоагулянтный эффект вещества [16, 17]. У пациентов, принимающих варфарин, колебание содержания филлохинона в суточном рационе приведет к колебаниям международного нормализованного отношения. S. Voorth и соавт. показали, что для обеспечения стабильной гипокоагуляции на фоне приема непрямых антикоагулянтов необходимо стабильное ежедневное поступление филлохинона с пищей, что может быть обеспечено прежде всего стереотипностью питания [18].

Входящие в рацион питания продукты способны оказывать влияние на антикоагулянтный эффект варфарина как через увеличение или уменьшение содержания филлохинона, так и через общие с варфарином пути метаболизма. Общность метаболизма варфарина и ряда лекарственных растений, биологически активных добавок к пище (БАД), прием которых крайне популярен среди населения, в настоящее время достаточно хорошо изучена. Варфарин метаболизируется при участии изоферментов системы цитох-

рома P450 (2C9, 2C19, 2C8, 3A4, 1A2), из которых наиболее значимым является цитохром 2C9. Известно, что продукты, подавляющие активность цитохромов (этанол, клюква и т.д.), повышают активность варфарина за счет увеличения времени его полувыведения, а продукты, повышающие активность цитохрома 2C9 (*Hypericum perforatum* и др.), напротив, снижают антикоагулянтный эффект варфарина за счет ускорения его метаболизма [19–21].

Алиментарные влияния на терапию варфарином могут дополнительно усиливаться за счет содержания фитокумаринов (*Medicago sativa*, *Pimpinella anisum*, *Arnica montana*, *Trigonella caerulea* и др.) или наличия у ряда растений собственной антитромботической активности (*Matricaria magna*, *Glycyrrhiza glabra*, *Allium sativum*, *Ginkgo biloba* и др.) [22, 23].

Влияние различных продуктов питания, ряда БАД, лекарственных и пищевых растений на фармакокинетические и фармакодинамические свойства варфарина, а также непосредственно на выраженность его антикоагулянтного эффекта достаточно широко изучено [22]. Однако исследований, рассматривающих вопросы комплексного влияния пищевого поведения пациента (включая особенности формирования рациона питания) на развитие осложнений терапии варфарином (как геморрагических, так и тромбозомболических), до настоящего времени крайне мало. При этом доказанные и подтвержденные многочисленными фактами сведения о значительном количестве его алиментарных взаимодействий фактически не используются для оценки потенциальных рисков, связанных с применением варфарина.

Следует признать, что проблема влияния продуктов питания на степень антикоагуляции при приеме варфарина очень актуальна. В условиях рутинной врачебной практики все еще крайне трудно достоверно оценивать риски и прогнозировать последствия алиментарных взаимодействий варфарина в конкретных условиях у конкретного пациента. Как правило, предполагая риск таких взаимодействий, врач дает пациенту рекомендации о необходимости соблюдения диеты, но в настоящее время оценить степень их выполнения в клинической практике почти невозможно, во многом в связи с отсутствием комфортного для ежедневного использования инструмента, позволяющего выявить пищевые предпочтения пациента, опасные при использовании варфарина. В качестве возможного решения этой проблемы может выступать создание и рутинное применение вопросников пищевых предпочтений.

Цель исследования – разработка вопросника оценки индивидуального риска пищевых взаимодействий пациента, принимающего варфарин.

Материалы и методы

Для разработки вопросника проведен литературный поиск источников в базах цитирования РИНЦ, Web of Science, Scopus; временная глубина поиска не ограничивалась. Отобрано 159 статей, описывающих алиментарные факторы риска приема варфарина. Пищевые продукты, отнесенные,

Сведения об авторах:

Николаев Николай Анатольевич – д.м.н., доц., проф. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-3758-4930

Контактная информация:

Скирденко Юлия Петровна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии. Тел.: +7(913)674-83-84; e-mail: julija-loseval@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6225-2444

на основе анализа литературных данных, к группе риска алиментарных взаимодействий с варфарином (62 позиции), составили тестовую часть вопросника. В рабочем варианте анкеты вопросника выделено 5 групп пищевых продуктов (3 группы, повышающие активность варфарина: 12 продуктов, 5 пряностей, 12 лекарственных растений и БАД – и 2 группы, снижающие ее: 28 продуктов питания, 5 лекарственных растений и БАД).

В пилотную часть исследования для оценки кратности и объема употребления продуктов включены 196 респондентов: 88 (44,9%) мужчин возраста $53,7 \pm 17,1$ года и 108 (55,1%) женщин возраста $56,1 \pm 16,4$ года, включая 87 больных с ФП (в том числе 48 принимающих варфарин) из 3 регионов Российской Федерации: Омская, Калининградская, Кемеровская области, а также 109 респондентов без выявленной ФП из 4 регионов Российской Федерации: Омская, Калининградская, Кемеровская и Сахалинская области, а также из граничащего с Россией региона Республики Казахстан (Северо-Казахстанская область). Мониторинг критериев рисков рациона проводили путем регистрации случившихся осложнений терапии варфарином. В числе геморрагических осложнений фиксировали кровотечения любой локализации и интенсивности, в числе ТЭО – тромбоемболии и тромбозы любой локализации и интенсивности (включая транзиторные ишемические атаки и острые нарушения мозгового кровообращения). Оценку осложнений проводили на офисном визите, не ранее чем через 24 нед после включения в исследование (средний период до контрольного офисного визита составил $37 \pm 4,35$ нед).

Статистическую обработку данных выполняли унифицированными инструментами, адаптированными для медико-биологической исследовательской практики. Минимально допустимый и оптимальный размеры выборок рассчитывали по R. Lehg. Для каждой исследовательской выборки определяли минимальный объем (установив 95% доверительный интервал) и с учетом оценки доверительных интервалов. Во всех случаях, когда распределение и условия соответствовали требованиям параметрического анализа, применяли t-критерий Стьюдента. В остальных случаях (включая малый объем выборок, $n < 30$), а также в случаях, когда поставленные задачи не могли быть решены параметрическими методами, использовали непараметрические тесты (тест Колмогорова–Смирнова, тест Уалда–Вольфовица и U-тест Манна–Уитни). Обработка данных и внутренняя конструкторная валидность вопросника оценены по показателю α Кронбаха с использованием программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Сформированный по результатам пилотного исследования вопросник включает продукты питания растительного и животного происхождения, пряности, лекарственные растения, влияющие на антикоагулянтный эффект варфарина, с закрытым перечнем вариантов ответа. Категориям и полям вопросника присваивали значения с учетом частоты употребления каждого продукта: от 0 (никогда) до 4 (очень часто или постоянно) и в зависимости от объема употребления каждого продукта: от 1 (мало) до 3 (много). Значения полученных рангов рассчитывали для каждого продукта на основе циркулярной модели и оценивали в баллах (рис. 1) с min 0 баллов (продукт не употреблялся никогда)

		Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Никогда
		4	3	2	1	0
Много	3	12	9	6	3	0
Умеренно	2	8	6	4	2	0
Мало	1	4	3	2	1	0

Рис. 1. Вес значений и показатели роли продуктов питания в потенциальных рисках варфаринотерапии (баллы).

и max 12 баллов (продукт употребляется очень часто). Методологическую основу шкалы составил риск изменения активности варфарина, в том числе как при частом, так и при редком, но существенном употреблении включенных в перечень продуктов. При заполнении анкеты вопросника респондент самостоятельно выбирал наиболее подходящие для себя варианты ответов. Каждый выбранный вариант ответа оценивался в баллах, которые затем суммировали по каждой выделенной группировке вопросника либо по перечню в целом, в соответствии с поставленными перед исследователем задачами. Для каждой суммы баллов вычисляли средний балл.

При эмпирической проверке теоретически выработанных компонентов шкалы вопросника оказалось, что ряд продуктов, указанных как значимые в литературных данных, не использовался абсолютным большинством респондентов и/или не имел регистрируемого клинического значения. На основании полученных данных некоторые продукты (папайя обыкновенная, одуванчик обыкновенный, спаржа лекарственная, цикорий посевной, бамя овощная, бобы русские) исключены из вопросника, а ряд продуктов (плоды клюквы и черники, лук и чеснок, корневища сельдерея и корневища петрушки) объединены по принципу тождественности в комплексные группы. По этому же принципу сгруппированы в отдельную когорту пряности (анис обыкновенный, бутоны гвоздичного дерева, корневища имбиря и куркумы, плоды красного жгучего перца), лекарственные травы, ряд видов капусты (краснокочанная, белокочанная, брассельская, савойская, пекинская листовая, брокколи, цветная), листовые салаты, шпинат, свекла обыкновенная (листья) и мангольд, ревень (черешки листьев).

В итоговый вариант вопросника (рис. 2) включены (с учетом объема и кратности употребления) продукты, значимо повышающие активность варфарина (ананас, виноград, грейпфрут, клюква и черника, лук и чеснок, льняное масло, сельдерей и петрушка, чай зеленый, пряности, ромашка, БАД) и значимо снижающие его активность (алкоголь, горох, капуста, кофе, майонез, огурцы, печень, салат, слива, томаты, тыква, чай зеленый, БАД). Зеленый чай и БАД включены в оба раздела, поскольку в отношении активности варфарина они могут обладать разнонаправленным эффектом.

В исследовании оценки рисков пищевых предпочтений и пищевого поведения зарегистрировано 21 осложнение терапии варфарином, выявленное у 43,75% всех принимающих этот препарат больных с ФП. Из зарегистрированных осложнений 80,95% (17) – геморрагические и 9,05% – тромбоемболические (2 – острое нарушение мозгового кровообращения, 2 – транзиторная ишемическая атака). Высокая распространенность геморрагических осложнений в данном

ОЦЕНКА ПИЩЕВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ					
Сведения о респонденте				Кодировка	
ПОЛ	ВОЗРАСТ	РОСТ	МАССА	(заполняется интервьюером)	
М	Ж				
Фамилия		Имя		Отчество	

Ответьте, пожалуйста, на вопросы, обведя наиболее подходящий вариант

1. Как часто и в каком количестве вы используете в пищу эти продукты:

ПРОДУКТЫ	ОЧЕНЬ ЧАСТО (почти каждый день)	ЧАСТО (несколько раз в неделю)	РЕДКО (несколько раз в месяц)	ОЧЕНЬ РЕДКО (несколько раз в год)	НИКОГДА
Ананас	Много	Много	Много	Много	x
	Умеренно	Умеренно	Умеренно	Умеренно	
	Мало	Мало	Мало	Мало	
Виноград	Много	Много	Много	Много	x
	Умеренно	Умеренно	Умеренно	Умеренно	
	Мало	Мало	Мало	Мало	

Рис. 2. Вопросник оценки индивидуального риска пищевых взаимодействий у пациента, принимающего варфарин (фрагмент).

исследовании обусловлена сплошным учетом всех, в том числе и «клинически малозначимых» осложнений (носовые и десневые кровотечения). При этом средний балл употребления продуктов, повышающих активность варфарина у больных с ФП с геморрагическими осложнениями терапии варфарином, составил $28,5 \pm 17,3$, без геморрагических осложнений – $20,3 \pm 13,4$. Средний балл продуктов, понижающих активность варфарина у больных с ТЭО, составил $30,0 \pm 14,6$, без ТЭО – $25,5 \pm 12,4$. В настоящей работе авторы подробно не останавливаются на анализе референсных значений, поскольку оценка вариабельности границ норм потребления пищевых продуктов определена целью последующих научных изысканий, направленных в том числе на учет влияния на активность варфарина генетических факторов и лекарственных взаимодействий. Учитывая, что активность варфарина зависит не только от питания, но и от генетических особенностей организма и лекарственных препаратов, принимаемых совместно, граница безопасного потребления продуктов, входящих в вопросник, может быть очень вариабельна.

При оценке частоты, регулярности и объемов употребления отдельных продуктов питания, повышающих активность варфарина, между отдельными регионами выявлены значимые различия. Так, доля повышающих активность варфарина продуктов оказалась значимо большей в рационе жителей Калининградской области по сравнению со средними рационами участвующих в исследовании жителей Омской области ($41,9 \pm 19,6$ против $32,6 \pm 19,5$; тест Уалда–Вольфовица, $p=0,038$) и Кемеровской области ($41,9 \pm 19,6$ против $35,9 \pm 17,9$; тест Уалда–Вольфовица, $p=0,04$). Указанные различия сформировались за счет существенно меньших объемов употребления винограда [Манн–Уитни

(Z), $p=0,02$], лука [тест Уалда–Вольфовица (Z), $p=0,005$], льняного масла [тест Уалда–Вольфовица (Z), $p=0,04$], петрушки/сельдерея [тест Уалда–Вольфовица (Z), $p=0,02$], черники (критерий Колмогорова–Смирнова, $p<0,025$) и перца (критерий Колмогорова–Смирнова, $p<0,025$) жителями Сибири по сравнению с жителями Калининградской области.

Расчет α Кронбаха продемонстрировал, что показатель внутренней согласованности характеристик вопросника составил 0,864. Это свидетельствует о высоком уровне (значения более 0,8) и обеспечивает надежность, достаточную для конфирматорных целей [24]. Авторы продолжают процесс валидации вопросника.

Обсуждение

Длительный опыт применения варфарина в медицине является несомненным плюсом данного препарата, поскольку трудности работы с ним хорошо известны. Наряду с индивидуальными генетическими особенностями пациентов, изменяющими активность варфарина, и многочисленными потенциально взаимодействующими лекарственными препаратами особенности рациона вносят значительный вклад в формирование риска терапии варфарином. Поэтому вопросник в первую очередь может быть рекомендован для оценки роли пищевых предпочтений в обеспечении безопасности и эффективности варфаринотерапии, а также в качестве инструмента для оценки роли приверженности респондентов модификации образа жизни, степени реализации рекомендаций врача в отношении индивидуальной коррекции диеты. Кроме того, вопросник позволяет выявлять роль нарушения диеты в развитии

осложнений [25], а также может служить инструментом исследований в области эпидемиологии питания. Предложенная методика количественной оценки риска пищевых взаимодействий позволяет использовать вопросник как в научных, так и практических целях.

Используя вопросник, удалось выявить отсутствие значимых различий между здоровыми респондентами и респондентами, принимающими варфарин, по частоте и объему употребления пищевых продуктов, что может оказывать существенное влияние на риски терапии варфарином с учетом выявленного отсутствия модификации диеты. Системность и значимость данной проблемы стали еще более яркими после того, как было установлено, что различия между принимающими и не принимающими варфарин пациентами отсутствовали в подвыборках всех включенных в исследование регионов России и сопредельной области Республики Казахстан.

Дальнейших исследований требует определение границы риска алиментарных взаимодействий варфарина, поскольку генетические особенности, особенности лекарственной терапии и приверженности ей вносят существенный вклад в реализацию осложнений терапии варфарином, маскируя вклад алиментарного фактора. Однако уже сейчас вопросник можно использовать для мониторинга и обеспечения равномерности употребления продуктов, влияющих на активность варфарина, так необходимой при его приеме. В частности, с помощью вопросника авторами установлено практически полное отсутствие модификации диеты пациентами с ФП, принимающими варфарин [26], что может быть обусловлено как низкой приверженностью модификации образа жизни, так и недостаточной информированностью больных. Дальнейший анализ показал крайне низкую степень модификации диеты у лиц, принимающих варфарин, независимо от уровня их приверженности модификации образа жизни [27]. Изучение рациона питания больных с ФП в различных географических точках выявило отсутствие значимых региональных особенностей питания [28].

Учитывая, что сочетание недостаточной приверженности и небезопасного в отношении варфарина рациона делает риск терапии крайне высоким, мы предлагаем рассмотреть оценку риска пищевых взаимодействий в качестве одного из наиболее существенных факторов, влияющих на принятие решений о назначении варфарина пациентам с недостаточной приверженностью модификации образа жизни [29].

Заключение

Вопросник рационально использовать для сбора и последующего анализа локальных описательных и сравнительных результатов. В частности, с его помощью может быть получена информация о частоте и кратности употребления продуктов питания и о структуре рациона. Также вопросник может быть использован как инструмент оценки эффективности выполнения рекомендаций по модификации диеты.

Особый интерес, как клинический, так и научный, представляет сравнительная оценка питания конкретной исследовательской выборки пациентов из «групп риска» пищевых взаимодействий с «эталонной выборкой», отражающей пищевые предпочтения населения исследуемой территории. Для формирования «эталонных выборок» мы предлагаем включать в последующие планируемые исследования сопоставимые выборки здоровых добровольцев с выполнением у них аналогичной процедуры анкетирования и расчетом для каждого продукта питания суммы баллов и среднего балла.

К ограничениям исследования авторы относят небольшой объем выборок и незавершенный процесс валидации вопросника.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации 2017 «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (ACCX) [Russian Clinical Guidelines 2017 «Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation» of the All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Electrocardiostimulation in cooperation with the Russian Society of Cardiology and the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. (In Russ.)]. Available at: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko_close/
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):199-267. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021
4. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1114-30. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001
5. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф. и др. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(3):116-26 [Melekhov AV, Gendlin GE, Dadashova EF, et al. The dynamics of application of anti-thrombotic in patients fibrillation of atriums: original data and review of national registers. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017;23(3):116-26 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-116-126
6. Бокерия О.Л., Копалиани Т.И. Откажемся ли мы от варфарина? *Анналы аритмологии*. 2016;13(2):87-95 [Bockeria OL, Kopaliani TI. Can we abandon warfarin? *Annals of Arrhythmology*. 2016;13(2):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.15275/annaritm.2016.2.4
7. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):538-45 [Loukianov MM, Martsevich SY, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):538-45 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545

8. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Шемякина Н.Я., Алексеева А.С. Пациент-ориентированный подход как основа повышения эффективности и безопасности анти тромботической терапии у коморбидных пациентов. Роль антикоагулянтных кабинетов. *Клиническая геронтология*. 2019;11-12:19-24 [Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Shemiakina NY, Alexeeva AS. Patient-centered approach as a basis for efficiency and safety improvement of antithrombotic therapy in patients with comorbidity. Role of anticoagulant cabinets. *Clinical gerontology*. 2019;11-12:19-24 (In Russ.)]. doi: 10.26347/1607-2499201911-12019-024
9. Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Хруслов М.В., Пономарева И.В. Оценка клинической эффективности системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения у пациентов с искусственными клапанами сердца. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2019;1:21-5 [Stoiko YuM, Zamyatin MN, Khruslov MV, Ponomareva IV. Evaluation of clinical efficiency of centralized monitoring system of international normalized ratio in patients with artificial heart valves. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2019;1:21-5 (In Russ.)].
10. Туманова С.А., Тришкина Н.Н., Горбунова Е.В., Барбараш О.Л. Эффективность длительной обучающей программы у пациентов с протезами клапанов сердца. *Кардиология*. 2017;57(3S):62-8 [Tumanova SA, Trishkina NN, Gorbunova EV, Barbarash OL. Effectiveness of a long-term education program in patients with prosthetic heart valves. *Kardiologiia*. 2017;57(3S):62-8 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2406
11. Мукашева З.Ж., Воробьева С.Н., Дементьева Н.В. и др. Опыт работы школ для пациентов в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии». *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(2):105-7 [Mukasheva ZZH, Vorobyeva SN, Dementyeva NV, et al. The experience of work of school for the patients in "Federal centre of cardiovascular surgery". *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(2):105-7 (In Russ.)].
12. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: Профессия, 2016 [Sychev DA. Polypragmasia in clinical practice: problem and solutions. St. Petersburg: Profession, 2016. SPb.: Professiya, 2016 (In Russ.)].
13. Drug Interactions Checker. Available at: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
14. Drug Interactions Checker. Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
15. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению. *Гематология и трансфузиология*. 2012;2:7-21 [Galstyan GM. Hemostasis disorders caused by deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors: pathogenesis, correction methods and recommendations for treatment. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2012;2:7-21 (In Russ.)].
16. Huang M, Rigby AC, Morelli X, et al. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins. *Nat Struct Biol*. 2003;9:751-8.
17. Tatsumi A, Kadobayashi M, Iwakawa S. Effect of Ethanol on the Binding of Warfarin Enantiomers to Human Serum Albumin. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(4):826-9.
18. Booth SL, Centurelli VA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev*. 1999;57:288-96.
19. Николаев Н.А., Индутный А.В., Скирденко Ю.П. и др. Генетические факторы эффективности антикоагулянтной терапии у лиц с нарушением сердечного ритма при умеренном и избыточном употреблении алкоголя. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6 [Nikolaev NA, Indutny AV, Skirdenko YuP, et al. Genetic factors of effectiveness of anticoagulation in patients with heart rhythm disorders at moderate and excessive use of alcohol. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;6 (In Russ.)]. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22863>
20. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40:587-603.
21. Zhou X, Chan K, Yeung JH. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(1):9-18. doi: 10.1515/dmdi-2011-0038
22. Козлова Т.В., Таратута Т.В., Аксенова М.Б., Хлевчук Т.В. Взаимодействие альтернативной терапии с варфарином: что необходимо знать врачам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(3):106-10 [Kozlova TB, Taratuta TV, Aksenova MB, Khlevchuk TV. Alternative therapy interaction with warfarin: what doctors should know. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(3):106-10 (In Russ.)].
23. Al-Arifi MN, Wajid S, Al-Manie Nawaf K, et al. Evaluation of knowledge of Health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci*. 2016;32(1):229-33. doi: 10.12669/pjms.321.8902
24. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16:297-334.
25. Свидетельство №2017615773 Рос. Федерация. Система количественной оценки пищевых предпочтений больных фибрилляцией предсердий автоматизированная (СКОПА); свидетельство об офиц. регистрации программы для ЭВМ. Ю.П. Скирденко, Е.В. Чебаненко, Н.А. Николаев; заявит. и правообл. Федер. гос. образоват. учреждение Омск. гос. мед. ун-т. №2017610238; заявл. 10.01.2017; зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ 24.05.2017. [Certificate No. 2017615773 Rus. Federation. The system of quantitative assessment of food preferences of patients with atrial fibrillation automated; certificate of offic. registration of the computer program. Yu. P. Skirdenko, E. V. Chabanenko, N. A. Nikolaev; applicant and copyright holder Omsk State Medical University. No. 2017610238; declared on 10.01.2017; registered in the register of computer programs on 24.05.2017 (In Russ.)].
26. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А. и др. Вынужденное пищевое поведение: насколько пациенты готовы следовать нашим рекомендациям? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;7(7):25-9 [Skirdenko YuP, Nikolayev NA, Livzan MA, et al. Compelled feeding behavior: are patients ready to follow our recommendations? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;7(7):25-9 (In Russ.)].
27. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Клинически значимые пищевые предпочтения больных фибрилляцией предсердий: нозологические и региональные особенности. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):38-42 [Skirdenko JuP, Nikolaev NA. Clinically significant food preferences of patients with atrial fibrillation: a nosological and regional peculiarities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(1):38-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000026
28. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А., Ливзан М.А. и др. Эффективность управления питанием в реальной клинической практике: вопросов больше, чем ответов. *Фарматека*. 2018;13:57-62 [Skirdenko YuP, Nikolaev NA, Livzan MA, et al. Efficiency of nutrition management in real clinical practice: more questions than answers. *Farmateka*. 2018;13:57-62 (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2018.13.57-62
29. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Новые подходы к индивидуализированному выбору пероральных антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(1):58-64 [Skirdenko JP, Nikolayev NA. New approaches to individualized choice of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):58-64 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-58-64

Поступила 20.04.2020



OMNIDOCTOR.RU