

Реальная оценка профиля международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К

Шерин Ибрагим Фараг*, Усама Санад Арафа, Амаль Абу Эльфадл Хасан, Хейди Магди Машхур, Ахмед Махмуд Бендари

Университет Бенха. Арабская Республика Египет, 13512, г. Бенха, ул. Фарид Нада

Необходимо тщательно контролировать состояние коагуляции на фоне приема антагонистов витамина К (АВК), чтобы обеспечить максимальную эффективность с минимальным уровнем осложнений.

Цель. Оценить реальные значения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимающих АВК, и определить возможные предикторы, ассоциированные с хорошим контролем МНО, с последующим расчетом показателя времени в терапевтическом диапазоне (ВТД), основываясь на данных МНО для каждого пациента.

Материал и методы. В исследование включено 200 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К в качестве антикоагулянта. Исходя из значений ВТД, сформировано две группы: группа I с показателем ВТД $\geq 65\%$ ($n=93$) и группа II с ВТД $< 65\%$ ($n=107$). Риск инсульта и геморрагический риск рассчитывали с помощью шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно. Наличие коморбидных заболеваний оценивали с помощью индекса Чарлсона. ВТД рассчитывали с использованием методики Розендала.

Результаты. Пациенты группы I (ВТД $\geq 65\%$) были моложе ($p<0,001$), среди них преобладали мужчины ($p<0,074$) с высоким уровнем образования ($p<0,001$), у них был более низкий расчетный риск инсульта и геморрагический риск (среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc было 1,0, а по шкале HAS-BLED – 0,0 баллов), и они также имели меньше сопутствующих заболеваний (средний индекс Чарлсона составлял 0,0; $p<0,001$) по сравнению с пациентами группы II (ВТД $< 65\%$). Уровень неадекватного контроля МНО на фоне приема АВК (ВТД $< 65\%$) составил 52%. Был проведен многомерный логистический регрессионный анализ для выявления значимых независимых предикторов хорошего контроля МНО (при показателях ВТД $\geq 65\%$). Было обнаружено, что высокий уровень образования по сравнению с его более низким уровнем является единственным значимым независимым предиктором хорошего контроля МНО (отношение шансов=133, 95% доверительный интервал 34,24-514,44; $p<0,001$).

Заключение. Установлено, что высокий уровень образования по сравнению с более низким его уровнем является единственным значимым независимым предиктором в отношении достижения адекватного контроля МНО.

Ключевые слова: антагонисты витамина К, международное нормализованное соотношение, коагуляция.

Для цитирования: Фараг Ш.И., Арафа У.С., Хасан А.А.Э., Машхур Х.М., Бендари А.М. Реальная оценка профиля международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающих антагонисты витамина К. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):522-527. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-14

Real-Life International Normalized Ratio Profile in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Prescribed Vitamin K Antagonist

Shereen Ibrahim Farag*, Osama Sanad Arafa, Amal Abou Elfadl Hassan, Haidy Magdy Mashhour, Ahmed Mahmoud Bendary
Benha University, Fared Nada Street, Benha, Qalubia Governorate, 13511 Arab Republic of Egypt

Coagulation status with vitamin K antagonists (VKAs) needs to be monitored carefully to ensure maximal efficacy with minimal complication rates.

Aim. To study the international normalized ratio (INR) values in patients on VKAs in selected area, find out which patient characteristics that is associated with good INR control and calculation of the time in the therapeutic range (TTR) according to the number of INR/Patient.

Material and methods. A total of 200 patients with non-valvular atrial fibrillation prescribed vitamin K antagonist as anticoagulant were evaluated. They were divided into two groups: group I with TTR $\geq 65\%$ ($n=93$) and group II with TTR $< 65\%$ ($n=107$). Stroke and hemorrhagic risks were calculated by means of the CHA₂DS₂-VASc score and HAS-BLED score, respectively. Presence of comorbid diseases was assessed by the Charlson index. TTR was calculated using Rosendaal method.

Results. Patients in group I (TTR $\geq 65\%$) were younger ($p<0,001$), more often men ($p<0,074$) with a high level of education ($p<0,001$), had lower stroke and hemorrhagic risks (mean CHA₂DS₂-VASc score was 1.0 and HAS-BLED score – 0.0), and also had fewer comorbidities (mean Charlson index was 0.0; $p<0,001$) compared to patients in group II (TTR $< 65\%$). The rate of inadequate control with VKAs (TTR $< 65\%$) was 52%. Multivariate logistic regression analysis was done to see the significant independent predictors for a good INR control i.e. TTR $\geq 65\%$. It was found that high level of education compared to lower levels is the only significant independent predictor for obtaining good INR control (odds ratio=133, 95% confidence interval 34.24-514.44, $p<0,001$).

Conclusion. It was found that high level of education compared to lower levels is the only significant independent predictor for obtaining good INR control.

Keywords: vitamin K antagonists, international normalized ratio, coagulation.

For citation: Farag S.I., Arafa O.S., Hassan A.A.E., Mashhour H.M., Bendary A.M. Real-Life International Normalized Ratio Profile in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Prescribed Vitamin K Antagonist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):522-527. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-14

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dr.shereenfarag@gmail.com

Received/Поступила: 08.12.2019

Accepted/Принята в печать: 21.01.2020

Введение

Антагонисты витамина К (АВК) остаются наиболее широко используемой фармацевтической группой, учитывая большой опыт их применения и относительно низкую стоимость. На фоне их приема необходимо тщательно контролировать показатели коагуляции, чтобы обеспечить максимальную эффективность при минимальном уровне осложнений. Для выражения коагуляционного статуса используется международное нормализованное отношение (МНО), а максимальная эффективность действия антикоагулянтов достигается при показателях от 2 до 3. Для оценки выраженности антикоагуляционного эффекта было предложено несколько формул. Среди них – показатель времени в терапевтическом диапазоне (ВТД) является наиболее полным и простым в использовании, позволяя адекватно оценить эффективность и безопасность антикоагуляции на фоне приема АВК [1].

АВК имеют узкий терапевтический диапазон действия (целевое МНО 2–3), при этом анализ литературы демонстрирует в целом низкое качество контроля антикоагуляционного эффекта [2], однако между странами и регионами имеются существенные различия [1].

У пациентов с субоптимальным контролем антикоагуляции на фоне АВК должны быть предприняты стратегии, направленные на улучшение этого контроля, включая переход на пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К (ПОАК), но иногда это может быть невозможно в связи с некоторыми факторами, например, в течение периода беременности или при тяжелой почечной недостаточности [3].

Поэтому изучение реального состояния антикоагулянтного статуса у пациентов, получающих АВК, представляется важным и полезным для клинической практики.

Целью данного исследования было изучение реальных значений МНО у пациентов, принимающих АВК, с определением возможных предикторов, ассоциирующихся с хорошим контролем данного показателя.

Материал и методы

Дизайн исследования и подбор пациентов. В период с октября 2018 г. по сентябрь 2019 г. после утверждения комитетом по этике на кафедре кардиологии университетского госпиталя Бенха в Египте было проведено одноцентровое клиническое исследование, включавшее перекрестные наблюдения. В исследование были включены 200 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получающие АВК в качестве пероральной антикоагулянтной терапии для профилактики тромбэмболических осложнений. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты включены в две группы в соответствии с периодом ВТД:

1) Группа I: пациенты с ВТД $\geq 65\%$;

2) Группа II: пациенты с ВТД $< 65\%$.

Возможности исследования предполагали предварительный скрининг не менее 2000 лабораторных анализов МНО для оценки возможности включения участников в протокол.

Пациенты младше 18 лет, госпитализированные в данный момент или участвующие в другом клиническом исследовании и не желающие или неспособные дать письменное информированное согласие, не включались в данное исследование.

Изучаемые данные включали возраст, пол, уровень образования, факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение, дислипидемия), анамнез (инсульт/транзиторная ишемическая атака [ТИА], ишемическая болезнь сердца [ИБС], хроническая болезнь почек [ХБП], хронические болезни печени), фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), риск инсульта и геморрагических осложнений (были рассчитаны с помощью шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно). Наличие сопутствующих заболеваний оценивали с помощью индекса Чарлсона. ВТД рассчитывали по методике Розендала.

Лабораторные исследования включали общеклинический анализ крови, уровень сахара в крови, креатинин в сыворотке крови, гликозилированный гемоглобин (Hb_{A1c}), печеночные трансаминазы (АЛТ и АСТ). Коагуляционный статус оценивался на основании повторных последовательных значений МНО в соответствии с местным протоколом. Измерения МНО проводились один раз в месяц для всех пациентов в течение одного года наблюдения. У каждого пациента было зарегистрировано не менее 10 значений данного показателя.

Статистический анализ. Все непрерывные переменные были представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение или медиана (диапазон). Дискретные переменные были представлены в виде значений (в процентах). Контрольные параметры сравнивали между группами пациентов, отвечающих требованиям (ВТД $\geq 65\%$) или не отвечающими требованиям (ВТД $< 65\%$) адекватного контроля коагуляции на фоне приема АВК. Критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни использовались для сравнения средних значений двух групп количественных данных, параметрических и непараметрических, соответственно. Качественные данные сравнивались с помощью теста хи-квадрат. Для одномерного анализа и многомерной корректировки использовался логистический регрессионный анализ. Выполнены многомерные модели, включающие в себя переменные, являющиеся клинически значимыми предикторами адекватного контроля приема АВК, а также переменные с уровнем значи-

мости $p < 0,1$ при одномерном анализе. Результаты были представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Двустороннее значение $p < 0,05$ считалось значимым для всех видов анализа. Все статистические расчеты проводились с использованием статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версии 20 (SPSS Inc., Чикаго, IL).

Методика Розендала заключается в использовании линейной интерполяции для оценки значений МНО каждый день на протяжении всего периода удачных измерений МНО [4]. В отношении вычисления процентного нахождения показателя МНО в заданном интервале метод Розендала является оптимальным, так как включает частоту определения показателя МНО (количество измерений) и их фактические значения, предполагая, что изменения между последовательными измерениями МНО являются линейными во времени. Неадекватный контроль антикоагуляции соответствует оценочному показателю ВТД $< 65\%$ [5].

Результаты

Всего для скрининга было включено 248 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, получавших антагонисты витамина К в качестве перорального антикоагулянта для профилактики тромбоэмболических осложнений. В дальнейшем 48 пациентов были

исключены из исследования, так как они не выполнили необходимый набор измерений МНО, и, в итоге, оценка качества антикоагуляции на фоне АВК проводилась на выборке из 200 пациентов.

Участники исследования были распределены на две группы в соответствии с показателем ВТД:

1. Группа I: 93 пациента (46,5%) с ВТД $\geq 65\%$;
2. Группа II: 107 пациентов (53,5%) с ВТД $< 65\%$.

Исходные клинические характеристики исследуемых групп. Средний возраст в группе I и II статистически значимо отличался, и составил $41,53 \pm 14,83$ и $52,69 \pm 15,82$ лет, соответственно ($p < 0,001$). В I группе 50 пациентов (53,8%) были мужчины, а во II группе – 44 пациента (41,1%), что не сопровождалось значимыми различиями ($p < 0,074$). Высокий уровень образования был более распространен в группе I ($p < 0,001$). В группе II преобладали хронические заболевания (сахарный диабет, гипертония, курение, дислипидемия и ожирение). В анамнезе пациенты II группы чаще имели ИБС, инсульт/ТИА, ХБП и хронические болезни печени (табл. 1).

Данные лабораторных исследований и ФВЛЖ исследуемых групп представлены в табл. 2.

Оценка риска по шкале CHA_2DS_2-VASc : средний результат составил 1,0 (0,0–3,0) для группы I и 2,0 (1,0–4,0) – для группы II, со статистически значимой разницей ($p < 0,001$).

Table 1. Comparison between group I and II according to baseline clinical characteristics

Таблица 1. Сравнительная характеристика исходных клинических параметров в группах I и II

Характеристики	Группа I (ВТД≥65%; n=93)	Группа II (ВТД<65%; n=107)	Статистический тест	p
Возраст, лет	41,5±14,8	52,7±15,8	5,13 ^a	<0,001
Мужчины, n (%)	50 (53,8)	44 (41,1)	3,19 ^b	0,074
Уровень образования, n (%)				
Низкий	0	37 (34,6)	125,44 ^b	<0,001
Средний	19 (20,4)	66 (61,7)		
Высокий	74 (79,6)	4 (3,7)		
Хронические заболевания, n (%)				
Сахарный диабет	20 (21,5)	50 (46,7)	13,92 ^c	<0,001
Артериальная гипертензия	33 (35,5)	45 (42,1)	0,90 ^c	0,34
Курение	23 (24,7)	32 (29,9)	0,67 ^c	0,41
Дислипидемия	23 (24,7)	35 (32,7)	1,54 ^c	0,22
Ожирение	25 (26,9)	43 (40,2)	3,93 ^c	0,048
Анамнез, n (%)				
ИБС	24 (25,8)	41 (38,3)	3,55 ^c	0,06
Инсульт/ТИА	9 (9,7)	25 (23,4)	6,61 ^c	0,01
ХБП	12 (12,9)	34 (31,8)	10,01 ^c	0,002
Хронические болезни печени	15 (16,1)	36 (33,6)	8,04 ^c	0,005
Данные представлены в виде средних значений±стандартное отклонение, если не указано иное				
^a t-критерий Стьюдента, ^b критерий хи-квадрат, ^c критерий Манна-Уитни				
ВТД – время в терапевтическом диапазоне, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек				

Table 2. Comparison between group I and II according to lab results and left ventricular ejection fraction
Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных результатов и уровня фракции выброса левого желудочка в группах I и II

Характеристики	Группа I (ВТД $\geq$ 65%; n=93)	Группа II (ВТД<65%; n=107)	Критерий Манна-Уитни	p
ФВЛЖ, %	60,0 (54,0-64,0)	55,0 (46,0-61,0)	3,89	<0,001
Гемоглобин, г/дл	11,64 (10,64-12,75)	11,6 (10,78-12,94)	0,29	0,77
Hb _{A1C} , %	4,79 (4,21-5,21)	4,9 (4,31-6,9)	2,45	0,014
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,08 (0,87-1,2)	1,1 (0,9-1,64)	2,34	0,019

Показатели представлены в виде медиан (интерквартильный диапазон)
 ВТД – время в терапевтическом диапазоне, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Hb_{A1C} – гликозилированный гемоглобин

Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED: средний результат составил 0,0 (0,0-1,0) для группы I и 1,0 (0,0-3,0) – для группы II, со статистически значимой разницей (p=0,001).

Индекс коморбидности Чарлсона: различия по степени коморбидности были также статистически значимы, со средними показателями 0,0 (0,0-2,0) для группы I и 3,0 (1,0-5,0) – для группы II (p<0,001).

Процент нахождения в оптимальном ВТД: среднее значение интервала ВТД составило 68,0% (67,0-70,0) для группы I, в то время как в группе II оно составило 52,0% (48,0-57,0), со статистически значимой разницей (p<0,001).

Был проведен многомерный логистический регрессионный анализ для выявления значимых независимых предикторов хорошего контроля МНО (при показателях ВТД $\geq$ 65%).

Установлено, что высокий уровень образования по сравнению с более низкими уровнями является единственным значимым независимым предиктором хорошего контроля МНО (ОШ=133, 95%ДИ 34,24-514,44; p<0,001) (табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании группа I была значительно моложе по возрасту, включала больше мужчин, высокообразованных, с более низким риском инсульта и геморрагических осложнений, а также с меньшим количеством сопутствующих заболеваний, чем группа II. Однако при адаптации ко всем этим ранее упомянутым факторам в многомерной логистической регрессионной модели было обнаружено, что высокий уровень образования по сравнению с более низкими уровнями является единственным значимым независимым предиктором достижения хорошего контроля МНО (ОШ=133, 95%ДИ 34,24-514,44; p<0,001). Наблюдаемое очень высокое соотношение шансов при высоком образовательном уровне вместе с очень широким диапазоном объясняется небольшим размером выборки исследования. Такой небольшой размер выборки также привел к неожиданным результатам, ко-

гда многие другие потенциальные предикторы (например, высокие баллы по шкале риска тромбоэмболий и кровотечений) не показали значимой корреляции с хорошим контролем МНО.

В данной работе частота недостаточного контроля антикоагулянтного действия на фоне приема АВК (ВТД<65) составляет 52%. Эти результаты согласуются с результатами, полученными B.G. Vicente и соавт. [6], которые изучали связь между хорошим контролем МНО и высоким уровнем образования, и обнаружили, что частота неадекватного контроля статуса коагуляции при лечении АВК (ВТД<65) составила 54%.

Большое обсервационное исследование с участием 6250 пациентов из Франции, Германии, Италии и Великобритании, лечившихся АВК, показало, что частота недостаточного контроля антикоагулянтного действия препарата составила 52% во Франции, 56% в Германии, 54% в Италии и 45% – в Великобритании [7]. Это означает, что наши показатели согласуются с международными данными с общей тенденцией к недостаточному контролю антикоагуляции. Напротив, бо-

Table 3. Multivariate logistic regression analysis for prediction of good international normalized ratio control

Таблица 3. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа для выявления предикторов адекватного контроля МНО

Параметр	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст, лет	1,01 (0,95-1,08)	0,772
Женский пол	0,63 (0,13-2,98)	0,56
Хроническая болезнь почек	3,60 (0,12-107,77)	0,46
Хронические заболевания печени	1,1 (0,1-11,83)	0,937
Высокий уровень образования	132,72 (34,24-514,44)	<0,001
Высокий риск по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,73 (0,55-5,46)	0,354
Высокий риск по шкале HAS-BLED	0,74 (0,21-2,68)	0,652
Индекс коморбидности Чарлсона	0,71 (0,25-1,98)	0,507

МНО – международное нормализованное отношение, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

лее недавнее исследование показало высокую частоту адекватного достижения ВТД от 70,3% до 81,4% среди западноевропейских стран [8], но данное исследование является репрезентативным только для пациентов, находившихся под наблюдением кардиолога.

Наши результаты соответствовали данным, полученным X. Li и соавт. [9], где исследователи показали, что достижение оптимального ВТД тесно связано как с уровнем знаний пациентов об антикоагуляции, так и с уровнем их образования.

Результаты настоящего исследования аналогичны результатам, полученным E.O. Tang и др. [10], которые установили, что уровень знаний является определяющим фактором антикоагуляционного контроля, и следует уделять больше внимания просвещению пожилых и неграмотных пациентов среди населения Гонконга.

В отличие от наших данных исследование A.B. Platt и соавт. [11] выявило плохую приверженность к лечению антикоагулянтами у пациентов с высоким образованием. Это явное противоречие объяснялось снижением доверия к врачам среди более образованных испытуемых. Другое противоречивое исследование, проведенное в США W.L. Baker и соавт. [12], показало, что достоверной связи между знаниями пациента о варфарине и контролем МНО не существует.

В нашей работе также была выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами в отношении распространенности ХБП ($p=0,002$) и значением индекса Чарлсона ($p<0,001$). Эти результаты согласуются с результатами, полученными R. Agnes и др. [13].

Настоящее исследование показало статистически значимое различие между исследуемыми группами по возрасту ($p<0,001$), где наиболее молодые люди входили в I группу и имели лучший контроль антикоагуляционного действия (ВТД $\geq 65\%$). Однако в определенном противоречии с данным исследованием находятся результаты M. Skeppholm и L. Friberg [14],

которые демонстрируют, что молодые люди часто находятся вне целевого терапевтического диапазона действия антикоагулянтов, в отличие от более взрослых пациентов.

Заключение

В нашем центре более половины пациентов с клиническими показаниями к приему пероральных антикоагулянтов (53%) плохо контролировали степень их антикоагуляционного действия (ВТД $<65\%$). Это соответствует большинству данных международных исследований, за исключением нескольких отдельных работ с противоречивыми данными. Установлено, что высокий уровень образования по сравнению с более низкими уровнями является единственным значимым независимым предиктором хорошего контроля МНО (ВТД $\geq 65\%$). Таким образом, следует направлять основные усилия на обучение пациентов и повышение их информированности в отношении коррекции дозы варфарина и достижения хорошего контроля показателей антикоагуляции.

Ограничения исследования

Основным ограничением был относительно небольшой размер выборки. Результаты были получены в одном медицинском центре. Продолжительность наблюдения была ограничена. Важные аспекты, которые могли бы привести к вариациям МНО, такие как особенности диеты и использование растительных и/или диетических добавок, не оценивались. Для получения более значимых результатов требуются более крупные исследования с более длительным периодом наблюдения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Mearns E.S., White C.M., Kohn C.G., et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J.* 2014;12(1):14. DOI:10.1186/1477-9560-12-14.
2. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15(3):244-52. DOI:10.18553/jmcp.2009.15.3.244.
3. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M., et al. Randomized Trial of Genotype-Guided Versus Standard Warfarin Dosing in Patients Initiating Oral Anticoagulation. *Circulation.* 2007;116(22):2563-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737312.
4. Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., van der Meer F.J., et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
5. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Clin Ther.* 2008;118:2029-37. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000.
6. Vicente B.G., Manuel A., Josemoreno A., et al. quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38(6):357-64. DOI:10.1002/clc.22397.
7. Cott'e E.E., Benhaddi H., Duprat-Lomon I., et al. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clin Ther.* 2014;36:1160-8. DOI:10.1016/j.clinthera.2014.07.016.
8. Le Heuzey J.Y., Ammentorp B., Darius H., et al. Differences among Western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation: data from the PREFE R IN AF registry. *Thromb Haemost.* 2014;111:833-41. DOI:10.1160/TH13-12-1007.
9. Li X., Sun S., Wang Q., et al. Assessment of patients' warfarin knowledge and anticoagulation control at a joint physician-and pharmacist-managed clinic in China. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:783. DOI:10.2147/PPA.S156734.
10. Tang E.O.Y.L., Lai C.S.M., Lee K.K.C., et al. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother.* 2003;37(1):34-9. DOI:10.1345/aph.1A198.
11. Platt A.B., Localio A.R., Brendinger A.M., et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2008;17:853-60. DOI:10.1002/pds.1556.
12. Baker W.L., Cios D.A., Sander S.D., et al. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2009;15:244-52. DOI:10.18553/jmcp.2009.15.3.244.
13. Agnes R., Olivier H., Anne-Sophie B., et al. Comorbidities against Quality Control of VKA Therapy in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2015;10(5):e0128867. DOI:10.1371/journal.pone.0119043.
14. Skeppholm M., Friberg L. Adherence to warfarin treatment among patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(12):998-1005. DOI:10.1007/s00392-014-0742-y.

About the Authors:

Shereen Ibrahim Farag – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

Osama Sanad Arafa – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

Amal Abou Elfadl Hassan – MD, Medical Biochemistry and Molecular Biology Department, Faculty of Medicine, Benha University

Haidy Magdy Mashhour – MBBS, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

Ahmed Mahmoud Bendary – MD, Cardiovascular Medicine Department, Faculty of Medicine, Benha University

Сведения об авторах:

Шерин Ибрагим Фараг – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

Усама Санад Арафа – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

Амаль Абу Эльфадл Хасан – врач, кафедра медицинской биохимии и молекулярной биологии, медицинский факультет, Университет Бенха

Хейди Магди Машхур – бакалавр медицины и хирургии, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха

Ахмед Махмуд Бендари – врач, кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет, Университет Бенха