

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике

А.А.Соколова, И.Л.Царев, Д.А.Напалков,
В.А.Сулимов

Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова,
Москва

В статье приводится сравнительный анализ клинических и практических аспектов применения антикоагулянтной терапии в странах Запада и в Российской Федерации. Данные регистра пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, организованного на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, позволяют оценить опыт длительного эффективного и безопасного применения пероральных антикоагулянтов на примере работы специализированного кабинета контроля антикоагулянтной терапии при университетской клинике Москвы.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кабинет контроля антикоагулянтной терапии, новые пероральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, регистр пациентов.

Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: the State of the Problem in Routine Clinical Practice

A.A.Sokolova, I.L.Tsarev, D.A.Napalkov,
V.A.Sulimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow

This paper presents a comparative analysis of the clinical and practical aspects of anticoagulation therapy in the Western countries and in Russia. The registry data of patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology, organized on the basis of the University Hospital No. 1 of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, allows us to estimate the experience of a long, effective, and safe use of oral anticoagulants on the example of a specialized anticoagulant therapy monitoring office at the university clinic in Moscow.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulation therapy control office, new oral anticoagulants, vitamin K antagonists, patients' register.

Введение

Наряду со сравнением эффективности и безопасности варфарина и новых пероральных антикоагу-

лянтов (НОАК) в рамках клинических исследований, необходимо рассмотреть и более приближенные к клинической практике аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Среди всех преимуществ НОАК выделяется возможность их приема без постоянного контроля МНО или других лабораторных показателей состояния системы гемостаза. Является ли это на самом деле преимуществом? И способно ли сокращение затрат на контроль МНО у пациентов, переходящих на НОАК покрыть увеличение затрат на сам препарат и возможные риски, появляющиеся у пациентов при редких визитах к врачу. Влияют ли редкие посещения врача у пациентов, принимающих НОАК, на эффективность, безопасность и комплаентность пациентов?

Согласно современным клиническим рекомендациям, оптимальный уровень МНО при антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов с ФП неклапанной этиологии находится в промежутке от 2 до 3. Именно в этом диапазоне проводимое лечение оказывает максимальный профилактический эффект в отношении кардиоэмболического инсульта при минимальных рисках кровотечений [1]. При длительной терапии варфарином и, соответственно, постоянном контроле МНО важнейшим параметром оценки эффективности и безопасности считается время нахождения в терапевтическом диапазоне (TTR – time in therapeutic range), которое подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. Оптимальным TTR является 70% и выше что, в достаточной мере обеспечивает эффективность проводимой терапии. Более того, по некоторым данным, при низком TTR (менее 40%) применение варфарина может быть даже опаснее плацебо из-за высоких рисков геморрагических осложнений [2].

На стабильность МНО и эффективность терапии может влиять множество факторов: генотип пациента, сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные средства, диета, общая комплаентность к терапии и понимание пациентом необходимости постоянного контроля МНО. Также на эффективность влияют возможность регулярного определения МНО, коррекции терапии и степень обучаемости пациента.

Обучение пациентов является наиболее очевидным и при этом высокоэффективным подходом. В ряде исследований пациенты, прошедшие курс обучения, в дальнейшем имели меньший разброс показателей МНО и лучший уровень качества жизни, чем пациенты, которым не объяснялись принципы терапии антагонистами витамина К и контроля лечения [3]. Более того, увеличение TTR и улучшение качества жизни наблюдалось также у пациентов, обученных самостоятельному контролю МНО с помощью портативных систем. В этом случае пациенты обращались к врачу только для корректировки дозы варфарина, что чаще всего удавалось сделать даже без личного визита, а используя средства мобильной связи [4]. Надо отметить, что значительный вклад в подобный результат внесла и возможность более частого контроля МНО самим пациентом. Однако подобная система практически не реализуема в больших масштабах из-за высокой стоимости портативных тестовых систем и расходных материалов к ним. Хотя эффективность систем различных фирм совершенно одинакова, и выбор может совершаться только на основе их стоимости [5].

Коррекция дозировки антикоагулянта также может осуществляться разными способами. Наряду с привычной «ручной» коррекцией дозы антагониста витамина К (чаще всего – варфарина) лечащим врачом могут использоваться специальные алгоритмы изменения дозировок и частоты последующих измерений МНО. Эти алгоритмы продемонстрировали некоторое преимущество над коррекцией дозы антикоагулянта на основании лишь врачебного опыта в малых исследованиях, но пока не получили достаточной доказательной базы для широкого применения [6].

Существуют компьютерные системы, учитывающие множество факторов при подборе дозировки варфарина. При использовании подобных систем уровень ТТТ не уступал по качеству работе врачей, основывающихся на собственном опыте или использующих специальные алгоритмы расчета дозы [7, 8]. Учитывая, что корректная дозировка варфарина все же требует опыта работы с данным видом терапии, возможно, компьютерные системы являются хорошей альтернативой для врачей, которые не так часто сталкиваются с проблемой антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий.

Отдельно стоит отметить систему, в которой пациент обучается корректировать себе дозировку самостоятельно на основе собственных домашних измерений. При таких условиях также удалось достичь увеличения эффективности лечения, то есть снижения смертности и частоты развития тромбоэмболических осложнений, а также сохранения безопасности терапии: риск развития кровотечений у самостоятельно подбирающих себе дозу пациентов оставался точно таким же, как и у корректировавших терапию только по совету врача [9, 10].

Следующим важным вопросом является необходимость создания специализированных клиник и центров, в которых осуществляется контроль за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию. Существует мнение, что затраты на них нецелесообразны, а обученных и оснащенных врачей «первого звена» вполне достаточно для осуществления эффективной антикоагулянтной терапии?

По данным шведских исследователей, создание централизованной системы антикоагулянтных клиник не повышает ни средний ТТТ, ни частоту тромбоэмболических или геморрагических осложнений. При этом, надо отметить, что в данном исследовании наблюдался очень высокий ТТТ (>75%) в обеих группах пациентов, что позволяет сделать вывод о том, что при должной организации оба подхода обладают аналогичной эффективностью. Также стоит учитывать, что в ходе исследования использовалась одна из компьютерных систем корректировки дозы, что оказало свой положительный эффект на результат [11, 12].

Аналогичные результаты были получены и при сравнении таких же групп пациентов в Северной Англии. ТТТ у пациентов, контролировавших МНО в специализированных клиниках и семейными врачами, были достаточно схожи. Авторы также провели примерный расчет стоимости контроля МНО в обоих случаях. К их удивлению, сумма оказалась практически одна и та же (128 и 126 фунтов стерлингов в год на пациента). При этом стоимость самого лекарства составляла около 25% от общей суммы в обоих случаях.

Интересна также и третья группа пациентов в данном исследовании, у которых мониторинг МНО проводился на дому. Это было организовано, в первую очередь, для недееспособных пациентов. Одно-

временно с этим, данная группа больных обладала наибольшей частотой и тяжестью сопутствующих заболеваний, что также могло затруднять применение и контроль антикоагулянтной терапии. В результате, у данных пациентов наблюдался наименьший из трех ТТТ в сочетании с едва ли не вдвое более дорогой стоимостью мониторинга (222 фунта стерлингов). В этом случае стоимость лекарства составляла только 10% от всех затрат [13].

Эти данные ставят под сомнение целесообразность создания узкоспециализированной сети центров контроля антикоагулянтной терапии. Более того, появление на рынке новых пероральных антикоагулянтов, не требующих постоянного врачебного контроля для применения, скорее, также говорит против появления подобных структур.

Разница в экономической целесообразности НОАК и варфарина напрямую зависит от эффективности и безопасности данных препаратов. На данный момент разница в стоимости собственно препаратов весьма заметна, и может влиять на выбор лечения у конкретного пациента [14]. При оценке больших групп пациентов стоимость самих препаратов не влияет так значительно на затраты системы здравоохранения. Гораздо большую роль играет стоимость лечения пациентов после возможных осложнений фибрилляции предсердий без должной профилактики геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, а для варфарина – еще и стоимость мониторинга. Так, затраты на лечение ФП в Соединенных Штатах оценивались в 2006 г. в 6,6 млрд долларов. Из них 44% – госпитализации с ФП как с основным диагнозом, 29% – ФП как сопутствующая патология, 23% – ведение пациентов вне стационара и только 4% – стоимость лекарств [15].

Исходя из такой структуры затрат и того факта, что стоимость лечения во многом определяется развившимися осложнениями, можно предположить, что, в действительности, выбор антикоагулянта не так значительно влияет на общую стоимость лечения. Но в данном случае, преимущество может оказаться на стороне НОАК за счет простоты использования и лучшего контроля, а, значит, и меньшей реальной частоты «дорогостоящих» осложнений [16].

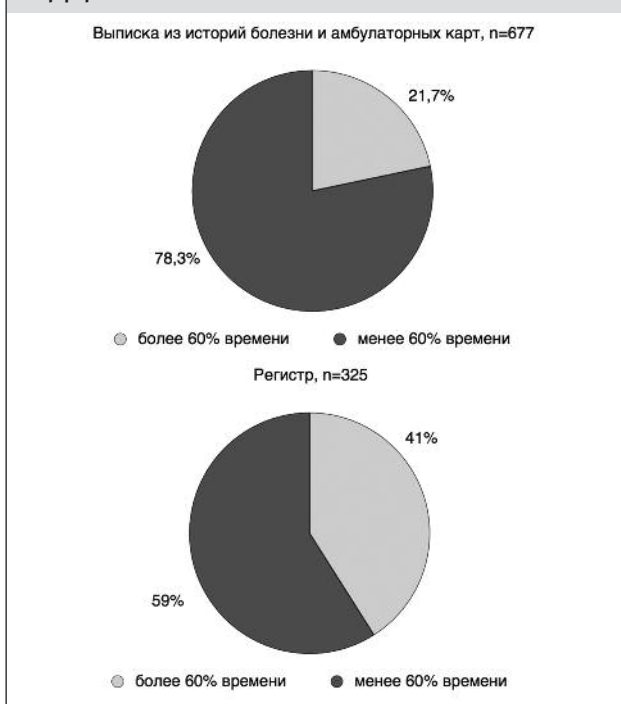
Возможно, именно благодаря легкости подбора дозы, применение НОАК позволяет снизить продолжительность госпитализации и уменьшить общую стоимость госпитализации пациентов с неклапанной ФП. Причем данный результат наблюдался вне зависимости от продолжительности течения ФП или ранее получаемой терапии. Экономия составляла примерно 10% или около 1300\$, что значительно превосходит разницу в стоимости препаратов [17, 18].

Таким образом НОАК могут являться перспективной заменой варфарину как с точки зрения эффективности и безопасности для пациента, так и удобству использования и эффективности затрат системы здравоохранения.

Такая ситуация складывается в Европе, США и Канаде. Теперь обратим внимание на ситуацию с назначением и осуществлением контроля приема антикоагулянтной терапии в РФ.

По данным регионального омского регистра, включавшего 474 пациента с фибрилляцией предсердий, антикоагулянтную терапию получали всего 20 человек (4,3%) из 469 пациентов, нуждающихся в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc. Все 20 человек использовали антагонист витамина К (варфарин). 12 пациентов контролировали МНО 1 раз в месяц и чаще, остальные 8 не контролировали

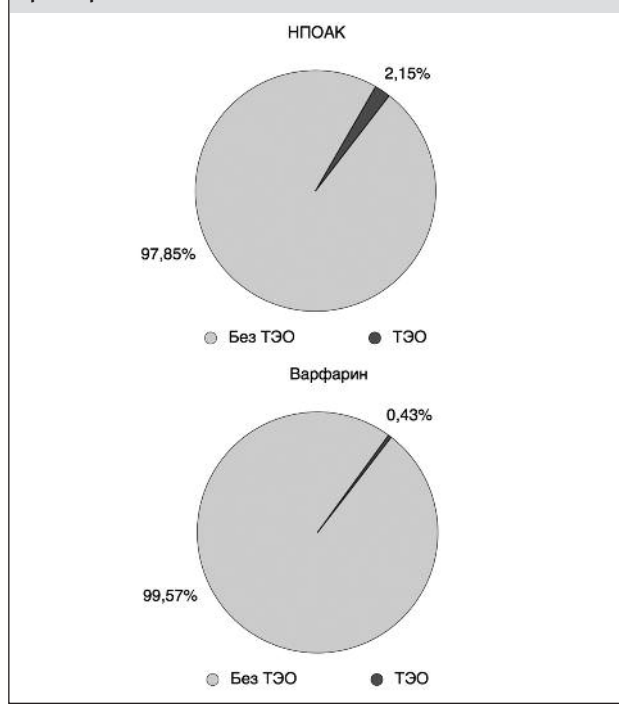
Рис. 1. Нахождение в терапевтическом окне на фоне терапии варфарином



МНО. В целевом диапазоне при включении в регистр МНО находилось у 6 пациентов (30%), менее 2 – у 10, более 3 – у 4 пациентов. Среди больных, которым ни разу не были назначены антикоагулянты, 445 имели 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂VASc, то есть антикоагулянтная терапия была абсолютно показана. При этом у 42 пациентов уже были в анамнезе тромбэмболические осложнения (ТЭО). Антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой получали 393 (82,9%) пациента. Описанная реальная клиническая практика профилактики ТЭО не отвечает современным правилам назначения антикоагулянтной терапии у больных с ФП. Особо обращает внимание отсутствие в 2013 г. назначений новых пероральных антикоагулянтов [19].

Попытка оценить приверженность к антикоагулянтной терапии и влияющие на нее факторы была предпринята в рамках регистра ПРОФИЛЬ на базе отдела профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. Из 1235, включенных в регистр пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у 161 (13%) была диагностирована ФП, при этом только у 14 риск развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂VASc был низким. Непосредственно оценка терапии на первичном приеме была проведена у 111 пациентов, за которыми было продолжено наблюдение в исследовании. По результатам исследования, из 70 пациентов, желавших принимать НОАК на референсном визите, к повторному визиту 29 (41,4%) отказались от дальнейшего приема. Ведущими причинами отказа стали удовлетворительный прием варфарина (32,6%), высокая цена данных препаратов (23,9%), перечисление побочных реакций в инструкции (15,2%), отмена врачом поликлиники/стационара (8,7%). Среди причин, отрицательно сказавшихся на приеме НОАК, явились наличие льготного обеспечения лекарственными препаратами и прием варфарина на момент референсного визита. Пациенты, принимающие НОАК, были более осведомлены о возможных исходах своего заболевания, о возможных побочных явлениях на фоне приема ОАК и чаще знакомились с инструкцией по применению препарата [20].

Рис. 2. Тромбэмболические осложнения у пациентов в регистре



По данным регистра РЕКВАЗА (г. Рязань), включившем 530 пациентов с фибрилляцией предсердий, была отмечена крайне низкая частота назначения антикоагулянтов в амбулаторных условиях – только 22 пациентам (4,2%), в том числе варфарин получали 19 (3,6%) больных с ФП, а дабигатран – 3 (0,6%). Пациентам с ФП без ИБС антикоагулянты назначались достоверно чаще (3/15, 20%), чем при сочетании ФП и ИБС (19/515; 3,7%; $p=0,002$). Частота назначения аспирина и клопидогрела при сочетании ФП и ИБС составила, соответственно, 59,6% (307 случаев) и 3,5% (18 случаев). При ФП без сопутствующей ИБС аспирин назначался реже – в 33,3% (5/15; $p=0,04$); случаев назначения клопидогрела не зафиксировано. Важно отметить, что, при ФП в сочетании с ИБС аспирин назначался достоверно чаще (59,6%), чем при ИБС без сочетания с ФП (1072/2033 больных – 52,7%; $p=0,005$). Без антикоагулянтной терапии оказались 179 (33,8%) пациентов [21].

Учитывая возрастающее количество исследований в РФ по назначению антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП неклапанной этиологии, нами была изучена структура и частота назначений антикоагулянтов в стационаре университетской клиники на примере Университетской клинической больницы (УКБ) №1 Первого МГМУ имени И.М.Сеченова среди пациентов с высоким риском развития тромбэмболических осложнений (ТЭО).

Одномоментное поперечное ретроспективное исследование включило 677 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), которым, по современным рекомендациям, была показана профилактика ТЭО. В результате из 677 проанализированных пациентов (70% женщины, 30% мужчины) только 61% получали антикоагулянты. На долю варфарина пришлось 73% больных. Среди пациентов, получающих варфарин, в 79% случаев выявлен неудовлетворительный контроль МНО вследствие пребывания вне терапевтического окна менее 60% времени. У 8,45% пациентов, получавших антагонисты витамина К, развились геморрагические осложнения. Новые пероральные антикоагулянты получали 16% пациентов (14% – дабигатран, 2% – ривароксабан). На долю

пациентов, получавших дабигатран, пришлось 4,2% кровотечений (от общего числа, получавших данный препарат), на ривароксабан – 14,3%.

Полученный результат показал, что более трети пациентов с ФП неклапанной этиологии в рутинной клинической практике получают неадекватную антитромботическую терапию. Примерно в 75% случаев в качестве антикоагулянта пациентам традиционно назначаются антагонисты витамина К (чаще всего – варфарин). В то же время только у 21,7% больных, получающих антагонисты витамина К, данный вид терапии можно признать адекватным (ТТР>60%). Также обращает на себя внимание низкий процент назначения новых пероральных антикоагулянтов, несмотря на имеющиеся преимущества данной терапии.

Исходя из полученных данных, проведенного ретроспективного исследования на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, для осуществления подбора и контроля антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий кафедрой факультетской терапии № 1 в 2012 г. был создан специализированный кабинет, оснащенный портативными устройствами для экспресс-диагностики уровня МНО. С целью повышения эффективности, безопасности и приверженности к антикоагулянтной терапии [22].

Для оценки факторов риска развития осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, сопутствующей патологии и приверженности к терапии организован регистр пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В регистр RAFAC (Registry of patients with Atrial Fibrillation with and without AntiCoagulants) включены 325 пациентов с фибрилляцией предсердий. Продолжительность наблюдения составила 24±12 мес. У пациентов, находящихся на терапии варфарином, оценивались результаты уровня МНО с помощью коагулека CoaguChek XS Plus в кабинете контроля и подбора антикоагулянтной терапии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова и в условиях клинико-диагностической лаборатории при стационаре. Кратность наблюдения: для пациентов, получающих новые пероральные антикоагулянты – 6±2 посещений в год, для пациентов, получающих антагонисты витамина К – 24±8 посещений в год (с контролем МНО). Из исследования вышло два человека по причине летального исхода (декомпенсация ХСН) – 0,62%. Двенадцать пациентов самостоятельно прекратили прием антикоагулянтов – 3,7%, но за ними было продолжено наблюдение. Таким образом, к настоящему моменту в исследовании на антикоагулянтной терапии из 325 остаются 311 пациентов – 95,7%.

По данным регистра, в группе варфарина нахождения в ТТР более 60% времени достигнуто у 41% пациентов, что в два раза превосходит нахождение в терапевтическом окне среди пациентов в рутинной клинической практике (по данным ретроспективного исследования n=677, оно составило лишь 21%), но также недостаточно, по сравнению с данными европейских исследований (рис. 1). Следовательно, более половины пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К, имеют высокий риск как развития геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений, однако несмотря на это, по данным регистра, мы получили высокий уровень эффективности и достаточно низкий процент возникновения геморрагических осложнений на фоне приема варфарина (10,34%).

За время наблюдения тромбоэмболические осложнения были отмечены всего у 3 пациентов (рис. 2).

Заключение

Таким образом, резюмируя полученную информацию, во-первых, следует отметить неблагоприятную ситуацию с назначением и ведением пациентов на антикоагулянтной терапии в целом в Российской Федерации, по сравнению с западными странами. Опыт работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии продемонстрировал возможности улучшения качества наблюдения и ведения данной группы пациентов, большую приверженность к терапии, более низкое число геморрагических и тромбоэмболических событий, но, к сожалению, данный опыт не отражает реальных возможностей российского здравоохранения и показывает лишь модель, приближенную к идеальным условиям наблюдения за пулом пациентов с ФП, находящихся на антикоагулянтной терапии.

Положительный опыт работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии, подтвержденный данными регистра, дает надежду на возможное улучшение ситуации по стране в целом, в случае создания сети кабинетов антикоагулянтной терапии, проведении межрегионального взаимодействия и оказании специализированной помощи пациентам с данным видом лечения.

Литература

1. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., Schotten U., Savelieva I., Ernst S. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Oct [cited 2014 Jul 10];31(19):2369–429. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802247>
2. Morgan C.L., McEwan P., Tukiendorf A., Robinson P.A., Clemens A., Plumb J.M. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd. 2009; 124 (1): 37–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2008.09.016>
3. Khan T.I., Kamali F., Kesteven P., Avery P., Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol*. 2004; 126 (4): 557–64.
4. Heidinger K.S., Bernardo A., Taborski U., Müller-Berghaus G. Clinical outcome of self-management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier; 2000 May 15 [cited 2015 Jun 14]. 98 (4): 287–93. Available from: <http://www.thrombosisresearch.com/article/S004938480000181X/fulltext>
5. Brouwer J.L.P., Stoevelaar H., Sucker C. The Clinical Impact of Different Coagulometers on Patient Outcomes. *Adv Ther* [Internet]. 2014; 31 (6): 639–56. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-014-0124-x>
6. Kim Y.K., Nieuwlaat R., Connolly S.J., Schulman S., Meijer K., Raju N. et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: A pilot study. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (1): 101–6.
7. Nieuwlaat R., Hubers L.M., Spyropoulos A.C., Eikelboom J.W., Connolly B.J., Van Spall H.G.C. et al. Randomised comparison of a simple warfarin dosing algorithm versus a computerised anticoagulation management system for control of warfarin maintenance therapy. *Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Jun 15]; 108 (6): 1228–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015161>
8. Poller L., Keown M., Ibrahim S., Lowe G., Moia M., Turpie A.G. et al. A multicentre randomised assessment of the DAWN AC computer-assisted oral anticoagulant dosage program. *Thromb Haemost* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Jun 15]; 101 (3): 487–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19277410>
9. Jm G., Am W., Perera R., Bankhead C., Fitzmaurice D. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation (Review). *Cochrane Collab*. 2012; 4.

10. Bloomfield H.E., Krause A., Greer N., Taylor B.C., MacDonald R., Rutks I. et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self-management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. *Ann Intern Med* [Internet]. 2011 Apr 5 [cited 2015 Jun 15]; 154 (7): 472–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464349>
11. Björck F., Sandén P., Renlund H., Svensson P.J., Själander A. Warfarin treatment quality is consistently high in both anticoagulation clinics and primary care setting in Sweden. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.016>
12. Wallvik J., Själander A., Johansson L., Bjuhr Ö., Jansson J-H. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Informa UK Ltd UK*; 2009 Jul 12 [cited 2015 Jun 21]; Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/02813430601183108>
13. Abohelaika S., Kamali F., Avery P., Robinson B., Kesteven P., Wynne H. Anticoagulation control and cost of monitoring of older patients on chronic warfarin therapy in three settings in North East England. *Age Ageing* [Internet]. 2014; 43 (5): 708–11. Available from: <http://www.ageing.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ageing/afu074>
14. Altman R., Vidal H.O. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):12. Available from: <http://www.thrombosisjournal.com/content/9/1/12>
15. Coyne K.S., Paramore C., Grandy S., Mercader M., Reynolds M., Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* [Internet]. Jan [cited 2015 Jun 22]; 9 (5): 348–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961553>
16. Biskupiak J., Ghate S.R., Jiao T., Brixner D. Cost implications of formulary decisions on oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2013; 19 (9): 789–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156648>
17. Laliberté F., Pilon D., Raut M.K., Nelson W.W., Olson W.H., Germain G. et al. Is rivaroxaban associated with lower inpatient costs compared to warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation? *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014; (April): 1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24758611>
18. Laliberté F., Pilon D., Raut M.K., Nelson W.W., Olson W.H., Germain G, et al. Hospital length of stay: is rivaroxaban associated with shorter inpatient stay compared to warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation? *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014; 30 (4): 645–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256067>
19. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. *Трудный пациент*. 2015; 13: 4: 8–11 / Korennova O.Ju., Mal'cev S.N., Petrenko A.V., Bulahova E.Ju. Fibrilljacija predserdij v real'noj klinicheskoj praktike: uroki odnogo regional'nogo registra. *Trudnyj pacient*. 2015; 13: 4: 8–11. [in Russian]
20. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В., от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014; 10 (6) / Marcevic S.Ju., Navasardjan A.R., Kutishenko N.P., Zaharova A.V., ot imeni rabochej grupy registra PROFIL". *Ocenka priverzhennosti k priemu novyh peroral'nyh antikoagulyantov u pacientov s fibrilljaciej predserdij po dannym registra PROFIL"*. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 2014; 10 (6). [in Russian]
21. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014; 10 (4) / Luk'janov M.M., Bojcov S.A., Jakushin C.S., Marcevic S.Ju. *Diagnostika, lechenie, sochetannaja serdechno-sosudistaja patologija i soputstvujushhie zaboljevanija u bol'nyh s diagnozom «fibrilljacija predserdij» v uslovijah real'noj ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki (po dannym REGistra KardioVaskuljarnyh ZAbolevanij REKVAZA)*. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 2014; 10 (4). [in Russian]
22. Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015; 11 (2) / Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. *Antikoagulyantnaja terapija v real'noj klinicheskoj praktike: dannye retrospektivnogo odnomomentnogo issledovanija*. *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii*. 2015; 11 (2). [in Russian]

Сведения об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна – врач-кардиолог лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 1, научный сотрудник НИО аритмологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Царев Иван Леонидович – студент 6 курса ЦИОП «Медицина будущего» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Сулимов Виталий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова