

Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П., Захарова А. В., Толпыгина С. Н., Воронина В. П., Лерман О. В., Дмитриева Н. А. от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ**

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. В рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ оценить риск тромбозомболических осложнений (ТЭО) согласно шкале CHA₂DS₂-VASc, структуру и динамику назначения антитромботических препаратов пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП) за двухлетний период (2012-2014гг).

Материал и методы. В регистре ПРОФИЛЬ выделены больные с ФП, обратившиеся за период с 10.2013 по 06.2014 за консультацией в специализированный кардиологический центр. Данный визит является референсным (РВ). Всем пациентам (n=91) ретроспективно по данным анкетирования, опроса и представленным медицинским документам проведена оценка терапии оральными антикоагулянтами (ОАК), которую они получали в 2012г. Проспективно оценена терапия ОАК на момент визита по данным заполненной медицинской документации: общая карта пациента, включенного в регистр ПРОФИЛЬ, и карта пациента с ФП. Проанализирована рекомендованная терапия.

Результаты. За период наблюдения выявлено достоверное увеличение частоты назначения ОАК пациентам высокого риска

с ТЭО и ФП (p<0,05). В 2012г ОАК принимали 32,3%, в 2014г на момент РВ — 63,8%. После РВ была 84,6% пациентам рекомендована терапия ОАК. Увеличение частоты назначения ОАК было только за счет увеличения частоты назначения новых ОАК, частота назначения варфарина не изменилась: 25,6% в 2012г vs 24,2% на момент РВ vs 20,9% рекомендованной терапии после РВ.

Заключение. Появление новых ОАК на российском рынке позволило увеличить количество пациентов с ФП, принимающих ОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, регистр, новые оральные антикоагулянты.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-35-40>

Поступила 18/11-2014

Принята к публикации 04/12-2014

The evaluation of antithrombotic treatment prescription dynamics in patients with atrial fibrillation by the data of PROFILE registry

Martsevich S. Yu., Navasardian A. R., Kutishenko N. P., Zakharova A. V., Tolpygina S. N., Voronina V. P., Lerman O. V., Dmitrieva N. A. On behalf of the PROFILE registry workgroup**

FSBI “State Scientific-Research Center of Preventive Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Aim. As a part of outpatient registry PROFILE to study the thromboembolic risk (TER) according to CHA₂DS₂-VASc score, the structure and dynamics of antiplatelet drugs prescription for the patients with atrial fibrillation (AF) during two-year period (2012-2014).

Material and methods. In the PROFILE registry the patients with AF were selected, requested medical assistance from 10.2013 till 06.2014 at specialized cardiological center. The visit was marked as Referent (RV). All patients (n=91) were retrospectively assessed using questionnaires, and medical data, and then they underwent the oral antithrombotic medication (OAM) evaluation that they had been receiving since 2012. Prospectively OAM therapy at the visit was evaluated by the data of medical documents filled: the main chart of a patient, included into PROFILE registry, and AF patient chart. The recommended therapy was analyzed.

Results. During follow-up period there was relevant increase of OAM prescription to the patients with high TER and AF (p<0,05). In 2012 the OAM took 32,3% and in 2014 at RV — 63,8%. After RV to 84,6% patients the OAM were recommended. Increase of OAM prescription was found just by the novel OAM, warfarin prescription rate did not change: 25,6% in 2012 vs 24,2% at RV vs 20,9% of recommended during RV.

Conclusion. Availability of novel OAM led to the increase of AF patients receiving OAM.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, registry, novel oral anticoagulants.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 35–40
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-35-40>

ABK — антагонисты витамина К, КР — клинические рекомендации, МИ — мозговой инсульт, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОАК — оральные антикоагулянты, ОПФ — отдел профилактической фармакотерапии, РВ — референсный визит, ПРОФИЛЬ — регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии, ТЭ — тромбозомболия, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, GLORIA-AF — GLOBAL Registry on long-term oral Anti-thrombotic treatment in patients with Atrial Fibrillation — международный амбулаторно-поликлинический регистр фибрилляции предсердий, CHA₂DS₂-VASc (C — Congestive heart failure/LV dysfunction, H — Hypertension, A — Age ≥75, D — Diabetes mellitus, S — Stroke/TIA/TE, V — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), A — Age 65-74 y., S — Sex category (ie female gender)) — шкала оценки риска тромбозомболических осложнений, HAS-BLED (H — Hypertension, A — Abnormal renal and liver function, S — Stroke, B — Bleeding, L — Labile INRs, E — Elderly, D — Drugs or alcohol) — шкала оценки риска геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 e-mail: bk_nar@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Навасардян А. Р.* — аспирант отдела, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории отдела профилактической фармакотерапии, Захарова А. В. — к.м.н., н.с. отдела, Толпыгина С. Н. — к.м.н., в.н.с. отдела, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, Дмитриева Н. А. — к.м.н., н.с. отдела].



Рис. 1 Схема настоящего исследования.

Введение

Важнейшей частью лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является оптимальная антикоагулянтная терапия с целью предотвращения мозгового инсульта (МИ) в результате тромбоэмболии (ТЭ). Терапия антикоагулянтами в соответствии с современными клиническими рекомендациями обязательна у всех пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и любым риском геморрагических осложнений на фоне такой терапии [1]. Принципы профилактики МИ, основанные на оценке риска данного осложнения и назначения антикоагулянтов *per os* были разработаны более 20 лет назад. С начала второй половины прошлого столетия основными средствами, предотвращающими возникновение МИ на фоне ФП, являлись антагонисты витамина К (АВК). Наиболее часто из препаратов этой группы назначают варфарин. Применение варфарина по данным ряда рандомизированных, клинических исследований существенно снижает вероятность развития ТЭО: AFASAK I (Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation) [2], SPAF I (Stroke prevention in atrial fibrillation study) [3], BAATAF (The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators) [4], SPINAF (the Stroke Prevention in Non-Rheumatic Atrial Fibrillation) [5], EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) [6]. Основные критерии терапии АВК уже много лет отражены в клинических рекомендациях [7, 8].

Проблема полноценного охвата терапией оральными антикоагулянтами (ОАК) пациентов с ФП и высоким риском ТЭ существует уже давно. В настоящее время в странах Запада АВК получают от 40% до 60% пациентов высокого риска ТЭО [9-11]. В РФ по данным разных иссле-

дований варфарин реально получают от 2 — 4,2% до 30% [12-15]. Одним из объяснений недостаточности использования АВК является неудобство его приема. Недавно появившиеся новые ОАК (НОАК), с одной стороны позволили сделать терапию антикоагулянтами более удобной, с другой — значительная часть пациентов становится перед трудной задачей приобретения этих препаратов, т.к. стоимость их весьма высока, и они, как правило, не охвачены льготным обеспечением.

Целью настоящего исследования было оценить динамику назначения антитромботической терапии пациентам с ФП, по данным регистра ПРОФИЛЬ (Регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии) за период с 2012г по 2014г, в т.ч. оценить долю НОАК в структуре такой терапии.

Материал и методы

Протокол регистра ПРОФИЛЬ (далее Регистр) был описан, в предыдущих работах [16-18]. В него включают всех больных, обращающихся в отдел профилактической фармакотерапии (ОПФ) ГНИЦПМ с целью консультации. За период с января 2012г по июнь 2014г в Регистр включили 1141 человек, 157 из которых имели ту или иную форму ФП, что составляет 13,7% от общего числа больных.

Представленная работа является одномоментным исследованием с ретроспективным анализом в рамках Регистра. Предметом изучения послужили все пациенты с ФП, обратившиеся за период с 01.10.2013г по 30.06.2014г (n=91). Этот визит рассматривается как референсный. Во время референсного визита (РВ) врачом помимо базовой карты Регистра, заполнялась специализированная карта пациента с ФП; дополнительно проводили анкетирование пациента. Специально созданная для этого анкета включала вопросы о понимании опасности данного заболевания, о приверженности рекомендованной терапии, о понимании смысла приема ОАК, а также о возможных нежелательных явлениях на фоне такой терапии.

На основании карты Регистра, а также данных анкетирования, ретроспективно оценивалась антитромботическая терапия и течение самого заболевания за последние несколько лет. Более подробно дизайн настоящего исследования представлен на рисунке 1.

Данные, полученные в настоящем исследовании, анализировались методами описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

За указанный период времени анкетирование проведено у 91 пациента с ФП. В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов на момент проведения РВ. Средний возраст пациентов составил $69,7 \pm 9,2$ лет, средний срок наблюде-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов на момент РВ

	Пациенты с ФП (n=91)
Возраст (лет)	69,7±9,2
Срок наблюдения в ОПФ (лет)	5,1±4,9
Пол (ж/м)	42/49
Пароксизмальная/ постоянная форма	59/32
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	4,0±1,5
HAS-BLED (баллы)	1,8±0,9

Примечание: ОПФ — отдел профилактической фармакотерапии.

Таблица 2
Общая оценка риска МИ по шкале CHA₂DS₂-VASc и частота ее отдельных компонентов (n=91)

Фактор риска	Частота распространения (%)
АГ	79,1%
Сосудистые заболевания	72,5%
Женский пол	46,2%
ХСН*	45,0%
Возраст 65-74 года	51,6%
Возраст ≥75 лет	26,4%
СД-2	19,8 %
МИ	12,1%
ТИА	3,3%
Среднее значение CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,0±1,5

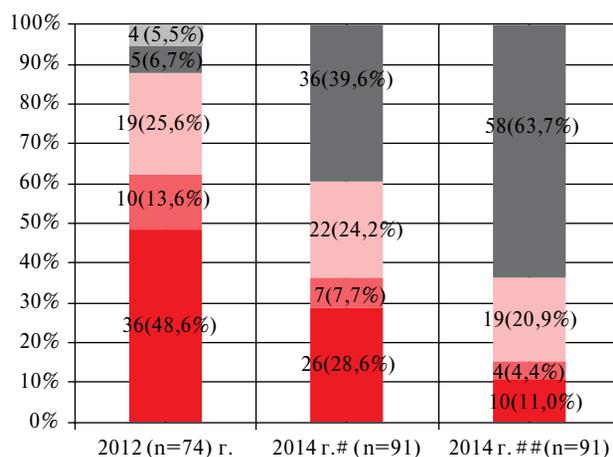
Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД-2 — сахарный диабет 2 типа; ТИА — транзиторная ишемическая атака, * — застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса <40%.

Таблица 3
Оценка геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED и частота ее отдельных компонентов (n=91)

Факторы риска	Частота (%)
Возраст >65 лет	78,0%
АГ (САД >160 мм рт.ст.)	35,2%
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения.	33,0%
ОНМК	12,1%
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям	12,1%
Лабильное МНО	6,6%
Нарушение функции почек	3,3%
Злоупотребление алкоголем	3,3%
Нарушение функции печени	1,1%
Среднее значение HAS-BLED	1,8±0,9

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ния — 5,1±4,9 лет. Мужчин было 49 (53,8%), женщин — 42 (46,2%). Пароксизмальная форма ФП отмечена у 59 (64,8%), постоянная форма — у 32 (35,2%) пациентов. При оценке риска ТЭО средние значения согласно шкале CHA₂DS₂-VASc составили



■ Нет данных
■ НОАК
■ Варфарин
■ Отсутствие терапии
■ Антиагреганты

Рис. 2 Динамика анти тромботической терапии у пациентов с ФП по данным регистра ПРОФИЛЬ.

Примечание: # — анти тромботическая терапия до референсного визита; ## — анти тромботическая терапия после РВ.

4,0±1,5 баллов. Средние значения риска геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии согласно шкале HAS-BLED составили 1,8±0,9 баллов. Более детально распределение отдельных компонентов вышеуказанных шкал представлены в таблицах 2 и 3.

По данным анамнеза, представленным медицинским документам и опросу, среди 91 пациента с ФП, в 2012г ФП отсутствовала у 12 человек. У 5 больных с ФП в 2014г четких данных о ее наличии в 2012г не было. Соответственно, у этих 17 больных в 2012г отсутствовали показания к использованию терапии АК. За два года у 4 пациентов пароксизмальная форма ФП трансформировалась в постоянную.

Среди 74 пациентов с ФП в 2012г антикоагулянтную терапию, соответствующую современным клиническим рекомендациям (КР), принимали 24 (32,3%) пациента, из которых 19 (25,6%) принимали варфарин, 5 (6,7%) — НОАК (преимущественно дабигатран). Антиагреганты в качестве профилактики ТЭО использовали 36 (48,6%) пациентов, отсутствовала любая анти тромботическая терапия у 10 (13,6%) пациентов.

На момент РВ в ОПФ ОАК принимали уже 58 (63,8%) среди 91 пациента с ФП, имевших показания к назначению антикоагулянтной терапии, варфарин использовали 22 (24,2%), НОАК — 36 (39,6%). Антиагреганты принимали 26 (28,6%) пациентов; у 7 (7,7%) пациентов анти тромботическая терапия отсутствовала.

После РВ ОАК были рекомендованы 77 (84,6%) пациентам с ФП, в т.ч. варфарин — 19 пациентам (20,9%), НОАК — 58 (63,7%). Антиагреганты рекомендованы к приему 10 (11,0%) больным с ФП, что меньше исходного количества принимающих анти-

Таблица 4

Характеристика пациентов с высоким риском ТЭО, кому не был рекомендован прием ОАК на момент анкетирования в ОПФ (октябрь 2013г — июнь 2014г)

	Пациенты, которым не рекомендован прием ОАК (n=13)*	Пациенты, которым рекомендован прием ОАК (n=78)	p
Срок наблюдения в ОПФ (лет)	6,15±5,06	4,88±4,94	p=0,395
Возраст (лет)	65,75±9,43	70,29±8,63	p=0,098
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	2,61±1,04	3,60±1,54	p=0,028
HAS-BLED(баллы)	1,69±1,11	2,00±0,83	p=0,245
Пароксизмальная форма ФП/ Постоянная форма ФП	13/0	46/32	-

Примечание: * — у всех пациентов, кому не рекомендовали прием ОАК — пароксизмальная форма ФП, у 9 пациентов пароксизм был однократно в жизни. У 4 пациентов — нет данных о частоте пароксизмов.

Таблица 5

Оценка антитромботической терапии у пациентов с ФП по данным регистра ПРОФИЛЬ, всей популяции регистра GLORIA-AF и данных регистра GLORIA-AF по Азиатскому региону

	GLORIA-AF (n=10675)	GLORIA-AF Азия (n=1957)	ПРОФИЛЬ (n=91) (терапия до РВ)
Антиагреганты	11,5%	25,7%	28,6%
Отсутствие терапии	7,6%	16,9%	7,6%
Варфарин	32,3%	31,9%	24,2%
НОАК	47,7%	25,5%	39,6%
Другие	0,9%	-	-

агреганты (28,6%). Отсутствие всякой антитромботической терапии в 2012г отмечено в 13,6%, в 2014г: до РВ — 7,6%, после РВ — 4,4%. Динамика получаемой антитромботической терапии за последние несколько лет представлена на рисунке 2.

Таким образом, за 2 года увеличилось количество пациентов, принимавших антикоагулянтную терапию, удовлетворяющую современным КР, преимущественно за счет приема НОАК (p>0,05). Динамика роста частоты приема варфарина отсутствовала (p<0,05). Также, уменьшилось количество пациентов, использующих антиагреганты, как основной препарат в качестве профилактики ТЭО ФП (p>0,05).

В таблице 4 представлена характеристика больных (n=13), которым во время РВ не была рекомендована терапия ОАК. Эта когорта пациентов не отличалась от пациентов, которым была рекомендована терапия ОАК по возрасту (p=0,0981), сроку наблюдения в ОПФ (p=0,3951), риску геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED (p=0,2453). Однако в группе, где отсутствовала терапия ОАК, риск ТЭО был ниже, чем в группе принимающих ОАК (p=0,028). У всех пациентов была пароксизмальная форма ФП. При детальном анализе, из анамнеза известно, что у 9 пациентов пароксизм был однократно в жизни. У 4 пациентов — отсутствовали сведения о частоте пароксизмов.

Учитывая недостаточное количество Российских регистров ФП, была предпринята попытка сравнения

пациентов с ФП, вошедших в Регистр, с крупным международным регистром GLORIA-AF, данные которого были опубликованы недавно [19, 20].

В таблице 5 отражена оценка антитромботической терапии у пациентов с ФП по данным Регистра, всей популяции регистра GLORIA и сведений регистра GLORIA по Азиатскому региону, куда была отнесена РФ. Частота приема НОАК и отсутствие антитромботической терапии были приблизительно на одном уровне, как в общей популяции Регистра GLORIA, так и в Регистре. Варфарин в международном регистре был рекомендован чаще, чем в Регистре. Частота рекомендации антиагрегантов в общей популяции регистра GLORIA была ниже, чем в Азиатском регионе и в Регистре.

Обсуждение

Для решения основной задачи исследования — оценки динамики назначения ОАК у больных с ФП за двухлетний период — были изучены данные Регистра. Это относительно небольшой регистр больных, обратившихся по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в специализированный медицинский центр. Поэтому в первую очередь интересовало, насколько больные с ФП, включенные в Регистр, отличались от таких же больных, вошедших в значительно более крупные регистры.

Одним из крупных регистров ФП является GLORIA-AF, куда включены 10675 человек с ФП. При сопоставлении с этим международным реги-

стром GLORIA-AF, средний возраст пациентов с ФП в котором составил 71,0 год (64,0-78,0), в Регистре 69,7 лет (60,5-78,9). Доля женщин с ФП в международном регистре — 45,5%, в Регистре — 46,2%. Распространенность артериальной гипертензии в зарубежном регистре составила 74,9%, сахарного диабета 2 типа — 23,0%, в Регистре — 79,1% и 19,8%, соответственно. Наличие острых нарушений мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда у пациентов с ФП в регистре GLORIA составило 9,4% и 10,5%, в Регистре — 12,1% и 16,5%, соответственно. В Регистре распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и заболеваний коронарных артерий была выше, чем в GLORIA-AF. ХСН в Регистре отмечена у 45,0%, атеросклеротическое поражение коронарного русла — у 35,2%; в зарубежном регистре — 23,7% и 20,6%, соответственно. Средний и высокий риск ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc в регистре GLORIA составил 14,5% и 85,5%, в Регистре — 2,2% и 97,8%, соответственно. По-видимому, более высокую долю пациентов со средним риском ТЭО в регистре GLORIA можно объяснить ранней диагностикой ФП за рубежом и более высокой распространенностью ХСН и ишемической болезнью сердца у пациентов в Регистре.

Таким образом, по полу, возрасту, распространенности артериальной гипертонии и сахарного диабета 2 типа, перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения и острым инфарктом миокарда больные в регистрах были вполне сопоставимы. В Регистре чаще встречали ХСН и атеросклеротическое поражение коронарных артерий, что привело к более высокому количеству пациентов с высоким риском ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc.

В представленном исследовании выявлено увеличение числа больных, принимающих ОАК за последние два года. Необходимо отметить, что именно за этот промежуток времени (начиная с 2012г) появились на лекарственном рынке НОАК, хотя частота назначения варфарина оставалась прежней. Это подтверждает мысли о том, что основной причиной неназначения ОАК были неудобства приема варфарина ввиду необходимости контроля международного нормализованного отношения (МНО).

Это свидетельствует также о том, что пациенты в принципе готовы покупать НОАК, несмотря на их высокую стоимость. С другой стороны, нельзя не обращать внимания, что частота приема варфарина по данным Регистра оказалась значительно выше, чем по данным других российских регистров [12, 13, 15]. По-видимому, сравнительно низкая частота назначения варфарина в представленных регистрах связана как с недостаточностью понимания проблемы ФП врачами, в частности, знанием ее осложнений, так и невыполнением пациентами рекомендаций врачей

по приему варфарина, в т.ч. из-за неудобства его использования. В определенной степени, неудобство использования этого препарата связано с его приемом, невозможностью сочетания с рядом других препаратов, лабильностью МНО и необходимостью контроля МНО [21].

Нельзя не учитывать, что Регистр является регистром специализированного стационара федерального уровня, врачи которого активно используют в своей практике КР. Стоит отметить также, что пациенты Регистра достаточно длительно наблюдались в ОПФ (45,1% пациентов >4 лет). Одновременно, нельзя не учитывать, что большая часть больных (74,7%) имела высшее образование, в т.ч. ученую степень (20,8%). Это свидетельствует о том, что выборка Регистра хотя и соответствовала в целом другим регистрам по клиническим характеристикам, но отличалась от них по социальному статусу. Все выше представленные факторы, по-видимому, и повлияли на достаточно высокую частоту приема ОАК пациентами из Регистра.

У ряда пациентов (n=13), которым, согласно шкале CHA₂DS₂-VASc был необходим прием ОАК, данного лечения назначено не было. У всех пациентов была пароксизмальная форма ФП с редкими и/или единичными пароксизмами. В тактике ведения таких пациентов, по-видимому, ключевую роль сыграл клинический опыт врача, а не КР.

Заключение

За период проведения настоящего исследования (2012-2014гг) выявлено достоверное увеличение доли больных, принимающих ОАК, в основном за счет увеличения доли больных, получающих НОАК.

По данным Регистра, 63,8% пациентов с ФП принимали ОАК на момент РВ (2014г) и 84,6% пациентам был рекомендован прием ОАК после референсного визита. Относительно высокий охват ОАК в Регистре, по-видимому, обусловлен длительным сроком наблюдения пациентов в специализированном центре и их высоким социальным статусом.

Что касается неназначения пациентам ОАК с редким или единичным пароксизмом ФП и высоким риском ТЭО, то в данной когорте пациентов на тактику ведения преобладало влияние клинического опыта врача над КР.

****Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ:** Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Дроздова Л. Ю., Загребельный А. В., Захарова А. В., Кутишенко Н. П., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Мартынова Г. В., Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Никулина А. А., Рязанова Г. С., Суворов А. Ю., Толпыгина С. Н.

Благодарность. Все авторы выражают благодарность Г.С. Рязановой за помощь в организации работы.

Литература

- Guidelines for the management of atrial fibrillation. 2013r.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-9.
- The SPAF I working group. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-39.
- The BAATAF working group. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11.
- Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-12.
- EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack; AHA/ASA Guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
- Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RSC, RSCSA AND ACS, 2012. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г.).
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290(20): 2685-92.
- Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Nieuwlaar R; European Heart Survey Investigators. *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2422-34. Epub 2005 Oct 4.
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014; 167(3): 329-34. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.006. Epub 2013 Dec 19.
- Marcevic SY, Ginzburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2012; 8(5): 681-4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8(5): 681-4).
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Ginzburg ML, et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2013; 9(2): 114-22. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(2): 114-22).
- Serdechnaja E, Jur'eva S. Atrial fibrillation: Stroke prevention in real clinical practice. *Cardiology* 2013; 4: 17-21. Russian (Сердечная Е., Юр'ева С., Фибрилляция предсердий: Профилактика инсульта в реальной практике врача. Кардиология 2013; 4: 17-21).
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (According to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2014;10(4):366-77. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. 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): 366-77).
- Martsevich SYu, Gaysenok OV, Tripkosh SG. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9(2):133-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсёнок О.В., Трипкош С.Г. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гипохолестеринемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(2): 133-7).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Gaysenok OV, Tripkosh S.G. Original Medicines and Generics: an Analysis of Efficacy and Safety via Controlled Studies and Using the Register on the Example of Amlodipine. *Kardiologija* 2013; 5: 4-55. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г. Оригинальные препараты и дженерики: анализ эффективности и безопасности с помощью контролируемых исследований и с использованием регистра на примере амлодипина. Кардиология 2013; 5: 4-55).
- Martsevich SYu, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(2): 35-9. Russian (Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(2): 35-9).
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014; 167(3): 329-34. doi: 10.1016/j.ahj.2013.12.006. Epub 2013 Dec 19.
- Pfeilschiffer W, Luger S, Brunkhorst R, et al. The gap between trial data and clinical practice — an analysis of case reports on bleeding complications occurring under dabigatran and rivaroxaban anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36(2): 115-9. doi: 10.1159/000352062. Epub 2013 Sep 11.
- William L Baker, Pharm D, et al. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *J Manag Care Pharmacy* 2009; 15 (3): 244-52.