

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРИЕМУ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ

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

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. В рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ оценить частоту приема новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и выявить факторы, влияющие на нее.

Материал и методы. В исследовании было включено 111 пациентов с ФП, которые обратились в специализированный кардиологический центр в 2013-2014 гг. На референсном визите пациентам была рекомендована терапия пероральными антикоагулянтами (ОАК; n=97). С целью оценки приверженности рекомендованной терапии при помощи анкетирования пациенты были вызваны повторно. По факту приема ОАК пациенты были разделены на две группы. Далее проводился анализ факторов, влияющих на приверженность терапии ОАК.

Результаты. Из 70 пациентов желавших принимать ОАК на референсном визите, к повторному визиту 29 (41,4%) отказались принимать ОАК. Ведущими причинами отказа от приема ОАК 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 ОАК, явились наличие льготного обеспечения лекарственными препаратами и прием варфарина на момент референсного визита. Пациенты, принимающие ОАК, были более осведомлены о возможных исходах своего заболевания, о возможных побочных явлениях на фоне приема ОАК и чаще знакомы с инструкцией по применению препарата.

Заключение. Настоящее исследование позволило оценить частоту приема ОАК и факторы, влияющие на приверженность пациентов терапии ОАК.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, регистр, анти тромботическая терапия, новые пероральные антикоагулянты, приверженность к приему препарата.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):625-630

The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register

S.Y. Martsevich, A.R. Navasardyan*, N.P. Kutishenko, A.V. Zakharova, on behalf of the working group of the PROFILE register**
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study in the PROFILE register the rate of new oral anticoagulants (NOAC) taking in patients with atrial fibrillation (AF) and to identify the factors influencing it.

Material and methods. Patients with AF who applied to the Cardiology Center in 2013-2014 (n=111) were included into the study. The oral anticoagulants (OAC) were recommended to patients at the reference visit (n=97). Inquiry in questionnaire format was performed to assess the compliance to recommended therapy at the follow-up visit. Patients were divided into two groups according to taking/not-taking NOAC. Analysis of the facts that influence the compliance to NOAC therapy was performed.

Results. At the reference visit 70 patients desired to receive NOAC. At the follow-up visit 29 (41.4%) patients refused to take NOAC. Leading causes of NOAC refusal were satisfactory with warfarin (32.6%), the high price of these drugs (23.9%), the description of adverse reactions in the patient information leaflet for medicines (15.2%), and withdrawal by physician in outpatient clinic/hospital (8.7%). Preferential provision of medicines and warfarin therapy at the time of reference visit had a negative impact on the taking of NOAC. Patients taking NOAC were more aware of the possible outcomes of their illness, the possible side effects of OAC and were more familiar with patient information leaflet for medicines.

Conclusion. The study assessed NOAC taking rate and the factors influencing patients' compliance to NOAC therapy.

Key words: atrial fibrillation, register, antithrombotic therapy, new oral anticoagulants, treatment compliance.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):625-630

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

**Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, Л.Ю. Дроздова, А.В. Загребельный, А.В. Захарова, Н.П. Кутишенко, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, Г.В. Мартынова, С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, А.А. Никулина, Г.С. Рязанова, А.Ю. Суворов, С.Н. Толпыгина (The Task Force for the PROFILE register: V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, L.Yu. Lrozdova, A.V. Zagrebelnyy, A.V. Zakharova, N.P. Kutishenko, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, G.V. Martynova, S.Y. Martsevich, A.R. Navasardyan, A.A. Nikulina, G.S. Ryzanova, A.Yu. Suvorov, S.N. Tolpygina)

Внедрение в клиническую практику новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) является одним из главных достижений кардиологии последних лет. На протяжении более чем двух десятилетий стандартом профилактики мозгового инсульта (МИ) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) были антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь – варфарин [1-3].

Применение этих препаратов спасло жизни сотням тысяч больных. Однако особенности фармакологического действия АВК, в первую очередь, нестабильность клинического эффекта, создают проблемы для врача и больного [4,5]. Вследствие этого часто происходит досрочное прекращение приема пероральных антикоагулянтов (ОАК), нередко врачи вообще отказываются от назначения ОАК из-за сложностей с подбором дозы препарата и наличием побочных эффектов [6].

Появление НОАК в клинической практике в 2012 г. значительно улучшило процесс профилактики МИ у больных с ФП: эти препараты используются в фиксированных дозах и не требуют регулярного контроля эффекта. Согласно результатам клинических исследова-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Навасардян Артур Рубенович – аспирант того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., н.с. того же отдела

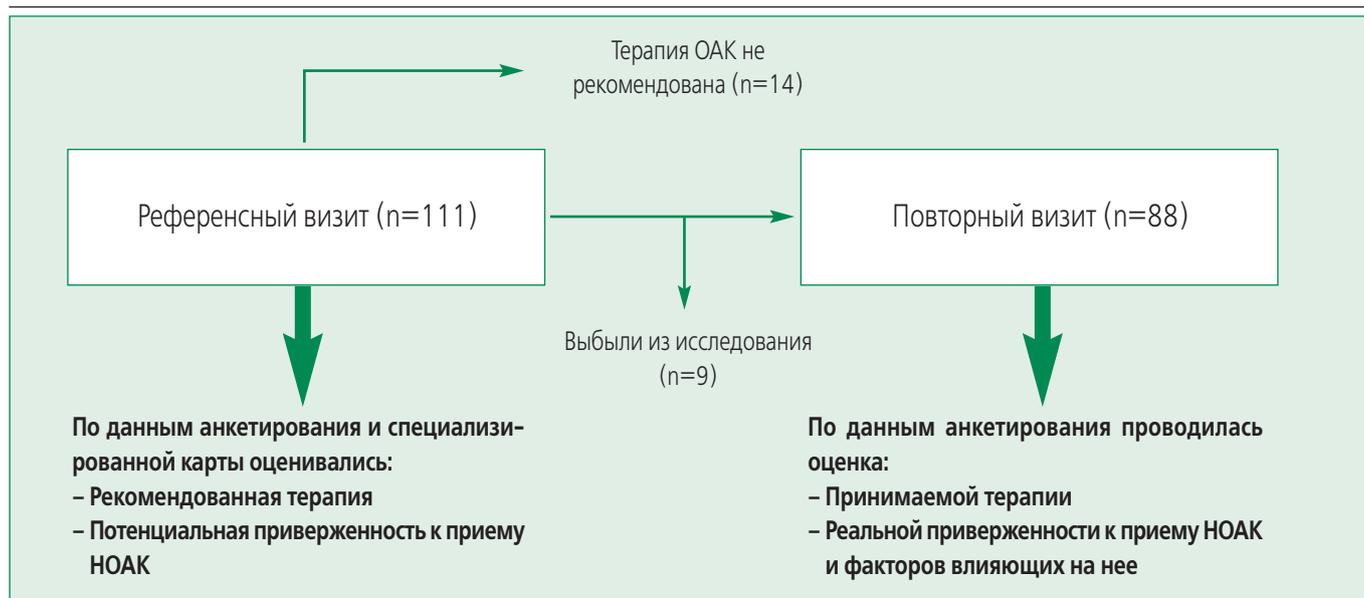


Рисунок 1. Схема исследования

ний они, по крайней мере, не уступают варфарину в долгосрочной эффективности и безопасности [7-9].

Опыт клинического приема НОАК пока небольшой, эти препараты имеют ряд ограничений по сравнению с варфарином, кроме того, их стоимость значительно превосходит стоимость варфарина [10]. Все это диктует необходимость изучения реальной практики назначения НОАК, а также приверженности больных к терапии этими препаратами.

Цель настоящего исследования – в рамках регистра ПРОФИЛЬ оценить приверженность к приему НОАК у пациентов с ФП, а также оценить факторы, влияющие на данную приверженность.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках регистра ПРОФИЛЬ. Подробно протокол этого регистра был описан в более ранних публикациях [11-13]. В регистр включались все больные, обратившиеся в отдел профилактической фармакотерапии (ОПФ) Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦ ПМ) по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с целью консультации. За период с 01.01.2012 по 01.09.2014 гг. в регистр вошли 1235 человек, 161 (13%) из которых имели ту или иную форму ФП.

Данные, представленные в статье, охватывают период с 01.10.2013 по 01.10.2014 гг. Первый визит пациента в рамках указанного временного периода расценивался как референсный. За это время в ОПФ обратились 111 больных с ФП. Всем больным проводилась оценка принимаемой антитромботической терапии (АТТ), а также, согласно современным клиническим рекомендациям, была проведена стратификация риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) с помощью шкалы

CHA₂DS₂-VASc [14,15]. Всем больным, имевшим показания к приему НОАК, был назначен один из препаратов этой группы. Всем пациентам была предоставлена информация о стоимости этих препаратов, удобстве приема, об их преимуществах по сравнению с варфарином и возможных нежелательных явлениях.

Приверженность терапии НОАК оценивалась по данным анкетирования. Для этого была разработана специальная анкета, оценивающая приверженность пациента к назначенной врачом терапии, в т.ч. терапии НОАК, его представление и информирование о возможных осложнениях, связанных с ФП, методах их профилактики и нежелательных явлениях, возникающих на фоне терапии ОАК. Заполнение анкеты осуществлялось пациентом самостоятельно перед визитом к врачу. Схема исследования представлена на рис. 1.

Было введено понятие «потенциальной приверженности» к терапии НОАК, о которой судили в том случае, если больной в анкете, заполненной во время референсного визита, был готов принимать эти препараты. Кроме того, было введено понятие «фактической приверженности» терапией НОАК, которую оценивали во время повторного визита через 1-6 мес.

Все пациенты подписывали информированное согласие, утвержденное независимым этическим комитетом ГНИЦПМ.

Полученные результаты были обработаны программой Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Данные, анализировались методами описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической, ее средне-квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении выборки. Количественные признаки с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me) и перцентильно-ранжирования (25-75 перцентили). Различия меж-

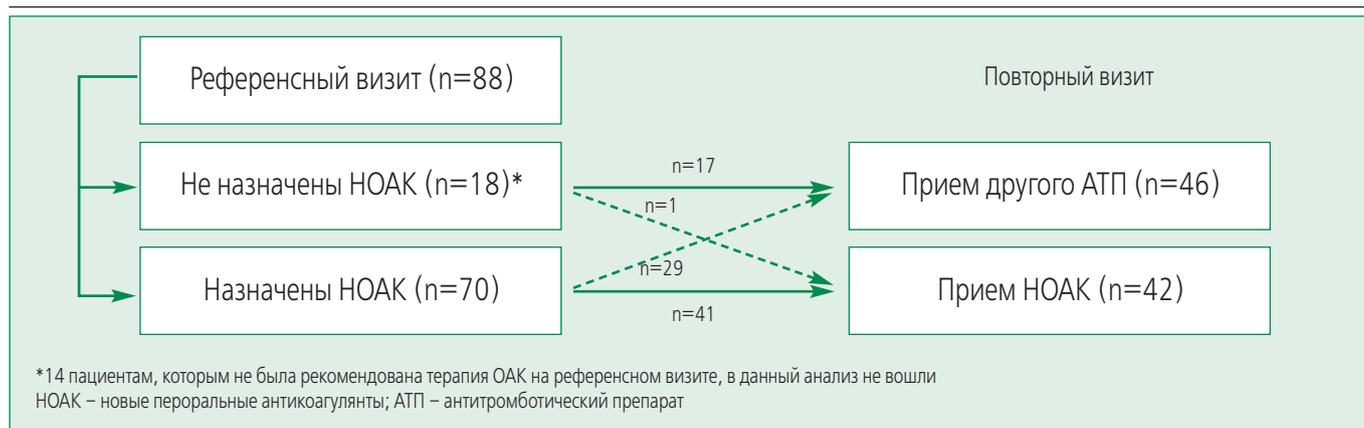


Рисунок 2. Распределение пациентов согласно рекомендованной терапии на референсном визите и принимаемой антитромботической терапии на повторном визите (n=88)

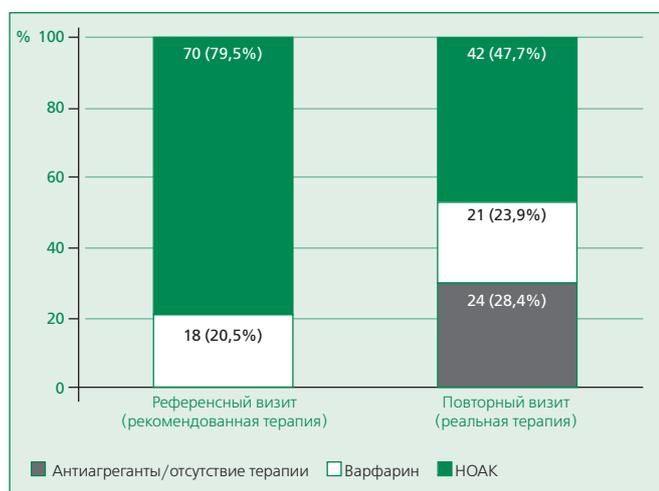


Рисунок 3. Группа потенциальной и реальной приверженности к терапии НОАК по данным регистра ПРОФИЛЬ (n=88)

ду изучаемыми группами были оценены по непараметрическим критериям (U-критерий Манна-Уитни) для количественных величин и с помощью χ^2 для номинальных переменных. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении групп по качественному признаку использовался расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Проанализированы данные 111 пациентов с ФП, которые вошли в регистр ПРОФИЛЬ за указанный период времени. Из них мужчин – 62 (55,9%), женщин – 49 (44,1%), медиана возраста пациентов составила 69,0 (66,0-76,0) лет. Пароксизмальная форма ФП была выявлена у 69 (62,2%) пациентов, постоянная форма – у 42 (37,8%). Средний срок наблюдения в ОПФ составил 3,0 (1,0-8,0) года. Риск развития ТЭО по данным шкалы CHA₂DS₂-VASc составил в среднем 4,0 (3,0-5,0) балла, а по шкале CHADS₂ – 2,0 (1,0-2,0) балла. Риск развития геморрагических осложнений на фоне

приема ОАК согласно шкале HAS-BLED составил в среднем 2,0 (1,0-2,0) балла. Прием ОАК был показан 110 (99,1%) пациентам из 111.

Во время проведения референсного визита 70 (79,5%) пациентов из 88 согласились принимать рекомендованную им терапию НОАК, 13 пациентам (11,7%) высокого риска ТЭО терапия ОАК на данном визите не была рекомендована. Кроме того 1 пациент (0,9%) был низкого риска ТЭО согласно шкале CHA₂DS₂-VASc. В окончательный анализ эти пациенты включены не были. Пациенты, которые согласились принимать НОАК во время референсного визита, составили группу потенциально приверженных к приему данной группы препаратов. Во время повторного визита в результате проведенного анкетирования было выявлено, что реально НОАК начали принимать 42 пациента (47,8%), в т.ч. один пациент, отказавшийся принимать НОАК во время референсного визита (рис. 2). Схема реального приема АТП за время исследования представлена на рис. 3.

Из 29 пациентов, отказавшихся принимать НОАК, 10 человек продолжали принимать варфарин, 16 пациентов принимали антиагреганты, а 3 пациента АТП не принимали. Наиболее частыми причинами отказа от приема НОАК по данным анкетирования во время повторного визита были отсутствие значимых проблем при приеме варфарина (32,6%) и высокая стоимость НОАК (23,9%). Более подробно результаты анкетирования представлены в табл. 1.

По факту приема НОАК на повторном визите пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, принимавшие данные препараты (n=42). В другую группу, пациенты, по тем или иным причинам, отказавшиеся от приема НОАК (n=46). Обе группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, длительности наблюдения в ОПФ, формам ФП, социально-демографическим показателям, факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наличию ССЗ, а также риску ТЭО согласно шкалам

Таблица 1. Причины отказа от приема НОАК, по данным анкетирования во время повторного визита (n=46)

Причина отказа	n (%)
Доволен приемом варфарина	15 (32,6)
Неудовлетворительная цена НОАК	11 (23,9)
Описание побочных действий	7 (15,2)
Отмена врачом стационара/поликлиники	4 (8,7)
Отмена по совету родственников	3 (6,6)
Со слов пациента, рекомендация к приему НОАК отсутствовала*	2 (4,3)
Затруднились ответить	2 (4,3)
Отсутствие в аптечной сети	1 (2,2)
Отсутствие в льготном перечне лекарств	1 (2,2)

* со слов лечащего врача и по данным специализированных карт этим пациентам на референсном визите были даны рекомендации к приему НОАК
НОАК – новые пероральные антикоагулянты

CHA₂DS₂-VASc и CHADS₂ и риску развития геморрагических осложнений согласно шкале HAS-BLED (табл. 2). Стоит отметить, что в группе пациентов, отказавшихся от приема НОАК, право на льготное обеспечение имели больше человек, чем в группе, принимающих НОАК (p<0,05).

Анализ данных, полученных при анкетировании во время референсного визита, показал, что пациенты, отличавшиеся по приверженности в отношении приема НОАК, по-разному оценивали опасность ФП: частота правильного ответа о потенциальных осложнениях ФП в группе пациентов, принимающих НОАК была выше. Больные, принимавшие НОАК, чаще давали правильный ответ о возможных побочных действиях антикоагулянтов. На вопросы, отражающие приверженность рекомендованной врачами терапии, в целом, обе группы ответили примерно одинаково.

Таблица 2. Клинико-анамнестическая характеристика сравниваемых групп

Исследуемые показатели	Пациенты, принимающие НОАК (n=42)	Пациенты, отказавшиеся принимать НОАК (n=46)	ОШ (95% ДИ)	p
Демографические данные				
Возраст, лет	68,5 (67-75)	71 (67-77)	-	p>0,05
Срок наблюдения в ГНИЦПМ, лет	4,5 (1-10)	3 (1-7)	-	p>0,05
Женский/мужской пол, n (%)	22 (52,4) / 20 (47,6)	20 (65,2) / 26 (34,8)	1,430 (0,617-3,314)	p>0,05
Пароксизмальная/постоянная ФП, n (%)	21 (50) / 21 (50)	30 (65,2) / 16 (34,8)	0,533 (0,226-1,256)	p>0,05
Высшее образование, n (%)	33 (78,6)	33 (71,7)	1,625 (0,595-4,436)	p>0,05
Высокий доход, n (%)	5 (11,9)	1 (2,2)	7,333 (0,815-65,965)	p>0,05
Низкий доход, n (%)	14 (33,3)	22 (47,8)	0,697 (0,285-1,704)	p>0,05
Право на льготное обеспечение лекарствами, n (%)	12 (28,6)	25 (54,3)	0,348 (0,143-0,845)	p<0,05
Исследуемые сердечно-сосудистые факторы риска				
Курение (да/нет/бросил), n (%)	5(11,9)/ 28(67,7)/ 8(20,4)	2(4,3)/ 30(65,2)/ 12(30,5)	2,917 (0,533-15,953)	p>0,05
Прием алкогольных напитков (более двух раз в нед/менее двух раз/отсутствует/затруднились ответить), n (%)	3 (7,1)/ 13(30,9)/ 24 (57,3)/ 2(4,7)	4 (8,7)/11(23,9)/ 26(56,5)/3(10,9)	0,981 (0,407-2,364)	p>0,05
АГ, n (%)	31 (73,8)	35 (76,1)	0,886 (0,337-2,326)	p>0,05
СД 2 типа, n (%)	9 (21,4)	9 (19,6)	1,121 (0,398-3,160)	p>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания				
ПИКС, n (%)	4 (9,5)	7 (15,2)	0,586 (0,159-2,167)	p>0,05
МИ/ТИА/ТЭЛА, n (%)	7 (16,7)	8 (17,4)	0,950 (0,312-2,893)	p>0,05
ХСН*, n (%)	20 (47,6)	18 (39,1)	1,414 (0,606-3,299)	p>0,05
Риск тромбэмболических осложнений и геморрагических осложнений на фоне АТТ				
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,5 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	-	p>0,05
CHADS ₂	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	-	p>0,05
HAS-BLED	1,5 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	-	p>0,05

Данные представлены в виде Me (25%-75%), если не указано иначе
*застойная сердечная недостаточность и/или ФВ <40%
НОАК – новые пероральные антикоагулянты; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МИ – мозговой инсульт; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА – тромбэмболия легочной артерии; АТТ – антитромботическая терапия

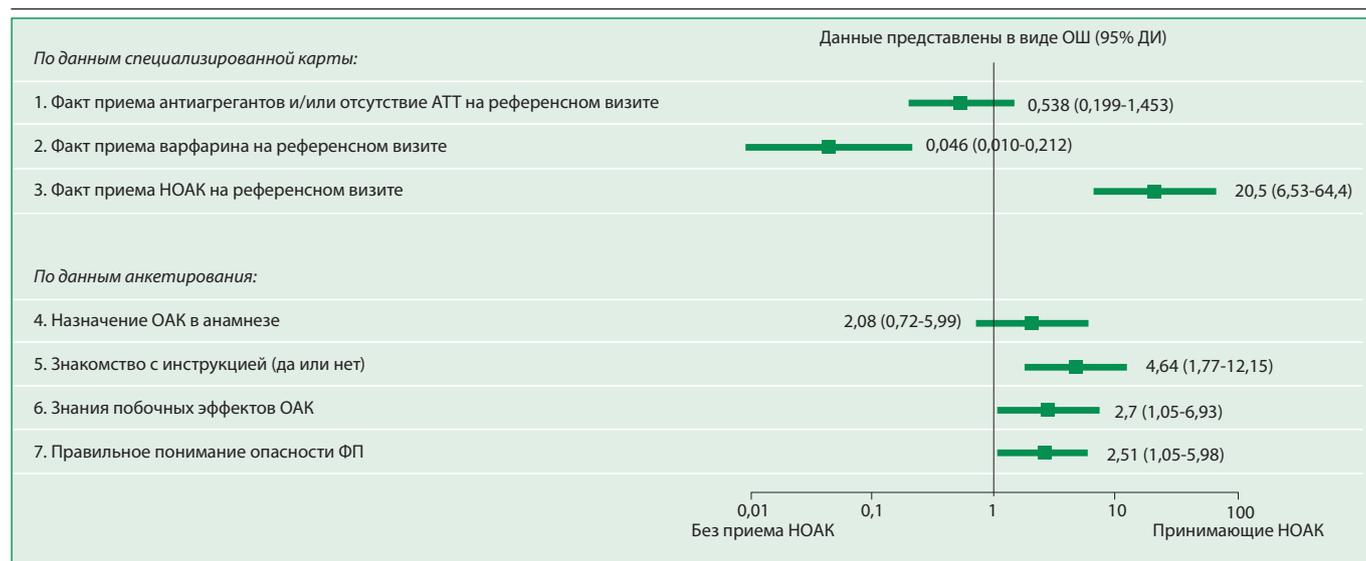


Рисунок 4. Факторы, влияющие на прием НОАК

При проведении анкетирования на повторном визите также уточнялся вопрос о том, знаком ли пациент с инструкцией по применению рекомендованного врачами ОАК. Частота просмотра инструкции в группе пациентов, не принимающих НОАК, была ниже, чем в группе, их принимающих. Пациенты, принимающие варфарин на референсном визите, по большей части отказывались принимать НОАК. Пациенты, которые принимали НОАК уже на референсном визите, продолжали принимать рекомендованную терапию (рис. 4).

Обсуждение

Появление на фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов с эффективностью не хуже варфарина является большим событием в медицине. Это особенно характерно для кардиологии, где за последние два десятилетия было создано не так много принципиально новых препаратов, обладающих доказанным влиянием на исходы болезни.

Для здравоохранения чрезвычайно важно оценить, как новые препараты будут внедряться в реальную клиническую практику, какой реальный вклад они вносят в снижение вероятности осложнений заболеваний. Эти вопросы изучает фармакоэпидемиология, используя для этого, как правило, крупные медицинские регистры. Однако, для сбора и обработки их результатов обычно требуется достаточно длительное время, поэтому использование менее масштабных регистров, которые могут дать возможность прямого контакта с больными, представляется важным для получения оперативной информации о внедрении препарата в клиническую практику. Такие регистры, кроме того, могут быть дополнены специализированными анкетами, направленными на изучение факторов, определяющих отношение больного к лечению, в частности, приверженность больных к лечению.

Регистр ПРОФИЛЬ является небольшим амбулаторным клиническим регистром больных, обратившихся за консультацией в специализированный кардиологический центр. Ранее в рамках регистра ПРОФИЛЬ оценивалось качество и приверженности к гиплипидемической терапии [11, 16]. Целью настоящего исследования было изучить, как реально внедряются в клиническую практику НОАК и какие факторы определяют приверженность больных к этим препаратам. Для этой цели была разработана специализированная анкета, позволяющая оценить представление пациентов об опасности ФП, возможных исходах заболевания, методах профилактики ТЭО и нежелательных явлениях на фоне терапии ОАК.

Дизайн исследования был спланирован на базе регистра ПРОФИЛЬ. Помимо получения от пациента информированного согласия и заполнения врачом базовой карты, в рамках научной работы на визитах дополнительно заполнялись две анкеты и специализированная карта пациента с ФП. Принципиально важным был следующий факт – созданный протокол исследования не противоречил протоколу самого регистра, поскольку врач давал рекомендации по лечению исключительно в рамках существующих клинических рекомендаций и официально одобренной инструкции по применению лекарственных препаратов. Врач лишь более подробно объяснял больному основные преимущества НОАК, а также их ценовые характеристики.

Исследование показало, что и сами врачи не всегда были полностью привержены к соблюдению современных клинических рекомендаций. Об этом свидетельствует тот факт, что 13 пациентам из 14, имеющим высокий риск ТЭО, врачи не считали нужным назначить терапию ОАК, поэтому данные пациенты были исключены из проводимого анализа приверженности.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что достаточно большое количество больных с ФП готовы принимать НОАК (и реально их принимали), если им предварительно были объяснены все преимущества этих препаратов. Представляет интерес и тот факт, что больные, принимавшие НОАК, были лучше осведомлены о потенциальной опасности ФП, в частности о возможном возникновении МИ.

Заслуживает внимания и другой выявленный факт: больные, ранее принимавшие варфарин, реже соглашались на прием НОАК. Это свидетельствует о том, что неудобство приема варфарина преувеличено, не в последнюю очередь, в результате активного продвижения НОАК их производителями.

Заклучение

После разъяснения врачом преимуществ терапии НОАК значительная часть больных с ФП продемонстрировала хорошую приверженность терапии данными препаратами. Больные, приверженные терапии НОАК, лучше осведомлены об осложнениях ФП и приема антикоагулянтов. Пациенты, ранее принимавшие варфарин, реже соглашались на прием НОАК в сравнении с больными, ранее не принимавшими оральные антикоагулянты. Больные, имевшие право на льготное обеспечение лекарственными препаратами, реже соглашались на прием НОАК.

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

Литература

- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-923.
- The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. 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.
- Connolly S.J., Laupacis A., Gent M., et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. 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.
- Sirotkina O.V., Ulitina A.S., Taraskina A.E. Allelic variants of the CYP2C9*2 and CYP2C9*3 gene cytochrome CYP2C9 in the population of St. Petersburg and their clinical significance in anticoagulation therapy with warfarin. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2004;(6):24-31. Russian (Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский Кардиологический Журнал* 2004;(6): 24-31).
- Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. 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). *Ration Pharmacother Cardiol* 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).
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alingssetal M., et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants inpatients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-51.
- 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., Гайсенюк О.В., Трипкош С.Г. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гипополипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013;9(2):133-7).
- MartsevichSYu, Kutishenko N.P 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 *Kardiologiya* 2013;5:83-6. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гайсенюк 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;5:83-6).
- Martsevich SYu, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the «PROFILE» registry. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 13(2): 35-39 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).
- Camm AG, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
- National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 18.12.2014. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 18.12.2014.
- Martsevich S.Yu., Gaisenok O.V., Tripkosh S.G. et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register) *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(4):362-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенюк О.В., Трипкош С.Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013;9(4):362-7).

Поступила: 17.12.2014
Принята в печать: 18.12.2014