

# АДЕКВАТНОСТЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

## У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Проведена оценка риска тромбоземболических осложнений и адекватности применения оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на момент поступления на стационарное лечение в Тюменский кардиологический центр в 2014 г. Большинство пациентов с ФП неклапанной этиологии, 82% общего количества пациентов, поступающих в клинику, относились к группе высокого риска тромбоземболических осложнений (по шкале  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  баллов). До госпитализации 39,4% пациентов группы высокого риска принимали ОАК, большинство получали варфарин. Терапевтический уровень МНО при поступлении в стационар зарегистрирован у 30,8% получавших варфарин пациентов. Новые ОАК получали 11,1% пациентов высокого риска. Таким образом, антикоагулянтную терапию можно было признать адекватной у 205 пациентов (19,8% группы высокого риска). Выявлена взаимосвязь применения ОАК с риском по шкалам  $CHADS_2$  и  $HAS-BLED$ , но не  $CHA_2DS_2VASc$ . ОАК чаще получали пациенты с устойчивыми формами ФП. Подтверждается необходимость проведения комплекса образовательных и организационных мероприятий, направленных на обеспечение анти-тромботической терапии, соответствующей действующим клиническим рекомендациям, у пациентов с неклапанной ФП.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, профилактика инсульта.

A.Y. RYCHKOV, MD, N.Y. KHORKOVA, PhD in medicine, A.V. MINULINA  
Branch of Cardiology Research Institute «Tyumen Cardiology Center»

### THE APPROPRIATENESS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE

The article evaluates the risk of thromboembolic complications and appropriateness of oral anticoagulants (OAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) upon admission to inpatient treatment at the Tyumen Cardiology Center in 2014.

The majority of patients with non-valvular AF, which is 82% of the total number of patients admitted to the hospital, were referred to the high risk group for thromboembolic events ( $\geq 2$  points according to  $CHA_2DS_2VASc$ ). Before hospitalization, 39.4% of high-risk patients were taking OAC, the majority receiving warfarin. The therapeutic INR range at admission was registered in 30.8% of patients treated with warfarin. 11.1% of high-risk patients received new OAC. Thus, the anticoagulant therapy could be appropriate in 205 patients (19.8% of the high-risk group). There was a relationship between OAC treatment and the risks according to  $CHADS_2$  and  $HAS-BLED$ , but not  $CHA_2DS_2VASc$ . OAC were more frequently administered by patients with persistent AF.

The article demonstrates the need for a comprehensive educational and organizational initiative aimed at ensuring antithrombotic therapy which corresponds to the current clinical guidelines for patients with non-valvular AF.

*Keywords:* atrial fibrillation, oral anticoagulants, stroke prevention.

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) – независимый фактор, пятикратно повышающий риск инсульта [1]. Современные руководства рекомендуют назначение оральных антикоагулянтов всем пациентам с ФП группы высокого риска ишемических событий [2]. По двухлетним результатам крупнейшего регистра GARFIELD-AF, представленным на Европейском конгрессе кардиологов в 2015 г., назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) при впервые выявленной ФП приводит к снижению риска смерти на 38% и риска инсульта/системной эмболии также на 38% [3]. Однако адекватное применение ОАК на глобальном и региональных уровнях сталкивается с рядом барьеров медицинского, образовательного и административного характера [4].

*Цель работы:* оценить риск тромбоземболических осложнений и адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП в реальной клинической практике.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ данных из историй болезни пациентов на момент поступления на стационарное лечение в Тюменский кардиологический центр в период с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2014 г. Сбор данных электронных медицинских записей проводился с помощью специализированной поисковой системы по сформулированному запросу. Основным критерием запроса было наличие в диагнозе ФП. Исключением из итоговой базы явилась клапанная этиология ФП. Данные повторных госпитализаций в течение года не учитывались.

Оценка риска возникновения тромбоземболических осложнений проводилась на основе шкал  $CHA_2DS_2VASc$  и  $CHADS_2$ . Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в качестве фактора риска учитывалась лишь в случае декомпенсации сердечной недостаточности при поступлении или в анамнезе, независимо от величины фрак-

ции выброса, либо при фракции выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ . Для оценки риска кровотечений использовалась шкала HAS-BLED.

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ Statistica, версия 7.0 для Windows. Показатели представлены в виде *средняя арифметическая величина  $\pm$  стандартное отклонение*. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального и ранговых данных – использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Соответствие частот оценивалось по критерию Хи-квадрат с поправкой Йетса. Уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Критериям отбора соответствовали истории болезни 1 264 пациентов (696 мужчин и 568 женщин), средний возраст составил  $64,5 \pm 10,9$  года. Пароксизмальная форма у пациентов нашей клиники наблюдалась чаще (53,2%), чем персистирующая (7,6%) и постоянная формы (39,2%) ФП. Средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc составил  $3,1 \pm 1,8$  (медиана 3).

Из факторов риска по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc у пациентов с ФП наиболее часто наблюдалась артериальная гипертензия (АГ), которая была диагностирована у большинства больных. Заболевание сосудов (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте и заболевание периферических артерий) было вторым по частоте фактором риска и наблюдалось у 34,8% пациентов, включая 24,4% случаев перенесенного ранее инфаркта миокарда. Примерно у трети пациентов зарегистрирована ХСН. Реже отмечены сахарный диабет и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе.

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов и частота применения ОАК были сопоставлены с данными международных и отечественных наблюдательных программ и представлены в *таблице*.

По данным российского амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА, сочетанная кардиоваскулярная патология (АГ, и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС), и/или ХСН) имела место у всех пациентов с ФП [5]. Больные в этом регистре относились к группе очень высокого риска со средним баллом 4,6 по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc. Авторы отметили, что, вероятно, диагнозы АГ, ИБС и ХСН, взятые из амбулаторных карт пациентов, не всегда соответствовали должному уровню обследования имеющейся кардиальной патологии. В другой работе, выполненной в амбулаторно-поликлинических учреждениях трех городов России, анализировались только пациенты группы высокого риска, более подробные данные о клинической характеристике больных в публикации отсутствуют [6]. В сравнении с нашими, пациенты в обоих исследованиях были старше, среди них преобладали женщины и чаще наблюдались устойчивые (персистирующая и постоянная) формы ФП.

В зарубежных регистрах GARFIELD [7], PREFER [8] и международном наблюдательном исследовании XANTUS [9] также наблюдались пациенты с высоким риском тромбэмболических осложнений. В сравнении с нашими данными и результатами РЕКВАЗА, несколько реже встречались такие факторы риска, как АГ, застойная ХСН и перенесенный инфаркт миокарда. Риск геморрагических осложнений приведен только в двух публикациях. В Европейском исследовании PREFER он был сопоставимым, а в отечественном регистре РЕКВАЗА несколько превосходил риск, наблюдавшийся у наших пациентов.

Таким образом, характеристики пациентов, поступающих в специализированную кардиологическую клинику и включенных в наблюдательные программы, могут отличаться, что отражает особенности больницы в реальной клинической практике и требует осторожности в сопоставлении данных об адекватности терапии.

Использование антитромботических препаратов у всех пациентов с неклапанной ФП и в подгруппах, сформированных с учетом баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, представлено на *рисунке*. Наблюдается тенденция: чем выше риск по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, тем ниже частота применения антикоагулянтной терапии. Так, при наличии 1 балла ОАК получали 49,1% пациентов, при 2–3 баллах ОАК назначались 42,9 и 40,7% соответственно. А в группе самого высокого риска (6–9 баллов) лишь треть больных получала антикоагулянтную терапию.

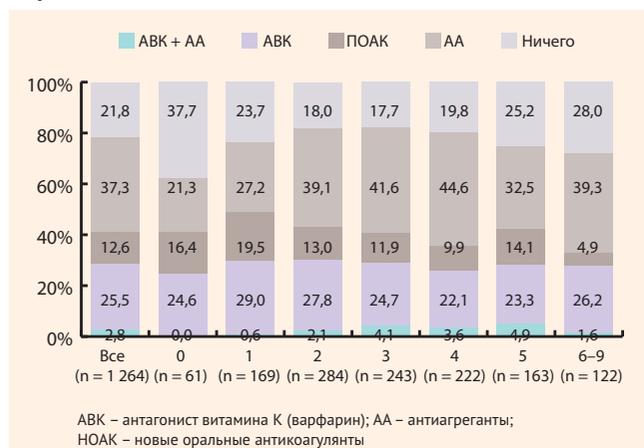
ОАК при поступлении в нашу клинику получали 40,9% пациентов с неклапанной ФП (*табл.*), что близко к данным наблюдательного проекта XANTUS (44%) [9]. По материалам зарубежных регистров GARFIELD [7] и PREFER [8], антикоагулянты применялись существенно чаще – в 60,3 и

**Таблица. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов и частота применения ОАК**

	ТКЦ	GARFIELD [7]	PREFER [8]	XANTUS [9]	РЕКВАЗА [5]	Поликлиники РФ [6]
Возраст, лет	64,5	70,2	71,5	71,5	72,3	67,5
Мужской пол, %	55,1	56,8	60,1	59,2	33	46,4
Женский пол, %	44,9	43,2	39,9	40,8	67	53,6
Средний балл по CHA <sub>2</sub> Ds <sub>2</sub> VASc	3,1	3,2	3,4	3,4	4,6	3,6
Средний балл по CHADS <sub>2</sub>	1,9	1,9	«-»	2,0	«-»	«-»
Сердечная недостаточность, %	33,5	21,0	21,3	18,6	96,8	«-»
АГ, %	89,6	77,8	72,0	74,7	98,3	«-»
Сахарный диабет, %	19,3	22,0	22,4	19,6	21,1	«-»
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	12,3	14,4	8,4	19,0	14,9	«-»
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	24,4	10	10,7	10,1	20,2	«-»
Средний балл HAS-BLED	2,2	«-»	2,0	«-»	2,99	«-»
Пароксизмальная форма ФП, %	53,2	27,5	30	40,6	26,4	31
Устойчивые формы ФП, %	46,8	72,5	70	59,4	73,6	69
ОАК, %	40,9	60,3	82,3	44	4,2	30,9

Примечание. ТКЦ – Тюменский кардиологический центр (собственные данные); «-» – нет данных.

**Рисунок. Назначение антитромботических препаратов при ФП**



82,3% случаев соответственно. В исследовании РЕКВАЗА [5], в котором все пациенты были отнесены к группе высокого риска, антикоагулянтная терапия была назначена только в 4,2% случаев, несколько выше (30,9%) была частота применения ОАК во втором отечественном регистре [6].

Группа высокого риска (по шкале  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  баллов) включала 1 034 пациента (81,8% общего количества). В этой группе преобладали женщины (53,5%), средний возраст пациентов составил  $67,1 \pm 9,8$  года. До госпитализации 407 пациентов (39,4% группы высокого риска) принимали ОАК, из них 292 получали варфарин и 115 (11,1% группы высокого риска) – новые пероральные антикоагулянты (НПОАК). В подгруппе варфарина терапевтический уровень МНО при поступлении в стационар зарегистрирован у 90 пациентов. В половине случаев у 146 пациентов отмечен уровень МНО  $< 2,0$ , в 56 случаях – МНО  $> 3,0$ . Суммируя количество больных с МНО в терапевтическом диапазоне и получавших НПОАК, мы пришли к выводу, что антикоагулянтную терапию можно было признать адекватной только у 205 пациентов (19,8% группы высокого риска).

НПОАК обладают большим удобством применения и лучшим соотношением эффективности и безопасности по сравнению с варфарином [2, 4]. Следует отметить, что сравнительных исследований НПОАК между собой не проводилось.

В реальной клинической практике, как и у наших пациентов, преобладает использование антагонистов витамина К [5–10], что во многом определяется высокой стоимостью новых препаратов [4]. Эффективность и безопасность варфарина определяются адекватными подбором и контролем дозы, для оценки которых применяется показатель *время в терапевтическом диапазоне (ВТД) МНО*. Уже достижение значения ВТД  $\geq 55\%$  ассоциировано со значительным снижением риска тромбоэмболических осложнений, а риск кровотечений соответствует таковому при назначении ацетилсалициловой кислоты (АСК) [11]. ВТД при терапии варфарином для обеспечения достаточной эффективности и безопасности должно превышать 70% [12, 13]. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что при ВТД  $\geq 70\%$  применение варфарина

может быть предпочтительным [14]. Таким образом, выбор ОАК определяется не только особенностями препарата, но и доступностью регулярного лабораторного контроля МНО, а также тем, насколько врачи и медицинский персонал владеют алгоритмами подбора дозы варфарина.

Кроме того, неоправданно считать целесообразным замену варфарина на другой антитромботический препарат, если его гипокоагуляционный эффект стабилен, а доза не изменяется в течение многих месяцев и даже лет [15, 16].

В нашем одномоментном исследовании ВТД не оценивалось, но можно предположить, что у большинства пациентов не соответствовало рекомендованному экспертами. В подгруппе пациентов, получавших варфарин при поступлении в нашу клинику, МНО в пределах от 2,0 до 3,0 было в 30,8% случаев, более 3,0 у 19,2% и менее 2,0 у 50% пациентов. В то время как вероятность кровотечений при превышении значения 3,0 общепризнана, риск тромбоэмболических осложнений при МНО  $< 2,0$  зачастую недооценивается. В сравнении с МНО = 2,0, при значении МНО = 1,7 риск возрастает в два раза, при МНО = 1,5 в три, а при МНО = 1,3 в шесть раз [17]. И даже в случае возникновения инсульта риск 30-дневной летальности при МНО в границах 1,5–1,9 практически такой же, как при МНО менее 1,5, т. е. почти в два раза выше, чем при МНО = 2,0 [18].

В группе высокого риска 412 больных (39,8%) принимали только антиагреганты (339 – АСК, 24 – клопидогрел, 49 – АСК + клопидогрел). Из 407 пациентов принимавших ОАК, антиагреганты получали 47 пациентов (33 – АСК, 10 – клопидогрел и 4 – АСК + клопидогрел). В то же время 215 пациентов, т. е. 20,8% группы высокого риска, не получали никакой антитромботической терапии на момент поступления в стационар.

Группа высокого риска (по шкале  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  баллов) была разделена на две подгруппы: пациенты, принимающие ОАК, и пациенты, не получавшие ОАК. Нами проведен анализ взаимосвязи частоты приема ОАК и основных клинико-демографических характеристик пациентов.

Несмотря на то что возраст и женский пол повышают риск тромбоэмболических осложнений, эти факторы не достаточно учитываются в клинической практике. Так, возраст больных, получавших ОАК ( $64,8 \pm 8,9$  года) был меньше, чем у не получавших ОАК ( $68,6 \pm 10,1$  года) ( $p = 0,007$ ), в группе высокого риска препараты получали 43,2% мужчин и 36,3% женщин ( $\chi^2 = 4,83$ ,  $p = 0,028$ ). Пациенты, принимавшие ОАК, имели средний балл по шкале  $CHADS_2$   $2,3 \pm 1,2$ , а не принимавшие –  $2,0 \pm 1,1$  ( $p = 0,008$ ). При оценке риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале  $CHA_2DS_2VASc$  обе группы имели сходный индекс ( $3,6 \pm 1,5$  и  $3,7 \pm 1,5$  соответственно,  $p = 0,126$ ). ОАК реже назначались пациентам с повышенным риском кровотечений по шкале HAS-BLED ( $1,9 \pm 0,9$  и  $2,8 \pm 1,2$  соответственно,  $p < 0,001$ ). С учетом результатов анализа можно предположить, что практические врачи на амбулаторном этапе продолжают назначать ОАК, используя шкалу  $CHADS_2$ , вместо шкалы  $CHA_2DS_2VASc$ , а риск кровотечений по шкале HAS-BLED рассматривают как противопоказание для назначения этого класса препаратов, что не соответствует экспертным рекомендациям 2012 г. [2].

Выявлена взаимосвязь характера клинического течения неклапанной ФП и применения антикоагулянтной терапии. Устойчивая (постоянная и персистирующая формы) ФП наблюдалась у 488 пациентов, а пароксизмальная форма – у 546. ОАК получали 53,5% больных с устойчивой и только 27,1% с пароксизмальной ФП ( $\chi^2 = 73,89$ ,  $p < 0,001$ ). В современных рекомендациях [2] при оценке риска тромбоэмболических осложнений вариант течений ФП не учитывается. Однако метаанализ крупнейших клинических исследований показал, что непароксизмальный тип ФП ассоциирован с повышением риска тромбоэмболических осложнений в 1,355 раза, а у пациентов, не получающих ОАК, – в 1,689 раза [19]. Тем не менее частота применения ОАК и у пациентов с устойчивыми формами, а тем более с пароксизмальной ФП остается недостаточной.

Анализ данных международных программ позволил экспертам выделить ряд барьеров, препятствующих адекватному внедрению в практику современных рекомендаций по применению ОАК у пациентов с неклапанной ФП [4]. Факторы, определяемые пациентом, такие как наличие противопоказаний, отказ от лечения или злоупотребление алкоголем, имеют меньшее значение, чем барьеры, связанные с оказанием медицинской помощи и доступностью адекватного лабораторного контроля или НПОАК. Как и в нашем исследовании, отмечена недооценка врачами риска тромбоэмболических и переоценка риска геморрагических осложнений. Эксперты подчеркивают необходимость комплекса образовательных мероприятий на основе национальных рекомендаций и региональных стандартов, своев-

ременно обновляемых в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества. Для ликвидации административных барьеров целесообразно проведение исследований *эффективность – стоимость* в условиях конкретных стран, обсуждение проблемы с группами пациентов, политиками и в средствах массовой информации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с ФП неклапанной этиологии, поступающих в клинику, относятся к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений. Менее трети больных имеют высокий риск кровотечений, что требует соблюдения осторожности и более тщательного контроля безопасности антитромботической терапии. ОАК принимают менее половины больных с ФП, имеющих по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  баллов. В реальной клинической практике антитромботическая терапия может быть признана адекватной только у 19,8% пациентов высокого риска тромбоэмболических событий. Выявлена взаимосвязь применения ОАК с риском по шкалам CHADS<sub>2</sub> и HAS-BLED, но не CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, а также с такими клинико-демографическими факторами, как возраст, пол, ХСН, ИМ и ОНМК в анамнезе. ОАК чаще получали пациенты с устойчивыми формами ФП. Таким образом, подтверждается необходимость проведения комплекса образовательных и организационных мероприятий, направленных на обеспечение адекватной антитромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП, соответствующей действующим клиническим рекомендациям. 

## ЛИТЕРАТУРА

- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22(8): 983-988.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 4(102), приложение 3. / Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, recommendations of the Russian Society of Cardiology, Russian Society of Arrhythmology and Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2014, 4(102), supplement 3.
- CardioPulse Articles / Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38%. *Eur Heart J*, 2016, 37: 860-867.
- Camm AJ, Pinto FJ, Hankey GJ, Andreotti F, Hobbs FD. Writing committee of the action for stroke prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation. *Europace*, 2015, 17(7): 1007-1017.
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. 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): 366-377. / Lukyanov M.M., Boitsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Vorobyov A.N., Zagrebelskiy A.V. et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients diagnosed with «atrial fibrillation» in actual outpatient practice (according to the register of cardiovascular diseases REKVAZA). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2014, 10(4): 366-377.
- Линчак Р.М., Компанец О.Г., Недбайкинз А.М., Комков Д.С., Юсоваз И.А. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология*, 2015, 55(6): 34-39. / Linchak R.M., Kompaniets O.G., Nedbaykinz A.M., Komkov D.S., Yusovaz I.A. What are the realities of prescription and monitoring of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice? *Kardiologiya*, 2015, 55 (6): 34-39.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63479.
- Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, 2014, 16: 6-14.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016, 37(14): 1145-1153.
- Chai-Adisaksotha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2012-2020.
- An J, Niu F, Lang DT, Jazdzewski KP, Le PT, Rashid N, Meissner B, Mendes R, Dills DG, Aranda G, Bruno A. Stroke and Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7). pii: e001921.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*, 2013, 110(6): 1087-107.
- Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2): 172-180.
- Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*, 2015, 33(4): 395-408.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1996, 335(8): 540-546.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003, 349(11): 1019-1026.
- Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 2016, 37: 1591-1602.
- White HD, Gruber M, Feysi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 239-245.
- Witt DM, Delate T, Clark NP et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood*, 2007, 114: 952-956.