

УДК 616.125-008.313:615.273.53
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54

Проблемы приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике

Канат кызы Базира

Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева
(Бишкек, Кыргызская Республика)

Аннотация

Цель – оценить приверженности пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которые находились на антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К – варфарином и новым оральным антикоагулянтом – ривароксабаном.

Материал и методы. В ходе исследования провели наблюдение за 322 пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В зависимости от принимаемого вида антикоагулянта пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 253 (78,6%) чел., которые принимали варфарин; вторую группу – 69 (21,4%) чел., которым был назначен новый оральный антикоагулянт – ривароксабан.

Результаты. К концу года наблюдения от начала терапии антикоагулянтами предписание врача в первой группе выдержали только 8,7% пациентов, во второй группе – 59,4%. Причиной отказа от приема варфарина в подавляющем большинстве случаев стала невозможность контроля МНО, а в случае назначения ривароксабана – высокая стоимость препарата.

Выводы. Для эффективной профилактики тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий необходимы разработки соответствующих мер для улучшения приверженности к лечению.

Ключевые слова: гериатрия, пожилые люди, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Канат кызы Базира. Проблемы приверженности к лечению пероральными антикоагулянтами у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий в Кыргызской Республике. Наука и инновации в медицине. 2021;6(4):50-54. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54

Сведения об авторе

Канат кызы Базира – аспирант кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии, Адрес: улица Ахунбаева, 92, г. Бишкек, Кыргызская Республика, 720020. ORCID: 0000-0002-1424-4052 E-mail: s.480077@mail.ru

ФП – фибрилляция предсердий; ТЭО – тромбозомболическое осложнение; АВК – антагонист витамина К; ПОАК – прямой оральный антикоагулянт; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; ТИА – транзиторная ишемическая атака; МНО – международное нормализованное отношение; НОАК – новый оральный антикоагулянт.

Рукопись получена: 12.04.2021

Рецензия получена: 02.08.2021

Решение о публикации принято: 24.09.2021

Problems of adherence to treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic

Kanat kyzy Bazira

Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev (Bishkek, Kyrgyz Republic)

Annotation

Objectives – assessment of adherence to treatment in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation who were prescribed anticoagulant therapy with vitamin K antagonist, warfarin, and a new oral anticoagulant – rivaroxaban.

Material and methods. During the study, 322 patients with atrial fibrillation of nonvalvular etiology were observed. Depending on the type of anticoagulant taken, the patients were divided into 2 groups: the first group included 253 (78.6%) people who took warfarin, the second group – 69 (21.4%) people, who were prescribed a new oral anticoagulant – rivaroxaban.

Results. By the end of the one-year follow-up from the start of anticoagulant treatment, only 8.7% of patients in the first group followed the doctor's prescription; the second group had 59.4% of adherent patients. The vast majority of patients refused warfarin therapy due to the inability to control INR. In the case of the appointment of rivaroxaban, the reason for the refusal to take was the high cost of the drugs.

Conclusion. Effective prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation requires the development of appropriate measures to improve adherence to treatment.

Keywords: geriatrics, elderly people, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kanat kyzy Bazira. Problems of adherence to treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation in the Kyrgyz Republic. Science and Innovations in Medicine. 2021;6(4):50-54. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-4-50-54

Information about author

Kanat kyzy Bazira – postgraduate student of the Department of the hospital therapy, occupational pathology with a course of hematology. Address: 92 Akhunbaev st., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720020. ORCID: 0000-0002-1424-4052 E-mail: s.480077@mail.ru

Received: 12.04.2021

Revision Received: 02.08.2021

Accepted: 24.09.2021

■ ВВЕДЕНИЕ

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов, опубликованные в 2020 году, обозначили понимание фибрилляции предсердий (ФП) как полиморбидного, непрерывно развивающегося синдрома, в связи с чем в основу стратегии лечения положена комплексная оценка пациента, включающая риск инсульта, наличие и тяжесть симптомов и оценку структурного заболевания сердца и сопутствующей патологии [1].

ФП является наиболее распространенным видом аритмии, которым страдает по разным оценкам от 0,5 до 3% человек во всем мире. ФП увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений, самым тяжелым из которых является ишемический инсульт [2].

Хорошая приверженность к антикоагулянтам обеспечивает безопасность лекарств и эффективную профилактику инсульта. Низкая приверженность к лечению может привести к неэффективности фармакотерапии и повреждению жизненно важных органов [3]. По данным ВОЗ, в развитых странах уровень приверженности к лечению у пациентов с острой формой заболевания составляет около 50%, тогда как у пациентов с хроническими заболеваниями он ниже данного процента [4]. Особую группу в этом отношении составляют гериатрические пациенты, поскольку они имеют не одно хроническое заболевание, которое требует назначения нескольких лекарств [5].

Несомненно, плохая приверженность к лечению является одной из самых серьезных проблем, напрямую влияющих на состояние здоровья пациентов и повседневную деятельность [6]. Как снижение повседневной активности, так и плохая приверженность к лечению при хронических заболеваниях могут быть еще более опасными для жизни, если пациенты принимают препараты с ограниченным терапевтическим окном, такие как гепарин и варфарин [7].

Основой профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП является назначение антикоагулянтной терапии. Антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь варфарин, доказали свою эффективность в предотвращении ишемического инсульта при ФП в ряде исследований [7] и на протяжении многих лет активно назначались по данному показанию. В настоящее время на фармацевтическом рынке появилась новая группа препаратов – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые показали сопоставимую с варфарином эффективность в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений [8, 9].

Назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в Кыргызской Республике представляет собой проблему. Недавние исследования наших авторов показали, что из 377 пациентов с неклапанной ФП должная антикоагулянтная терапия была назначена только в 43% случаев, а адекватная антикоагуляция к концу года была достигнута только у 12,2% пациентов [10].

В этой связи представляется весьма актуальным необходимость дальнейшей объективной оценки ситуации по приверженности к лечению антикоагулянтами у наших пациентов.

■ ЦЕЛЬ

Оценка приверженности пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии к антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К – варфарином и новым пероральным антикоагулянтом – ривароксабаном.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа проведена в две стадии. Первая стадия по дизайну являлась одномоментным поперечным срезом, которое включало ретроспективный анализ амбулаторных медицинских карт 401 пациента пожилого возраста (старше 65 лет) с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. Из них 253 пациентам была назначена антикоагулянтная терапия – варфарином. Эти пациенты были отнесены в первую группу, их средний возраст составил $74,2 \pm 6,09$ года.

Клинические характеристики пациентов включали такие параметры, как пол, возраст, оценка риска развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED, а также наличие сопутствующей патологии – артериальной гипертензии (АГ), инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа, транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта в анамнезе. Проводилась оценка показаний к назначению пероральных антикоагулянтов, наличие или отсутствие в назначениях антикоагулянтной терапии, причины неназначения и вид антикоагулянта.

Для пациентов, принимавших АВК, определялось время нахождения в терапевтическом окне (из 100% времени приема АВК вычитался процент времени выхода за референсные значения, МНО менее 2 или более 3 соответственно).

Среди плохо контролируемых пациентов нами проведен опрос с целью выяснения причины их нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО. Также проведено анкетирование 112 врачей центров семейной медицины для определения их информированности в назначении антитромботической терапии с использованием разработанной нами анкеты, включая знания об антикоагулянтах и об использовании шкалы CHA₂DS₂Vasc0 и HAS-BLED на практике.

Вторая стадия представляла собой когортное исследование, где было отобрано 69 пациентов (старше 65 лет, средний возраст – $78,1 \pm 6,82$ года) с впервые выявленными показаниями для назначения антикоагулянтной терапии с целью их последующего наблюдения и контроля сотрудниками кафедры. Эти пациенты составили вторую группу исследования, срок наблюдения в данной группе также составил 1 год. Всем больным был назначен ривароксабан (Германия/Boehr AG) в дозе 20 мг в сутки. Подробная характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Всем пациентам данной группы проводилось стандартное обследование с изучением анамнеза жизни и заболевания (возраст, пол, индекс массы тела, анамнез, фоновые заболевания: АГ, ИБС, ХСН, ИМ, ХБП, СД 1 и 2 типа, перенесенные ранее инсульт / ТИА).

Показатели / факторы	1-я группа на варфарине (n=253)	2-я группа на ривароксабане (n=69)	P
Всего пациентов, n	253	69	
Средний возраст, лет	74,2±6,09 (65; 79)	78,1±6,82 (65; 84)	p <0,05
Мужчины, n (%)	98 (38,7%)	27 (39,1%)	p >0,05
Женщины, n (%)	155 (61,3%)	42 (60,9%)	p >0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	229 (90,5%)	61 (88,4%)	p >0,05
Ишемическая болезнь сердца, n (%) / в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	164 (64,8%) 47 (18,6%)	49 (71,0%) 10 (14,5%)	p <0,05 p <0,05
Хроническая сердечная недостаточность ФК по NYHA, II и III, n (%)	64 (25,3%)	18 (26,1%)	p >0,05
Сахарный диабет 1 и 2 типа, n (%)	59 (23,3%)	15 (21,7%)	p >0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	62 (24,5%)	16 (23,2%)	p >0,05
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м), n (%)	3 (1,2%)	0	p <0,05

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследовании
Table 1. Characteristics of patients

Проводился физический осмотр. Оценивалась и корректировалась проводимая терапия, осуществлялся подбор и коррекция доз пероральных антикоагулянтов. Также у всех пациентов проводилась оценка степени риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, риска кровотечений по шкале HAS-BLED и скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта. Анализировались серии ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) для исключения патологии клапанов и выявления значимого снижения фракции выброса (<45%).

Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica

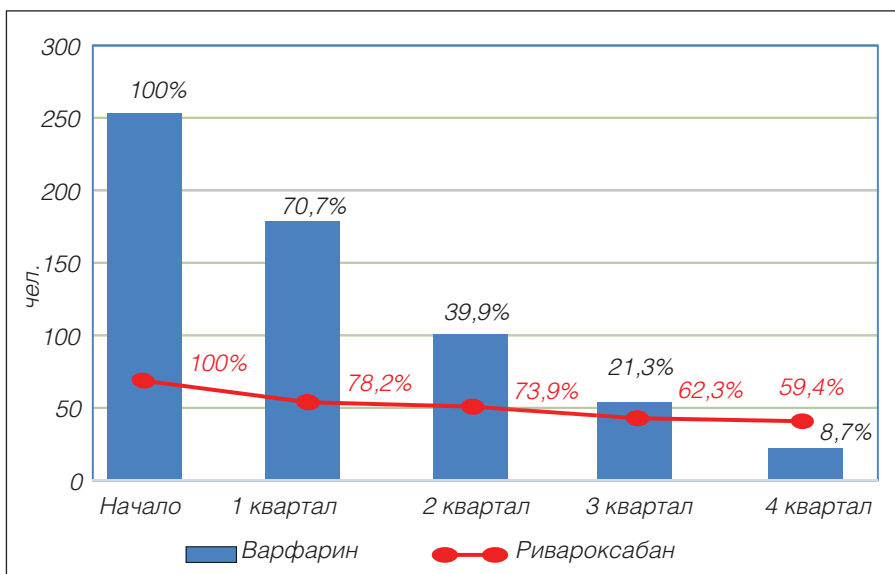


Рисунок 1. Динамика количества пациентов, приверженных к терапии пероральными антикоагулянтами в течение 12 месяцев наблюдения.

Figure 1. Dynamics of the number of patients adherent to oral anticoagulant therapy during 12 months of follow-up.

Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для оценки статистической значимости различий использовали U-критерий Манна – Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем неконтролируемом исследовании из всего 401 пациента антикоагулянтная терапия была назначена 253 (63,1%), антиагрегантная терапия остальным 146 (36,4%) пациентам. В случае антикоагулянтной терапии всем был назначен варфарин. По данным J.J. McMurray, et al. (2016), в Европе наибольшая распространенность приема варфарина составила всего 37,8%, тогда как оральные антикоагулянты назначались в 90,1% случаев, а новые антикоагулянты – 52,3% чел. Наименьшее число пациентов было в Азии, где данный показатель не превышал 55,2% (варфарин – 27,5%, новые антикоагулянты – 27,7%). В то же время отмечена тенденция к замене антикоагулянтов антиагрегантами, доля которых составила 25,1% [11]. Чрезмерная активность в отношении антиагрегантов наблюдалась и в нашей работе, что имело место у 36,4% пациентов, хотя им были показаны антикоагулянты. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2016), антиагрегантная терапия не может быть использована для профилактики инсульта у пациентов с ФП [12].

Обе сравниваемые группы в нашем исследовании по возрасту и сопутствующим заболеваниям в анамнезе, как представлено в таблице 1, были сопоставимы ($p > 0,05$). Исключение составили больные с диагнозом ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда в анамнезе и хронической болезнью почек со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации, их значения достоверно отличались от значений второй группы ($p < 0,05$).

Изучение причинных факторов риска развития ТЭО и их распределение по шкалам показало, что все пациенты

исследования имели высокий риск ТЭО по шкале CHA2DS2Vasc ≥ 2 и низкий риск развития геморрагических осложнений (средний балл $1,48 \pm 0,04$ по шкале HAS-BLED), всем пациентам были правильно назначены антикоагулянты. В странах с низким и средним уровнем доходов варфарин является основным пероральным антикоагулянтом, доступным в системе общественного здравоохранения [13], именно этим объясняется назначение варфарина в большинстве случаев.

По данным обзора R.A. Rodriguez, et al. (2013), приверженность к лечению АВК в разных исследованиях варьировала от 42 до 78% [14]. Согласно результатам крупного регистра пациентов, с ФП – ORBIT-AF, 10% от всего

Факторы	Пациенты, n / (%)
Неконтролируемая артериальная гипертензия	7 (3,0%)
Невозможность контроля МНО	99 (42,8%)
Отказ пациента	13 (5,6%)
Самостоятельная (без причины) отмена препарата	6 (2,6%)
Непереносимость препарата (аллергическая реакция на варфарин)	9 (3,9%)
Анемия легкой степени (нижний уровень Hb – 94 г/л)	17 (7,3%)
Опухолевые заболевания	2 (0,9%)
Злоупотребление алкоголем	11 (4,7%)
Кровотечение в анамнезе, причина ликвидирована	17 (7,3%)
Эрозивный гастрит в стадии обострения	27 (11,6%)
Язвенная болезнь в стадии обострения	9 (3,9%)
Причина не указана	14 (6,0%)

Таблица 2. Причинные факторы отсутствия антикоагулянтной терапии

Table 2. Causes of the absence of anticoagulant therapy

числа принимающих, которым был назначен варфарин, спустя год отказались от его приема [15]. Касательно приверженности к ПОАК, по выводам обсервационных исследований, она варьировала от 38 до 99,7% [16].

В нашем исследовании наблюдение в течение одного года за динамикой числа пациентов (**рисунок 1**), приверженных к терапии антикоагулянтами, выявило серьезные проблемы: уже через 3 месяца от начала лечения число больных, принимавших варфарин, достоверно снизилось до 70,7%.

В последующие сроки наблюдалось дальнейшее уменьшение их числа. Так, через 6 месяцев от начала лечения их число составило 39,9%, через 9 месяцев – 21,3%. К концу исследования их количество составило всего 22 (8,7%) пациента, и это то реальное количество пациентов, которое в течение года регулярно наблюдалось и следовало рекомендациям врачей центра семейной медицины.

Вопрос приверженности поднимается во многих исследованиях. Согласно результатам рандомизированных исследований ROCKET AF и ARISTOTLE, у пациентов с неклапанной ФП приверженность к лечению на протяжении двух лет была одинаковой как для ривароксабана и апиксабана, так и варфарина (76–78%), в то же время терапия дабигатраном в исследовании RE-LY отличалась более низкой приверженностью в сравнении с варфарином (79% против 83%) [17]. О несвоевременном контроле МНО у 40% больных в последующие 12 месяцев приема варфарина отмечалось в работе V. Baggio и соавт. [18]. В нашем исследовании к концу 1 года приема препарата приверженность к лечению варфарином сохранили только 8,7% пациентов.

Во второй группе пациентов, которые принимали ривароксабан, также наблюдалось уменьшение числа пациентов, приверженных к лечению, но их количество значительно превышало группу, принимающую варфарин ($p < 0,05$), что указывало на более высокую приверженность. Непосредственное назначение ривароксабана нашим пациентам было принято исходя из результатов международного проспективного неинтервенционного исследования XANTUS по применению ПОАК для профилактики инсульта у пациентов с ФП, где были

задействованы 311 центров Европы [19]. В этом исследовании 80% пациентов продолжали прием ривароксабана через 1 год, что указывает на высокую безопасность и удобство приема препарата.

По данным литературы, частые причины прекращения лечения напрямую были связаны предпочтением врача в 47,7%, отказом пациента – 21,1% и кровотечением во время приема препарата – 20,2% [18]. В нашем исследовании основной причиной отказа от приема антикоагулянтов у пациентов оказалась невозможность своевременного контроля МНО (42,8%) (**таблица 2**). Выяснение мотивов нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО среди плохо контролируемых пациентов показало, что главной причиной явились большие очереди в центрах семейной медицины и отсутствие финансовых средств на дорогу, чтобы доехать до лаборатории.

Как видно из таблицы, среди причин неприема препарата имелись противопоказания медицинского характера (неконтролируемая артериальная гипертензия, анемии, обострение эрозивного гастрита и язвенной болезни желудка, непереносимость препарата и опухолевые заболевания), которые наблюдались у 71 (30,7%) пациента. Также следует отметить, что 6 (2,6%) пациентов самостоятельно отменили препарат, 13 (5,6%) вообще отказались от приема варфарина, а у 14 (6,0%) пациентов причинный фактор отсутствия антикоагулянта не выявлен. Наше исследование продемонстрировало, что низкий комплаенс пациентов остается актуальной проблемой для пациентов с ФП в нашей стране.

В случае назначения ривароксабана у наших пациентов во всех случаях причиной отказа от его приема стала высокая стоимость препарата, в последующем эти пациенты были переведены на варфарин, в то же время были больные (16%), которые самостоятельно переходили на антиагреганты – аспирин. Наши результаты полностью сопоставимы с результатами исследования Хрулова М.В. и соавт. (2019), где высокая стоимость нового орального коагулянта (НОАК) стала одной из причин низкой приверженности в исследовании: в абсолютном большинстве случаев (81,3%) пациенты из-за высокой стоимости препарата самостоятельно переходили на прием аспириносодержащих препаратов, тем самым делая профилактику кардиогенных эмболий неэффективной [20]. По результатам систематического обзора Pugh D. и соавт. (2011), врачи испытывают чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения у пациента, хотя их беспокойство превышает риски возникновения инсульта [21].

Эти моменты были зафиксированы и в нашем исследовании. Проведенный нами опрос среди врачей-терапевтов и кардиологов выявил, что чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения испытали 17 врачей, и, следовательно, ими варфарин не был назначен 36 пациентам. В этом контексте необходимо всегда помнить, что лечение пациентов с ФП без перерыва сопровождается возникновением инсультов и системной эмболии только в 1,7% случаев, при временном перерыве в лечении – уже в 6,2%, а при длительной отмене – в 25,6% [22].

В результате проведенного нами анкетирования у 112 врачей выяснили знание и отношение к антикоагулянтам. Так, 78 (69,6%) врачей основным антикоагулянтом в анкете указали варфарин как препарат выбора для профилактики антитромботических осложнений; 22 (19,6%) из них назвали антиагреганты. О существовании новых оральных антикоагулянтов в анкете отметили 27 (33,0%) врачей. На вопрос об использовании шкалы CHA2DS2-VASc и HAS-BLED на практике положительно ответили 39 (34,8%) врачей.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть важность приверженности к антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет, которая,

согласно результатам нашего исследования, оказалась достаточно низкой. Большинство пациентов отказалось от терапии варфарином в связи с невозможностью контроля МНО. Кроме того, неадекватная частота назначения антикоагулянтов на амбулаторном этапе наблюдается со стороны врачей центров семейной медицины. Основным препаратом выбора для специалистов остается варфарин, терапию которым можно признать адекватным только у незначительного числа пациентов (8,7%). Назначение пожилым пациентам новых оральных антикоагулянтов представляет собой перспективное направление в будущем. ■

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2019;0(0):1-5. doi: 10.1177/1747493019897870
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *EP Europace*. 2016;2016:1609-78. doi.org/10.1093/europace/euw295
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization. Geneva: World Health Organization 2003. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- Sofa DA, Hadyana S, Keri L, Rizky A. Medication adherence contributes to an improved quality of life in type 2 diabetes mellitus patients: A cross-sectional study. *Diabetes Ther*. 2016;7:755-64. doi: 10.1007/s13300-016-0203-x
- Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):116-123. (In Russ.). [Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одно-моментного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):116-23]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123
- Mayet AY. Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi Pharm J*. 2016;24:29-34. doi: 10.1016/j.jsps.2015.02.005
- Granger CB, Alexander JH, John JV, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
- Ciurus T, Cichočka-Radwan A, Lelonek M. Factors affecting the quality of anticoagulation with warfarin: experience of one cardiac centre. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2015;12(4):334-340. doi: 10.5114/kitp.2015.56784
- Vazira KK, Musakeev AO, Kinderbaeva NK, et al. Analysis of antithrombotic therapy in the elderly in medical clinical practice of family medicine centers of the Kyrgyz Republic. *J. Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2021;1:40-47. (In Russ.). [Канат кызы Базира, Мусакеев А.О., Киндербаева Н.К. и др. Анализ антиромботической терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;1:40-47]. doi: org/10.25555/THR.2021.0960
- McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circulation Heart Failure*. 2013;6(3):451-60. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Martins MA, Costa JM, Mambrini JV, et al. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil. *Heart*. 2017;103(14):1089-95. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310699
- Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *Thromb Haemost*. 2013;11(390):394. doi: 10.1111/jth.12086
- O'Brien EC. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;168(4):487-494. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.002
- Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017;117:209-218. doi: 10.1160/TH16-10-0757
- Patel SI, Cherington C, Scherber R, et al. Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;117(1):7-15. doi: 10.7556/jaoa.2017.002
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Anticoagulation Control in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Attended at Primary Care Centers in Spain: The PAULA Study. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*. 2015;68(9):769-76. doi: 10.1016/j.rec.2015.04.017
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466
- Khruslov MV, Karpenko MA, Vavilova TV, Ponomareva IV. Compliance to antithrombotic therapy in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2019;(3):59-63. (In Russ.). [Хруслов М.В., Карпенко М.А., Вавилова Т.В., Пономарева И.В. Коплаентность к антиромботической терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;(3):59-63]. doi: 10.25555/THR.2019.3.0891
- Pugh D, Pugh J, Gillian E. Mead Attitudes of Physicians Regarding Anticoagulation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Age Ageing*. 2011;40(6):675-683. doi: 10.1093/ageing/afr097
- Tindalsky V. Anticoagulant therapy innovations in ensuring for effectiveness and safety. *The Lechaschy Vrach Journal*. 2020;23(11):60-63. (In Russ.). [Тиндальский В. Инновации антикоагулянтной терапии в обеспечении ее эффективности и безопасности. *Лечащий врач*. 2020;23(11):60-63].