

Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий

Скирденко Ю. П., Николаев Н. А.

Цель. Количественно изучить приверженность к лечению и её роль в реализации фатальных осложнений антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В открытом наблюдательном контролируемом проспективном исследовании у 109 больных ФП в условиях реальной клинической практики изучена антитромботическая терапия и количественно, с использованием специализированного опросника "КОП-25" оценена приверженность к лечению. В динамике регистрировали наличие и особенности тромбозомболических и геморрагических осложнений. Для статистической обработки данных применяли Student's t-test, критерии Pearson, Kolmogorov-Smirnov, Wald-Wolfowitz runs test и Mann-Whitney U test, расчёт относительного риска (RR).

Результаты. Впервые у больных ФП выявлен статистически значимо высокий относительный риск развития жизнеугрожающих и летальных осложнений антикоагулянтной терапии варфарином при недостаточной приверженности к медицинскому сопровождению (RR=8,0; [1,728;37,027]; p<0,05) и лекарственной терапии (RR=7,0; [1,493;32,819]; p<0,05). При этом у больных ФП не удалось обнаружить связи между уровнем приверженности к лечению и риском терапии прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) — у получавших эти препараты респондентов с достигнутой общей первичной конечной точкой, отсутствовала связь относительного риска с уровнем приверженности к лечению (RR=1,0; [0,106;9,445]; p<0,05).

Заключение. В исследовании впервые показано, что у больных ФП наиболее неблагоприятным прогностическим фактором развития жизнеугрожающих и летальных осложнений на фоне приёма варфарина является низкая приверженность к модификации образа жизни и лекарственной терапии. В то же время, у больных ФП, получающих в качестве антикоагулянтов ПОАК, отсутствовала связь приверженности к лечению с развитием геморрагических или тромбозомболических осложнений.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-64-69>

Ключевые слова: приверженность, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, фибрилляция предсердий.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия.

Скирденко Ю. П.* — ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6225-2444, Николаев Н. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-3758-4930.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

julija-loseva1@yandex.ru

МНО — международное нормализованное отношение, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, RE-LY — Randomized Evaluation of Long term antico agulant therapy, ROCKET AF — Japanese Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Рукопись получена 17.06.2018

Рецензия получена 24.07.2018

Принята к публикации 01.10.2018

**Contribution of anticoagulant therapy adherence to the risk of complications of atrial fibrillation**

Скирденко Ю. П., Николаев Н. А.

Aim. To study compliance and its role in the development of the fatal complications of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Antithrombotic therapy and compliance were studied in an open observational controlled prospective study with 109 AF patients. The dynamics and presence of thromboembolic and hemorrhagic complications were recorded.

Results. For the first time in patients with AF, we detected a significantly high relative risk of development of life-threatening and lethal complications of anticoagulant therapy with warfarin with insufficient compliance (RR=8,0; [1,728;37,027]; p<0,05) and drug therapy (RR=7,0; [1,493;32,819]; p<0,05). At the same time, patients with AF could not detect any links between the level compliance and the risk of treatment with directly acting oral anticoagulants (DAOС) — patients who achieved a common primary endpoint had no association between the relative risk and the level of compliance (RR=1,0; [0,106;9,445]; p<0,05).

Conclusion. The study showed for the first time that in patients with AF, the most unfavorable prognostic factor in the development of life-threatening and lethal complications with warfarin taking is low adherence to lifestyle modification and drug therapy. At the same time, in patients with AF, who receive DAOС as

anticoagulants, there was no connection between compliance and the development of hemorrhagic or thromboembolic complications.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):64–69

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-2-64-69>

Key words: adherence, warfarin, directly acting oral anticoagulants, atrial fibrillation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Скирденко Ю. П. ORCID: 0000-0002-6225-2444, Николаев Н. А. ORCID: 0000-0002-3758-4930.

Received: 17.06.2018 **Revision Received:** 24.07.2018 **Accepted:** 01.10.2018

Более половины кардиоэмболических острых нарушений мозгового кровообращения связано с неклапанной ФП, а около 45% из них фатальные или с тяжелыми неврологическими нарушениями [1]. Очевидно, что залогом эффективного лечения,

уменьшения частоты осложнений и улучшения отдаленных клинических исходов у таких больных является достаточная приверженность к антикоагулянтной терапии. Низкая приверженность к антикоагулянтам ассоциирована с ростом числа как

тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений, поэтому перед принятием решения об их использовании на длительную перспективу необходимо выбирать препарат, обеспечивающий хорошую приверженность пациента к лечению [2]. Наиболее ярко проблемы низкой приверженности проявляются для препаратов с узким терапевтическим окном, к которым, прежде всего, относится варфарин [1]. Согласно анализу “Базы данных общей практики” в Великобритании (41910 больных ФП), 30% пациентов, получавших варфарин, прекратили прием препарата в течение первого года терапии [3].

Более высокой приверженности к лечению прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) должны способствовать отсутствие необходимости в титровании дозы и мониторинговании международного нормализованного отношения (МНО), и более низкий риск взаимодействия с другими препаратами по сравнению с варфарином. Однако, как показали результаты рандомизированных исследований ROCKET AF и ARISTOTLE, у пациентов с неклапанной ФП приверженность к лечению ривароксабаном и апиксабаном на протяжении 2 лет была сопоставима с таковой для варфарина (76-78%), в то время как терапия дабигатраном в исследовании RE-LY ассоциировалась даже с более низкой приверженностью в сравнении с варфарином (79% против 83%) [4-6].

В условиях реальной клинической практики тщательное наблюдение за пациентами, получающими ПОАК, не является распространенным подходом, тогда как пациенты, принимающие варфарин, имеют возможность регулярно контактировать с врачом в связи с необходимостью контролировать МНО. Возможно, этим объясняются результаты работы Patel SI (2017), проводившейся в 2011-2013гг, в которой продемонстрировано, что только 34% больных были привержены к терапии антикоагулянтами [6], при этом комплайнс среди больных, принимающих ПОАК и варфарин, был сопоставим.

В исследованиях по оценке приверженности к ПОАК и варфарину используются различные методы и вероятно с этим связаны зачастую противоречащие друг другу результаты. В наблюдательных исследованиях реальной клинической практики выявлены разнородные (39-84%) показатели приверженности к лечению варфарином [7-9]. В первых исследованиях приверженности к терапии ривароксабаном и дабигатраном ее показатели составили 63-86% [7, 9, 10].

Высокая стоимость продолжительной по времени терапии ПОАК отражается на приверженности, что подтверждается результатами регистра ПРОФИЛЬ: из 70 пациентов, согласившихся принимать ПОАК на референсном визите, к повторному визиту 29

человек (41,4%) отказались от лечения ПОАК, в 23,9% из-за цены данных препаратов [11].

В ретроспективном исследовании базы данных Healthcare System, выполненном Borne RT, et al. (2017), [12] показано, что в условиях реальной клинической практики до 1/4 всех пациентов с ФП имеют недостаточную приверженность к лечению ПОАК, что может приводить к увеличению у них риска инсульта и смерти от всех причин. Collings SL, et al. (2017) [13] “удержание” на терапии антикоагулянтами в течение 12 мес. составило 57,5% для варфарина, 56,6% — для ривароксабана, 50,1% — для дабигатрана и 62,9% — для апиксабана.

Таким образом, исследования приверженности к варфарину и ПОАК немногочисленны и неоднозначны, а сравнительный анализ влияния приверженности на исходы терапии варфарином и ПОАК нами не обнаружен вовсе [14]. Не вызывает сомнений, что весьма актуальна объективная количественная оценка приверженности к лечению и ее вклада в реализацию осложнений антикоагулянтной терапии.

Материал и методы

В открытое наблюдательное контролируемое проспективное исследование, выполненное на стационарной клинической базе ОмГМУ, было включено 109 больных ФП (расчет выборки по R. Lehg при доверительной вероятности 95% с доверительным интервалом $\pm 5\%$) без выраженных клапанных пороков сердца, протезированных клапанов, тиреотоксикоза, а также других заболеваний способных значительно повлиять на результаты. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом ОмГМУ. У всех испытуемых было получено письменное информированное согласие. Наблюдали 53 мужчин (средний возраст $64,72 \pm 10,5$ лет) и 56 женщин (средний возраст $66,36 \pm 8,1$ лет). Период мониторинга по каждому респонденту составил не менее 6 мес. По шкале CHA₂DS₂-VASc большинство респондентов (73,4%) имели высокий риск развития ишемического инсульта, а по шкале HAS-BLED абсолютное большинство респондентов (91,7%) относились к группе низкого риска развития кровотечений.

Приверженность к лечению рассчитывали с использованием опросника количественной оценки приверженности к лечению “КОП-25” [15]. Приверженность в интервале 50-100% интерпретировали как достаточную, менее 50% — как недостаточную.

На контрольном визите оценивали наличие и особенности тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В качестве первичной конечной точки исследования рассматривалось развитие тромбоэмболического события (транзиторная ишемическая атака и/или острое нарушение мозгового кровоснабжения, в том числе завершившееся летальным исходом).

Таблица 1
Модификация антитромботической терапии респондентов в период исследования

Препараты	Респонденты: количество, %		Pearson, χ^2
	Визит 1 (n=109)	Визит 2 (n=109)	
Антиагреганты	40 (36,7)	45 (41,3)	$\chi^2=1,15, p<0,56$
Варфарин	45 (41,3)	49 (44,9)	$\chi^2=0,65, p<0,72$
ПОАК	24 (22,0)	15 (13,8)	$\chi^2=10,96, p<0,00$

Для статистической обработки данных, если распределение в выборках удовлетворяло требованиям параметрического исследования, применяли Student’s t-test. В альтернативных случаях применяли непараметрические методы (критерии Pearson, Kolmogorov-Smirnov, Wald-Wolfowitz runs test и Mann-Whitney U test). Для оценки вероятности наступления исследуемого события у лиц с изучаемым фактором риска применяли показатель “относительный риск” (RR).

Результаты

Исследование выполнено в условиях реальной клинической практики и было наблюдательным, поэтому авторы учитывали, что не все пациенты получали антитромботическую терапию, адекватную современным доказательным подходам. Несмотря на то, что начиная с 2017г национальными клиническими рекомендациями однозначно не рекомендовано использование антиагрегантов или их комбинации для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП [1], респондентами настоящего исследования они активно использовались. Другой особенностью, связанной с реальной практикой, явилось то, что за время наблюдения у значительного количества респондентов произошла смена антитромботической терапии (осуществлённая как врачом, так и респондентом самостоятельно). Спектр модификации антитромботической терапии за период исследования представлен в таблице 1.

Одной из важных особенностей модификации антитромботической терапии явилось значимое уменьшение доли ПОАК среди принимаемых препаратов. В интервью респонденты наиболее значимыми причинами отказа от ПОАК в большинстве случаев называли стоимость терапии. Отказ от варфарина обосновывался неудобствами, вызываемыми необходимостью контроля МНО, соблюдением диеты, возникновением частых необильных кровотечений различных локализаций.

За период наблюдения было зарегистрировано 43 случая осложнений антитромботической терапии, в том числе 35 случаев (18 женщин, 17 мужчин) геморрагических и 8 случаев (2 женщины, 6 мужчин) тромбоэмболических, 3 из которых — летальные. Итого

Таблица 2
Структура осложнений антитромботической терапии

Препараты	Респонденты: количество, %	Осложнения: случаев, %	
		Геморрагические	Тромбоэмболические
Антиагреганты	40 (36,7)	10 (25)	4 (7,5)
Варфарин	45 (41,3)	18 ^{1,2} (40)	3 (6,7)
ПОАК	24 (22,0)	7 (29,2)	1 ³ (4,2)

Примечание: ¹ — варфарин/ПОАК, Pearson, $\chi^2=8,99, p<0,01$, ² — варфарин/антиагреганты, Pearson, $\chi^2=20,25, p<0,00$, ³ — ПОАК/антиагреганты, Pearson, $\chi^2=7,57, p<0,02$.

те или иные осложнения терапии имело 39,4% респондентов (табл. 2).

При анализе геморрагических осложнений, выявлено значимо большее их количество при приёме варфарина, чем ПОАК и антиагрегантов. Среди выявленных 8 тромбоэмболических осложнений 3 были летальными (2 на варфарине, 1 на ПОАК). Полученные в исследовании данные о количестве осложнений антитромботической терапии оказались выше, чем литературные, что в первую очередь объясняется сплошным учетом всех, в том числе и клинически малозначимых кровотечений (десневые, необильные носовые и т.д.). Такие кровотечения в исследовании выявляли и учитывали целенаправленно, так как несмотря на то, что согласно клиническим рекомендациям такого рода кровотечения как правило не должны приводить к отмене (или замене) антикоагулянта, в реальной практике их наличие часто приводит к коррекции терапии либо врачом, либо самим пациентом. Эти кровотечения не опасны для жизни больного, но значимо снижают приверженность к терапии.

Оказалось, что уровни всех видов приверженности у респондентов без осложнений были значимо выше, чем у респондентов с развившимися осложнениями (табл. 3).

Анализ осложнений у принимающих варфарин респондентов с достаточной и недостаточной приверженностью показал, что в целом по выборке также существовали значимые различия в количестве осложнений, при этом их количество по всем параметрам было значимо большим в группе недостаточной приверженности (табл. 4).

Интересно, что у респондентов, принимающих ПОАК, также были выявлены различия по количеству осложнений в зависимости от уровня приверженности, при этом по критериям приверженности к лекарственной терапии и модификации образа жизни они оказались статистически значимыми (табл. 5).

У больных ФП респондентов в зависимости от выявленных уровней приверженности к медицинскому сопровождению, модификации образа жизни, лекарственной терапии и интегральной приверженно-

Таблица 3

Приверженность у респондентов с осложнениями

Осложнения за период наблюдения случаев	Показатели приверженности		
	C _m	C _c	C _d
Есть	59,9 ¹ ±20,16	56,1 ² ±19,52	64,7 ³ ±20,14
Нет	68,4±19,36	62,1±18,64	68,9±19,61

Примечание: ¹ — Student's t-test, p=0,0403, ² — Student's t-test, p=0,1254, ³ — Student's t-test, p=0,3109.

Таблица 4

Осложнения терапии варфарином у респондентов в группах с достаточной и недостаточной приверженностью

Осложнения за период наблюдения случаев	Показатели приверженности					
	C _m		C _c		C _d	
	<50%, n=9	>50%, n=36	<50%, n=15	>50%, n=30	<50%, n=10	>50%, n=35
Есть	7	14	9	12	6	15
Нет	77,8	38,8	60	40	60	42,9
Pearson, χ^2	$\chi^2=70,32, p<0,00$		$\chi^2=14,49, p<0,00$		$\chi^2=10,07, p<0,01$	

Таблица 5

Осложнения терапии ПОАК у респондентов в группах с достаточной и недостаточной приверженностью

Осложнения за период наблюдения случаев	Показатели приверженности					
	C _m		C _c		C _d	
	<50%, n=6	>50%, n=18	<50%, n=7	>50%, n=17	<50%, n=4	>50%, n=20
Есть	2	6	1	7	1	7
Нет	33,3	33,3	14,3	41,2	25	35
Pearson, χ^2	$\chi^2=0,00, p<1,00$		$\chi^2=39,52, p<0,00$		$\chi^2=6,43, p<0,04$	

сти к лечению был рассчитан относительный риск исходов по критериям первичных конечных точек на фоне проводимой антитромботической терапии (табл. 6). По этим критериям расчётные значения относительного риска существенно превышали его стандартную ошибку, однако размах границ доверительного интервала (95% ДИ) не позволил расценить выявленную тенденцию как статистически значимую.

Наиболее существенные результаты были получены при оценке относительного риска контролируемых исходов с учётом дополнительной стратификации выборки по виду применённых антитромботических средств.

У респондентов, с достигнутой общей первичной конечной точкой, получавших ПОАК, отсутствовала связь величины относительного риска с уровнем приверженности к лечению. Во всех случаях значения стандартной ошибки превышали соответствующие значения относительного риска и размах доверительного интервала, что ни по одному контролируемому показателю

Таблица 6

Относительный риск развития исходов по критериям первичной конечной точки на фоне антитромботической терапии, в зависимости от уровня приверженности к лечению больных ФП респондентов

Критерий	Виды приверженности		
	C _m	C _c	C _d
Относительный риск (RR)	2,125	3,243	3,360
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,693	0,702	0,669
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,547	0,820	0,905
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	8,261	12,832	12,478

Таблица 7

Относительный риск развития исходов по критериям первичной конечной точки на фоне антитромботической терапии ПОАК, в зависимости от уровня приверженности к лечению больных ФП респондентов

Критерий	Виды приверженности		
	C _m	C _c	C _d
Относительный риск (RR)	1,900	0,000	1,000
Стандартная ошибка относительного риска (S)	1,117	Infinity	1,146
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,213	0,000	0,106
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	16,961	NaN	9,445

Таблица 8

Относительный риск развития исходов по критериям первичной конечной точки на фоне антитромботической терапии варфарином, в зависимости от уровня приверженности к лечению больных ФП респондентов

Критерий	Виды приверженности			
	C _m	C _c	C _d	C
Относительный риск (RR)	8,000	4,000	7,000	12,308
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,782	0,806	0,788	1,045
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	1,728	0,824	1,493	1,588
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	37,027	19,424	32,819	95,415

телю не позволило оценить даже тенденцию к связи между показателями приверженности и относительным риском реализации конечных точек (табл. 7). Таким образом, у больных ФП не удалось обнаружить взаимосвязи между уровнем приверженности к лечению и риском осложнений терапии ПОАК.

Совершенно иная ситуация сложилась при оценке относительного риска достижения общей первичной конечной точки у больных ФП, получающих антитромботическую терапию варфарином, в зависимости от уровня приверженности к лечению (табл. 8).

У этих респондентов была выявлена прямая связь между недостаточной приверженностью к лечению и риском развития неблагоприятных исходов. При этом по критерию недостаточной приверженности к модификации образа жизни зарегистрирована тенденция в этом направлении, а по критериям недостаточной приверженности к медицинскому сопровождению, лекарственной терапии и интегральной приверженности к лечению такая связь является статистически значимой.

Таким образом, исследование позволило выявить и конкретизировать особенности современной реальной практики курации пациентов с ФП, важнейшими из которых являются частое прекращение приема ПОАК и высокая частота осложнений антитромботической терапии. При этом по результатам исследования не выявлено связи между уровнем приверженности и исходами терапии ПОАК, тогда как фатальные осложнения приема варфарина оказались ассоциированы с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению, лекарственной терапии и не связаны с приверженностью к модификации образа жизни. Полученные результаты могут стать основой разработки базовых принципов пациентоориентированного подхода по выбору антикоагулянта и последующей антитромботической терапии больных ФП.

Обсуждение

По нашему мнению, важнейшим результатом исследования является обнаружение статистически значимого относительного риска развития жизнеугрожающих и летальных осложнений антикоагулянтной терапии варфарином у больных ФП респондентов с недостаточной приверженностью к медицинскому сопровождению и лекарственной терапии. Это становится ещё более актуально, если учесть, что в РФ когорта больных ФП, получающих варфарин, измеряется десятками тысяч пациентов, а количественная оценка приверженности к лечению у них пока не выполняется.

Интересно, что у респондентов, принимающих ПОАК, также были выявлены различия по количеству осложнений в зависимости от уровня приверженности. Статистически значимые различия регистрировали по параметрам приверженности к лекарственной терапии и модификации образа жизни. Такое влияние приверженности к лекарственной терапии на частоту осложнений респондентов, принимающих ПОАК, может быть объяснено коротким периодом полувыведения этих препаратов, а, следовательно, реализованным риском изменения состояния гемостаза при пропуске респондентом очередного приема препарата. Однако выявленные ассоциации низкой приверженности к модификации образа жизни и частоты осложнений терапии ПОАК пока малообъяснимы, что создаёт основу для дальнейших исследований. При

этом у больных ФП не удалось обнаружить связи между уровнем приверженности к лечению и риском терапии ПОАК — у получавших эти препараты респондентов с достигнутой общей первичной конечной точкой отсутствовала связь относительного риска с уровнем приверженности к лечению.

Противоположные результаты были получены у респондентов, принимающих варфарин. У них была выявлена прямая связь между недостаточной приверженностью к лечению и риском развития неблагоприятных исходов. Вероятно, такие результаты связаны с тем, что максимальный вклад в реализацию осложнений вносят не единичные нарушения приема препарата, а отсутствие осознания пациентом важности системы контроля за терапией и/или самовольным прекращением терапии, что приводит к системным погрешностям лечения.

Вместе с тем, в исследовании был выявлен ряд проблем, которые не могли быть решены в рамках настоящей работы, но представляют безусловный интерес, и могут быть изучены в дальнейших научных исследованиях. Так, показанная в исследовании прямая связь между низкой приверженностью к лечению и неблагоприятными исходами у получающих варфарин больных ФП, не продемонстрировала аналогичных результатов у больных, получающих ПОАК. В то же время, достаточно короткий период надёжного антикоагулянтного контроля, характерный для большинства ПОАК, делает вероятным существование такой связи с низкой приверженностью к лекарственной терапии. Отсутствие статистически значимой связи между этими факторами в настоящем исследовании не исключает её существование в принципе, а может быть связано с недостаточным объёмом выборки больных ФП принимающих ПОАК. Указанное делает необходимым развёрнутое изучение этого вопроса в других исследованиях, с большим количеством респондентов. Вместе с тем, учитывая доказанный риск терапии варфарином низкоприверженных к лечению больных ФП, и наличие в качестве реальной и более безопасной альтернативы именно ПОАК, представляется крайне целесообразным и актуальным выполнение исследований, сосредоточенных на сравнительной оценке клинико-экономической эффективности терапии варфарином и различными ПОАК, с включением анализа затрат на терапию сопровождения и терапию осложнений, в том числе по разрабатываемым в России унифицированным критериям интегральной оценки рациональности и выгоды. При наличии по результатам таких исследований доказанных преимуществ терапии ПОАК, станут целесообразны обсуждение и разработка системных решений в области управления здравоохранением по переводу на приём ПОАК пациентов с высоким риском терапии варфарином,

включая решение вопросов о частичном или полном софинансировании и субсидировании терапии ПОАК у таких больных.

Заключение

В исследовании впервые показано, что у больных ФП наиболее неблагоприятным прогностическим фактором развития осложнений на фоне приёма варфарина является низкая приверженность к модификации образа жизни и лекарственной терапии. В то же время, у таких больных, получающих в каче-

стве антикоагулянтов ПОАК, какой-либо связи приверженности к лечению с развитием геморрагических или тромбоэмболических осложнений выявлено не было. Это позволяет с большей уверенностью использовать ПОАК в качестве препаратов первого выбора у больных ФП с установленной низкой приверженностью к лечению.

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

Литература/References

1. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw210ehw210.
2. Ten CH. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J*. 2013;11(1):8. doi:10.1186/1477-9560-11-8.
3. Gallagher A, Rietbrock S, Plumb J, et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost*. 2008;6(9):1550-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03059.x.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
6. Manesh RP, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
7. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(5):567-74. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
8. Song X, Sander SD, Varker H, et al. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(4):245-53. doi:10.2165/11632540-000000000-00000.
9. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1317-25. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
10. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J*. 2014;167(6):810-7. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.023.
11. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(6):625-30. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):625-30.
12. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):236. doi:10.1186/s12872-017-0671-6.
13. Collings SL, Lefèvre C, Johnson ME, et al. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: a cohort study using primary care data in Germany. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185642. doi:10.1371/journal.pone.0185642
14. Skirdenko YuP, Shustov AV, Zherebilov VV, et al. Adherence to treatment in patients with atrial fibrillation. *Mezhdunarodnyj zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2016;4(3):510. (In Russ.) Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В. и др. Приверженность к лечению у больных фибрилляцией предсердий. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;4(3):510.
15. Nikolaev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2018;27(1):74-8. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74-8.