

Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г., Мацокин И.С.

## Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: желаемое и действительное

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы.

Melekhov AV, Gendlin GE, Alexeeva EM, Dadashova EF, Nikitin IG, Matsokin IS

### Prevention of stroke in atrial fibrillation: desired and real

#### Резюме

Представлен анализ данных регистра пациентов с фибрилляцией предсердий (ретроспективная часть - 1860 пациентов, проспективное наблюдение - 498 пациентов), наблюдавшихся в период 2009-2017 годы в амбулаторных учреждениях и стационарах г. Москвы. Исследована динамика назначения антитромботических препаратов различных групп в рутинной клинической практике и в условиях наблюдения в антикоагулянтном кабинете на базе дневного стационара. Результаты сопоставлены с данными других отечественных наблюдательных исследований пациентов с фибрилляцией предсердий. Обсуждаются другие способы повышения качества антитромботической профилактики.

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

#### Summary

The analysis of the data of the register of patients with atrial fibrillation (retrospective part - 1860 patients, prospective observation - 498 patients), which were observed in the period 2009-2017 in outpatient facilities and hospitals in Moscow, is presented. The dynamics of the appointment of antithrombotic drugs of various groups in routine clinical practice and in conditions of observation in an anticoagulant room on the basis of a day hospital were studied. The results are compared with data from other domestic observational studies of patients with atrial fibrillation. Other ways to improve the quality of antithrombotic prophylaxis are discussed.

**Key words:** atrial fibrillation, anticoagulants, prevention of stroke

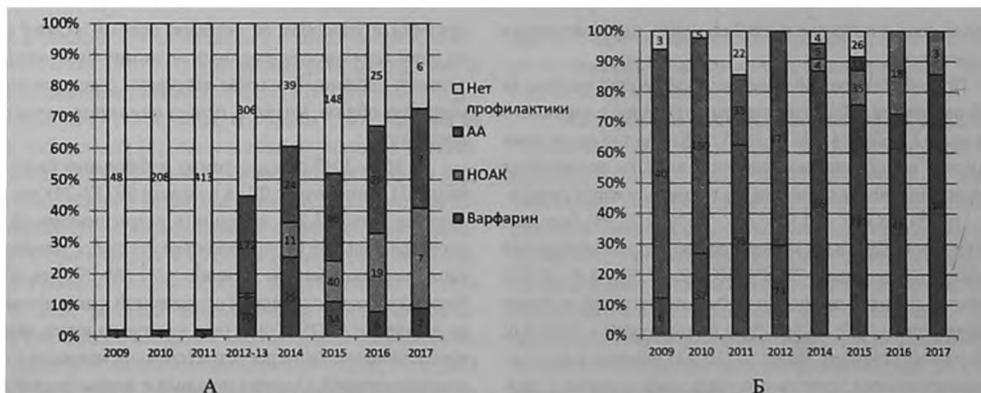
Практическая реализация существующих на сегодняшний день рекомендаций по профилактике кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с помощью антитромботических средств значительно затруднена. Далекое от идеального положение объясняется недостаточной информированностью врачей и пациентов о необходимости и способах применения антикоагулянтов (АК), сложностью подбора дозы варфарина и контроля за коагуляцией и высокой стоимостью новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Однако, исправление этой ситуации возможно – это демонстрируют многочисленные работы, проведенные в последние десятилетия в этом направлении.

Нами прослежена динамика применения антитромботических препаратов с целью профилактики тромбоемболических осложнений ФП на примере пациентов Московского регистра за период 2009-2017 гг. Ранее нами публиковалось подробное описание пациентов регистра и его основные характеристики, а также частота назначения антитромботических препаратов различных групп в амбулаторных условиях и в стационаре в 2009-2015 гг [1-3]. Эти данные были получены при исследовании

амбулаторных карт и историй болезни пациентов, наблюдавшихся в трех амбулаторных учреждениях и двух многопрофильных стационарах г. Москвы.

Набор данных в регистр с помощью ретроспективного анализа историй болезни пациентов с ФП, поступавших в базовую клинику нашей кафедры (ГКБ № 24), продолжается. В настоящее время он включает в себя информацию о 1860 пациентах с различными формами ФП. Кроме того, на базе дневного стационара этой клиники нами создан и функционирует кабинет антикоагулянтной профилактики, в котором наблюдение за пациентами продолжается проспективно, после выписки из стационара.

На рисунке 1 приведены данные об изменениях, произошедших в частоте применения антитромботических препаратов различных групп у больных с ФП (имевших показания и не имевших противопоказаний к их использованию) за 2009-2017 гг. Видно, что за последние годы ситуация меняется к лучшему. Всем больным, выписываемым из стационара, назначаются АК и даются рекомендации о дальнейшем их применении. Можно отметить положительную динамику и в амбулаторных условиях, однако в целом положение остается неудовлет-



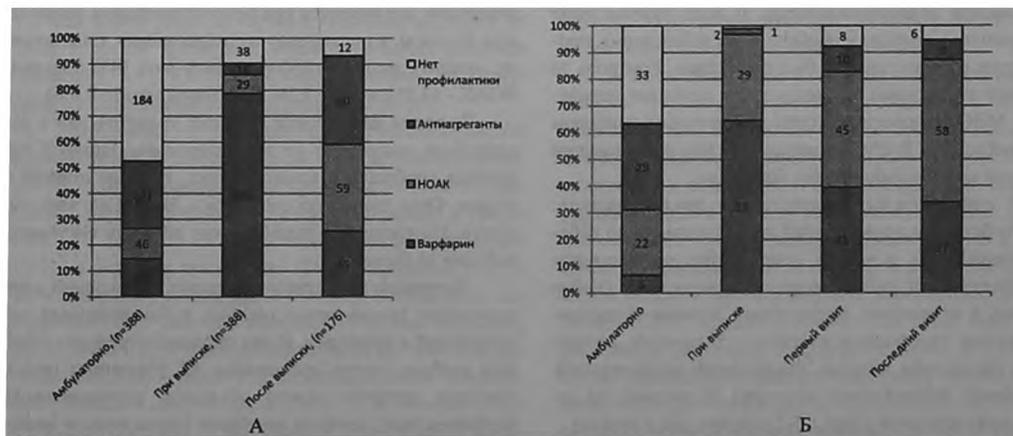
**Рисунок 1.** Динамика применения анти тромботических препаратов у больных с ФП Московского регистра в 2009-2017 гг. А – амбулаторно, Б – в стационаре. AA – антиагреганты, НОАК – новые оральные антикоагулянты. Цифрами обозначено количество пациентов, размер сегмента отражает долевое участие.

ворительным: АК принимают менее половины больных. Увеличивается частота применения НОАК, особенно эта тенденция заметна при амбулаторном лечении, длительность которого существенно больше, а возможности лабораторного контроля за состоянием коагуляции на фоне варфарина - меньше. Частота использования варфарина амбулаторно колебалась в интервале 2-25%, с тенденцией к снижению в последние 2 года до 8-9%; в стационаре частота его применения за эти годы возросла с 12 до 85%. НОАК амбулаторные пациенты в 2017 г получают в 32% случаев, в стационаре до 27% (2016 г). Поскольку в условиях больницы в основном используется более дешевый варфарин, прием НОАК продолжают лишь те пациенты, которые приобрели его самостоятельно до госпитализации. Складывается впечатление, что постепенно препараты этой группы начинают вытеснять варфарин, прежде всего при длительном амбулаторном наблюдении, когда многие пациенты, не получая должной помощи в поддержании оптимального уровня гипокоагуляции на

варфарине, смиряются с высокой стоимостью удобства применения НОАК.

В стационаре удалось полностью отказаться от недостаточно эффективных в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений ФП антиагрегантов (частота их применения за описываемый период сократилась с 82% до нуля), при этом амбулаторно доля пациентов, идущих на этот компромисс, меняется мало (24-34%).

Контроль за уровнем коагуляции у больных, получавших варфарин, также нельзя назвать удовлетворительным. В медицинской документации значения МНО оказались доступны у 66,7% таких пациентов в амбулаторных условиях и у 42% больных стационара (кажущееся преимущество амбулаторных больных обусловлено их меньшим абсолютным количеством). Среди пациентов с известными значениями МНО в целевом диапазоне значений находились лишь 30,9% амбулаторных и 39,7% больных стационара, однако судить по единичным ис-



**Рисунок 2.** Использование анти тромботических препаратов у больных с ФП до и после госпитализации при проспективном наблюдении. А – подгруппа телефонного контакта, Б – подгруппа амбулаторного наблюдения в условиях антикоагулянтного кабинета. AA – антиагреганты, НОАК – новые оральные антикоагулянты. Цифрами обозначено количество пациентов, размер сегмента отражает долевое участие. Объяснения в тексте.

следованиям о качестве и стабильности гипокоагуляции невозможно.

Перспективное наблюдение за ситуацией мы начали с 388 пациентов с ФП, выписанных из кардиологического отделения ГКБ № 24 в 2014-2015 гг. Как видно из рисунка 2 А, в этой подгруппе распределение частоты применения антитромботических средств до госпитализации (варфарин - 14,7%, НОАК - 11,9%, АА - 26%; у 22,9% больных длительность ФП была менее месяца) и при нахождении в больнице (варфарин - 76,8%, НОАК - 7,5%, АА - 4,1%) сравнимо со значениями в эти годы по регистру в целом (амбулаторно - 14,5; 12,5; 27% и в стационаре - 78,5; 9,6; 4,5% соответственно). Через 13 (10-14) месяцев в ходе телефонного опроса удалось получить информацию о продолжении лечения 176 больных. Установлено, что доля пациентов, продолживших принимать варфарин, сократилась до 25,6%, а частота применения НОАК, напротив, увеличилась до 33,5%. К сожалению, значительная часть больных (34,1%) получала АА.

Несколько улучшилось положение с контролем МНО: его значения оказались известны у 47,4% (27 из 57) амбулаторных больных и 82,6% пациентов стационара, получавших варфарин. В целом диапазоне значений МНО находились 44,4% и 31,7% больных соответственно. Кажущееся преимущество амбулаторных пациентов также можно объяснить их малым абсолютным количеством.

Для улучшения качества проводимой после выписки профилактики тромбозмембральных осложнений в 2016 г на базе дневного стационара ГКБ № 24 был организован антикоагулянтный кабинет. Бесплатное амбулаторное наблюдение предлагалось пациентам во время стационарного лечения. Пациентов с ФП через 19 (10-58) дней по телефону вызывали на визиты, во время которых при необходимости проводилась коррекция антиаритмической, антигипертензивной и антикоагулянтной терапии, коррекция факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. График визитов был свободным, определяемым клинической целесообразностью. В ходе визитов сбор информации о течении и особенностях заболевания, продолжении фармакотерапии был продолжен. Контроль за терапией варфарином осуществляли с помощью определения МНО капиллярной крови портативным прибором (Coagucheck XS, Roche, Германия) или при исследовании венозной крови в лаборатории больницы.

В этой работе было задействовано два специалиста: один, собственно проводивший консультационную работу с пациентами, и второй, координатор, осуществлявший, фактически, работу медсестры, ассистента (набор больных в отделения интенсивной терапии и кардиологическом, телефонные контакты с больными, составление расписания визитов, оформление документации, проведение лабораторных анализов). В среднем эта деятельность занимала у них 1,5-2 рабочих дня в неделю.

Помимо индивидуальной разъяснительной работы мы написали и распространяли среди наблюдаемых пациентов специальную памятку, в которой простым языком были описаны основные сведения о мерцательной

аритмии и способах ее лечения, особый акцент сделан на всем спектре современных возможностей антикоагулянтной терапии. Большое внимание было уделено изменению образа жизни с целью снижения вероятности инсульта.

В 2016-2017 гг в программу наблюдения были включены 111 пациентов с ФП в возрасте 69 (62-74) лет, среди которых было 73,2% женщин (в ретроспективной части регистра больные были несколько старше, с менее заметным превалярованием женщин - 73 (64-79) лет, 61,4%). Риск тромбозмембральных осложнений, рассчитываемый по шкале CHA2DS2-Vasc, был несколько ниже, чем в ретроспективной части регистра (средние значения 3,6 и 4,6 соответственно). Помимо половых и возрастных отличий это можно объяснить также существенно более строгим отношением к диагностике атеросклероза и ИБС, хронической сердечной недостаточности, чем в рутинной клинической практике. Необоснованное вынесение этих состояний в диагноз может приводить к переоценке рисков и необходимости применения антикоагулянтов [1, 4]. Риск геморрагических осложнений, рассчитанный по шкале HAS-BLED, оказался сопоставим с ретроспективной частью регистра, невысоким (2,9 и 2,5 соответственно). Наблюдение за больными продолжалось в течение 3,6 (2,0-6,3) месяцев, за это время было проведено в среднем 2,8 визита на пациента.

На рисунке 2 Б видно, что в 2016-2017 гг исходная ситуация поменялась мало (варфарин - 6,7%, НОАК - 24%, АА - 32,2%); у 21,4% больных ФП была диагностирована впервые. В стационаре, на фоне практически тотального применения АК можно отметить возрастание роли НОАК (варфарин - 64,4%, НОАК - 32,2%, АА - 2,2%).

К моменту проведения первого амбулаторного визита вскоре после выписки намечается тенденция к снижению частоты адекватно проводимой антитромботической профилактики, в основном за счет уменьшения доли больных, получающих варфарин (39,4%), при некотором увеличении частоты использования НОАК (43,3%). Эти тенденции усиливаются при более длительном наблюдении. В целом, к последнему из проведенных к настоящему моменту визитов варфарин получают 34% больных, НОАК - 53,2%, а АА - 7,3% (на первом визите 9,6%).

За время наблюдения больших кровотечений в исследуемой популяции не зафиксировано, однако 5 пациентов сообщали о кровотечениях, которые относят к малым. Одна пациентка скончалась. Новых случаев инсульта, транзиторных ишемических атак или системной эмболии не было.

Интересно сопоставление наших наблюдений с результатами других отечественных наблюдательных исследований и регистров. В них продемонстрирован большой разброс частот применения АК различных групп, диапазон которого можно объяснять региональными особенностями, уровнем лечебного учреждения и сроками проведения исследования [2]. Свообразные рекорды были зафиксированы в следующих работах. Варфарин удалось назначить 71,4% из 325 пациентов с клапанной формой ФП, находившихся на амбулаторном наблю-

дении в течение 34+8,6 месяцев в исследовании RAFAC (Москва) в 2012-2015 гг, причем добиться нахождения в целевом диапазоне значений МНО (TTR) более 60% времени удалось у 41% больных за 2 года и у 30% больных за 3 года наблюдения [5]. Максимальные значения частоты использования варфарина в условиях стационара (71,9%) были показаны при ретроспективном одномоментном исследовании 263 историй болезни пациентов с неклапанной ФП, проведенном в 2012 г в Волгограде. Отмечено, что 72% больных имели целевые значения МНО [6]. Для НОАК такие рекорды зафиксированы в регистре ПРО-ФИЛЬ (Москва), в котором в амбулаторных условиях удалось увеличить частоту их использования с 6,7% в 2012 г до 63,7% в 2014 г. Однако при дальнейшем наблюдении за 111 пациентами эти значения сократились до 47,7% [7,8]. Максимальная частота применения НОАК в стационаре была продемонстрирована исследователями из Смоленска в 2015-2016 гг: за время госпитализации она была увеличена с 4,2% до 31,3% [9].

Отдельно стоит обсудить качество терапии варфарином, стабильность достигаемой с его помощью гипокоагуляции, которая нередко является наиболее сложным для практического решения вопросом. В подгруппе интенсивного амбулаторного наблюдения нам удалось проследить этот аспект детально. Пациентам, получавшим варфарин, закономерно чаще требовались визиты (для определения МНО), чем при использовании НОАК (в среднем – 4,3 и 1,3 соответственно,  $pMU < 0,05$ ). Пациентам, получавшим варфарин, за время наблюдения было проведено в среднем 5,9 исследований МНО. Среди пациентов, получавших варфарин, целевые значения МНО были у 60,3% при выписке из стационара, у 28% на первом визите и 76% на последнем визите. Уже эти цифры говорят о снижении качества терапии при отсутствии контроля после выписки и положительном влиянии наблюдения в антикоагулянтном кабинете. В результате расчета времени нахождения в целевом диапазоне значений МНО (TTR) по методу Rosendaal [10], оказалось, что наш подход к амбулаторному наблюдению, хотя и на более коротком временном отрезке, позволил добиться значений (54,9 (29,9-73,9)%), сопоставимых с достигнутыми в исследовании ROCKET-AF (55,2%) [11].

Безусловно, эти значения нельзя считать пределом возможностей. В зарубежных работах демонстрируется, что реализация определенных программ позволяет существенно улучшить качество лечения варфарина и увеличить TTR до 69,2% (эти значения и исходно превышали 55%) на больших популяциях (5000 пациентов) [12]. В отечественных реалиях также показана возможность достижения более высоких значений TTR. Так, например, внедрение в г. Курск и Курской области системы централизованного мониторинга лечения варфарином позволило на большой когорте пациентов (637, из которых 351 с ФП) добиться TTR > 70 при средней длительности мониторинга 24 месяца, что сопровождалось очень низкой частотой тромботических и геморрагических осложнений [13,14]. Надо отметить, что среднее TTR авторами рассчитывалось без учета первых трех анализов, получен-

ных на этапе титрации дозы варфарина. В нашей работе из-за меньшей длительности наблюдения этот период был включен в расчеты.

Эта передовая система, объединяющая районные и городские поликлиники в сеть для передачи результатов анализов на центральный сервер для обработки данных специально разработанной программой, позволяющей в реальном времени отслеживать и интерпретировать значение МНО, автоматически оповещать врача и пациента об уровне коагуляции и изменять дозу варфарина, несмотря на затраты на начальном этапе, в регионах с малой плотностью населения может оказаться не только эффективной с точки зрения качества профилактики, но и в экономическом отношении.

Однако в условиях отечественного мегаполиса попытки централизации принятия решений в этой области пока не проводились. Как свидетельствуют полученные нами данные, наиболее слабым с точки зрения качества антитромботической профилактики является амбулаторное звено, одновременно обладающее ключевой важностью, поскольку работа с пациентом ведется на существенно больших временных отрезках. Именно поэтому нам кажется, что перенос хотя бы части службы амбулаторного наблюдения за антикоагулянтной профилактикой в стационары, обладает определенной перспективой.

Другое направление работы по улучшению качества профилактики антикоагулянтами связано с фармакогенетикой. Однако на сегодняшний день, несмотря на показанные в некоторых, в том числе отечественных, работах успехи такого подхода, высокостепенных доказательных данных в пользу определения генетических особенностей, связанных с метаболизмом варфарина, перед его назначением, не получено. Хотя некоторыми исследователями демонстрируется снижение времени достижения целевых значений МНО, увеличение TTR [15-17], и даже снижение частоты геморрагических осложнений [18,19] при учете генетических факторов, ни отечественные, ни зарубежные экспертные сообщества не рекомендуют эти методы для рутинной практики, поскольку они не показали значимого влияния на прогноз больных.

В последние годы в зарубежной литературе появилось большое количество сообщений о хорошей предсказательной ценности шкалы SAME-TT2R2 в отношении качества гипокоагуляции на варфарине и, соответственно, о возможности ее применения при принятии решений о выборе между варфарином и НОАК [20-23]. К сожалению, прямой перенос такого подхода в отечественную практику вряд ли возможен. Фактором, обладающим большой прогностической значимостью в шкале SAME-TT2R2 принята раса, что для более гомогенной российской популяции существенно менее актуально. В нашем исследовании мы получили очень малый разброс значений этого показателя (2 (1-2), среднее 1,5), что было связано с превалированием женщин старше 60 лет и отсутствием пациентов не-белой расы. В результате статистически значимой связи этого параметра с показателями качества лечения и типом АК, который пациент получал к последнему визиту, мы не обнаружили.

Также не было выявлено взаимосвязи между типом принимаемого антитромботического препарата и суммами баллов по шкалам CHA2DS2-Vasc и HAS-BLED, продолжительностью наблюдения. При этом возраст больных, находившихся на терапии варфарином был статистически значимо меньшим, чем у пациентов, получавших НОАК (67 (59-72) и 70 (65-78),  $pMU=0,015$ ), а скорость клубочковой фильтрации рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, - выше (67 (60-78) и 58,5 (52-72),  $pMU=0,024$ ). Т.е. варфарин назначается и принимается с достаточной приверженностью более молодыми и сохранными пациентами, однако основным фактором, определяющим выбор между варфарином и НОАК, по-прежнему остается экономический.

Таким образом, основными преимуществами подобного наблюдения мы считаем возможность поддер-

жания хорошей приверженности больных к приему АК, низкую частоту возвращения к АА, высокое качество терапии варфарином с достижением оптимальной гипокоагуляции ( $TTR > 60\%$ ) у 47,7% пациентов, что объясняет отсутствие тромбозоболоческих и геморрагических осложнений у наблюдавшихся пациентов. Продолжение набора в регистр и наблюдения за больными позволит увеличить статистическую мощность исследования и его практическую значимость. ■

*Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г., Мацокин И.С., Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы.*

## Литература:

1. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Захарова И.И., Варенцов С.И. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009-2015 гг. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16 (1):73–80.
2. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Алексеева Е.М., Заиграев И.А., Никитин И.Г. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. Российский медицинский журнал. 2017; 23(3).
3. Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Алексеева Е.М., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г., Анисимова А.В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Журнал неврологии и психиатрии, 3, 2017; Вып. 2, 3-10.
4. Сулов А. С. Оценка нозологической принадлежности фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. Практическая Медицина, 2014. №6 (82).
5. Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Наблюдение за пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии: длительное эффективное и безопасное применение антикоагулянтов. Фарматека, №6 (319), 2016.
6. Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):174–177.
7. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутищенко Н.П., Захарова А.В., Толыгина С.Н., Воронина В.П., Лерман О.В., Дмитриева Н.А. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Т. 14, № 1, 2015.
8. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутищенко Н.П., Захарова А.В. от имени рабочей группы регистра ПРОФИЛЬ. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014; 10 (6).
9. Хохлова Ю.А., Алдохина Е.О., Дудолова Ю.И. Антитромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2016, Т. 15, № 3.
10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost. 1993 Mar 1;69(3):236-9.
11. Singer DE, Hellkamp AS, Yuan Z, et al. Alternative Calculations of Individual Patient Time in Therapeutic Range While Taking Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease. 2015;4(3):e001349. doi:10.1161/JAHA.114.001349.
12. Rosè AJ, Park A, Gillespie C, Van Deusen Lukas C, Ozonoff A, Petrakis BA, Reisman JI, Borzecki AM, Benedict AJ, Lukesh WN, Schmoke TJ, Jones EA, Morreale AP, Ourth HL, Schlosser JE, Mayo-Smith MF, Allen AL, Witt DM, Helfrich CD, McCullough MB. Results of a Regional Effort to Improve Warfarin Management. Ann Pharmacother. 2017 May;51(5):373-379. doi: 10.1177/1060028016681030.
13. Хруслов М.В., Лобачев В.И., Уханова И.Ю. Эффективность централизованного мониторинга междунородного нормализованного отношения при

- лечения варфарином. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. №1(57), С. 36-40.
14. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И., Синецын А.А., Бобровская Е.А. Современный подход к организации мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2016. Том 6. № 8
  15. Дерюгин М.В., Задворьев С.Ф. Клиническая оценка влияния наследственных и ненаследственных факторов на индивидуальную дозу варфариона у принимающих его пациентов. Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2015. №3 С.24-35.
  16. Новикова Я.В., Шевела А.И., Морозов В.В., Серягина Ю.В. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами. Современное решение проблемы. Флебология. 2012; 6 (3): 40-5.
  17. Рогозина А.С., Воробьева Н.А. Сравнение фармакогенетического и стандартного подходов дозирования непрямым антикоагулянтам у пациентов г. Архангельск. Мед. акад. журн. 2012; (Прил. 3): 131-2.
  18. Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В. и др. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфариона при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования. Кардиология. 2010; 5: 42-6.
  19. Кропачева Е.С. Фармакогенетика варфариона. Атеротромбоз №1, 2015, 107-111.
  20. Abumailleq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, López-López A, Redondo-Diéguez A, Álvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):711-7.
  21. Lip GY, Hogueoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT2R2 score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146(3):719-26.
  22. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente Y, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective 'real-world' inception cohort study. *Am J Med*. 2015;128(11):1237-43.
  23. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier Á, Marín F, Anguita M. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695-701.