

Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин

Любовь Юрьевна Королева^{1*}, Ирина Вячеславовна Колесниченко², Владимир Павлович Носов¹, Максим Валерьевич Злобин¹, Дмитрий Исакович Абелевич²

¹ Нижегородская государственная медицинская академия
Россия, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² Городская клиническая больница № 5. Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34Б

Цель. Изучить влияние терапии ривароксабаном на частоту развития кардиоэмболических инсультов и системных тромбоемболических осложнений (ТЭО), кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в сравнении с варфарином

Материал и методы. В открытое нерандомизированное исследование включено 126 пациентов старше 18 лет, обратившихся в кардиологический диспансер с неклапанной ФП. Учитывая социально-экономические возможности пациентов, обратившиеся были разделены на 2 группы: ривароксабан получали 77 больных и 49 лечились варфарином. Оценивалась частота развития острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и иных ТЭО, кровотечений, а также международное нормализованное отношение (МНО) и процент времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО для принимавших варфарин.

Результаты. Частота ишемического инсульта значимо не отличалась между группами, но встречаемость иных ТЭО была значимо выше в случае использования варфарина (0 против 8%; $p=0,011$). Частота осложнений в виде развития малых кровотечений значимо преобладала в группе варфарина (0 против 20%; $p=0,0004$). В группе варфарина процент времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составил только 43%. Через 9 мес 93,5% больных продолжали принимать препарат ривароксабан, а для варфарина этот показатель снизился до 67,4%.

Заключение. Данные собственного клинического наблюдения применения ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП продемонстрировали эффективность, сравнимую с таковой у варфарина. По безопасности ривароксабан превосходил варфарин.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ривароксабан, варфарин.

Для цитирования: Королева Л.Ю., Колесниченко И.В., Носов В.П., Злобин М.В., Абелевич Д.И. Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5): 553-557. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-553-557

The Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Rivaroxaban and Warfarin

Lyubov Yu. Koroleva^{1*}, Irina V. Kolesnichenko², Vladimir P. Nosov¹, Maxim V. Zlobin¹, Dmitry I. Abelevich²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

²City Clinical Hospital № 5. Nesterova ul. 34B, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

Aim. To study the effect of rivaroxaban compared with warfarin on the incidence of cardioembolic stroke and systemic thromboembolic complications (TEC), bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Patients ($n=126$) older than 18 years, appealed to the Cardiology Clinic with non-valvular AF were included into an open non-randomized study. The patients were divided into 2 groups based on their socio-economic status: 77 patients received rivaroxaban and 49 - warfarin. The incidence of acute coronary syndrome, ischemic stroke and other TEC, bleeding as well as (only for patients taking warfarin) international normalized ratio (INR) and time in the therapeutic INR range were evaluated.

Results. The incidence of ischemic stroke was not significantly different between groups, at the same time the incidence of other TEC was significantly higher in the warfarin group (0 vs 8%, $p=0.011$). The incidence of minor bleedings was significantly prevailed in warfarin group (0 vs 20%; $p=0.0004$). The time in the target INR range in the warfarin group was only 43%. 93.5% of patients continued to receive rivaroxaban after 9 months, and warfarin – 67.4% of patients.

Conclusion. The results of our own clinical studies of rivaroxaban in patients with non-valvular AF have demonstrated efficacy comparable to that of warfarin. Rivaroxaban was superior to warfarin in safety.

Keywords: atrial fibrillation, rivaroxaban, warfarin.

For citation: Koroleva L.Yu., Kolesnichenko I.V., Nosov V.P., Zlobin M.V., Abelevich D.I. The Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Rivaroxaban and Warfarin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5): 553-557. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-553-557

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): klub2004@mail.ru

Received / Поступила: 22.03.2016

Accepted / Принята в печать: 12.10.2016

Среди часто обсуждаемых вопросов, связанных с применением новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), внимание специалистов здравоохранения приковано к эффективности и безопасности терапии. В данной статье мы решили продолжить непростую тему антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией (ФП) и представить результаты небольшого наблюдательного исследования, посвященного применению НОАК в рутинной практике, и еще раз обратить внимание на такой важный аспект, как приверженность наших больных к лечению. Стоит отметить, что описанное исследование не имеет высокой степени доказательности, в то же время его ценность обусловлена тем, что полученные данные отражают реальную клиническую практику.

Самая основная и тяжелая задача – это выбор антикоагулянта. К этому можно подойти с двух сторон: «станкан наполовину пуст или наполовину полон» – у нас есть проблема или возможность выбора. Для себя мы рассматриваем возможность предпочтительности варфарина или новых (или точнее) прямых пероральных антикоагулянтов.

Наличие тромбов в полостях сердца, протезированные сосуды или клапаны сердца сразу разрешают проблему выбора в пользу варфарина, невзирая на очевидные неудобства титрования дозы, необходимость постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и соблюдения определенной диеты, а также других ограничений.

Напротив, в случае профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП, лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии мы можем использовать также прямые пероральные антикоагулянты: ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат, ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан. Совсем недавно к ним присоединился эдоксабан, который был одобрен FDA в октябре 2014 г. и EMEA в марте 2015 г. с показанием к применению для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и лечения и профилактики венозных тромбозов (в настоящее время в России не зарегистрирован).

Таким образом, мы лишь должны сделать правильный выбор для каждого пациента, учитывая соотношение эффективности и безопасности рассматриваемых лекарственных препаратов. Целевой группой варфарина можно рассматривать пациентов с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений и низким риском кровотечений, которые уже длительно его получали, и имели время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (ВТД) более 60%. Для оценки качества контроля МНО рекомендуется использовать шкалу $SAMe-TT_2R_2$, определяющую пациентов, имеющих адекватное ВТД при

лечении варфарином ($SAMe-TT_2R_2=0-1$) и тех, кто находится в группе риска субоптимального значения ВТД ($SAMe-TT_2R_2\geq 2$) [1]. У пациентов с $SAMe-TT_2R_2=0-1$ возможно рассмотреть применение варфарина, а у лиц с $SAMe-TT_2R_2\geq 2$ целесообразно использовать новые пероральные антикоагулянты. Однако окончательный выбор между вариантами антикоагулянтной терапии основывается на предпочтениях и возможностях пациента с учетом потенциального риска и безопасности в каждом конкретном случае [2, 3].

Все имеющиеся на данный момент рекомендации по ведению больных с ФП указывают на то, что НОАК являются предпочтительной альтернативой антагонистам витамина К, естественно, с учетом имеющихся противопоказаний к их использованию.

При отсутствии прямых сравнительных исследований «лицом к лицу» трудно определить какие-либо конкретные показания для предпочтительного использования одного или другого препарата из класса новых антикоагулянтов для каждого конкретного пациента с учетом его особенностей, приверженности к терапии и «цены вопроса» [5].

После выбора препарата возникает еще одна проблема, абсолютно субъективная по своей сути – низкая приверженность больного к назначенному лечению, вне зависимости от группы лекарственных препаратов, по различным оценкам приближающаяся к 50% [6]. Почему же приверженности придается такое значение, особенно в случае использования НОАК? Короткий период полувыведения и особенности фармакокинетики и фармакодинамики определяют необходимость соблюдения режима дозирования для поддержания терапевтической концентрации препарата. В этой связи при необходимости постоянного ежедневного использования пациенты более привержены к однократному, нежели двукратному приему препаратов [7, 8], что может давать потенциальные предпочтения ривароксабану в сравнении с дабигатраном или апиксабаном. Также мониторинг МНО в случае терапии антагонистами витамина К является необходимостью, а не инструментом повышения приверженности к лечению. Но при этом он может служить и для опосредованного контроля именно приверженности к терапии варфарином. Наоборот, это не применимо в случае использования НОАК, так как определение МНО неинформативно для этих препаратов [9, 10]. Поэтому определение уровня приверженности проводимому лечению и ее повышение является одной из составляющих эффективной антикоагулянтной терапии. Это требует, наряду со специфическими лабораторными тестами, обучения пациентов, консультаций и телефонных контактов с врачом [6].

Без сомнения, НОАК ознаменовали новую эру в антикоагулянтной терапии пациентов с неклапанной ФП. Накоплено большое количество данных о применении НОАК в клинических исследованиях и реальной практике применения. Тем не менее, НОАК остаются очень интересной темой для изучения, и только более широкое их назначение может обогатить наши знания о них.

В качестве анализируемого НОАК был выбран ривароксабан, применение которого не менее эффективно, чем использование варфарина в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной формой ФП. Целью нашего исследования явилось изучение влияния терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином на частоту развития кардиоэмболических инсультов и системных тромбоэмболических осложнений, кровотечений.

Материал и методы

Данные нашего проспективного клинического наблюдения, проводившегося на базе кардиологического диспансерного отделения городской клинической больницы № 5 (ГКБ №5) Нижнего Новгорода и охватывают период с 01.10.2013 по 01.12.2014 гг.

В открытое нерандомизированное исследование включены 126 пациентов старше 18 лет, обратившиеся за исследуемый промежуток времени в кардиологический диспансер с неклапанной ФП. Учитывая социально-экономические возможности пациентов, они были разделены на 2 группы: ривароксабан получали 77 больных, и 49 лечились варфарином, при этом стоит отметить, что ни у одного больного из второй группы на момент включения в исследование не было достигнуто целевого значения МНО. Каждым пациентом на первом посещении было подписано информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом ГКБ №5.

Контроль МНО проводился местной лабораторией путем забора крови из вены на анализаторе ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, США) при условии последнего приема пищи не менее чем за 8 час до визита в клинику. Частота наблюдения пациентов, в том числе и оценка МНО, проводилась 1 раз в месяц \pm 7 дней, что связано с отсутствием возможности более частого посещения кардиологического диспансера. Стоит отметить, что на начало исследования ни один пациент из группы приема варфарина не находился в целевых значениях МНО. Оценивалась частота развития острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и иных тромбоэмболических осложнений, кровотечений, а также МНО и % времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО для принимавших варфарин.

Table 1. Clinical and demographic characteristics in patients of the studied groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Ривароксабан n = 77	Варфарин n = 49
Мужчины, n (%)	30 (38,6)	24 (48,5)
Возраст (лет)	67,5 [62; 74]	70,2 [65; 76]
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,7 [4; 6]	4,7 [4; 6]
HAS-BLED	2,16 [1; 3]	2,9 [2; 3]
ТЭЛА, n (%)	3 (4)	2 (4%)
ТГВ, n (%)	3 (3)	0
Сахарный диабет, n (%)	50 (35)	4 (8)
Артериальная гипертензия, n (%)	77 (100)	48 (98)
ХСН, n (%)	66 (86)	42 (86)
ТИА, n (%)	8 (10)	1 (2)
Ишемический инсульт, n (%)	13 (17)	1 (2)
Сосудистые заболевания, n (%)	63 (82)	45 (92)
Печеночная недостаточность ^a , n (%)	1 (1,3)	1 (2)
ХБП ^b , n (%)	11 (14)	4 (8)
Злоупотребление алкоголем ^c , n (%)	3 (4)	2 (4)

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное; p>0,05 для всех

^aналичие в анамнезе суб- и декомпенсированного (класс В/С по Child-Pugh) цирроза печени различной этиологии; ^bснижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин в течение 3 мес; ^cдля мужчин более 4 алкогольных ед (АЕ) в сут (более 21 АЕ в нед), для женщин более 3 АЕ в день (более 14 АЕ в нед)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек

Результаты

По основным характеристикам (пол, возраст, длительность терапии) обе группы значимо между собой не отличались (табл. 1). Сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в обеих группах была достаточно высока, что определяло риск развития тромбоэмболического ишемического инсульта более 9% в течение года. В то же время сумма баллов по шкале HAS-BLED была значимо выше в группе пациентов, получавших варфарин (p=0,03), но при этом не достигала уровня, определяющего высокий риск кровотечений (табл. 1).

Все пациенты страдали артериальной гипертензией (АГ), подавляющее большинство имели проявления сосудистой патологии и хронической сердечной недо-

Table 2. Outcomes of therapy in groups
Таблица 2. Исходы проводимой терапии в группах

Параметр	Ривароксабан n = 77	Варфарин n = 49
ОКС, n (%)	1 (1,3%)	2 (4%)
Ишемический инсульт, n (%)	2 (2,1%)	1 (2%)
Иные ТЭО, n (%)	0	4 (8%)*
Кровотечения большие, n (%)	0	1 (2%)
Кровотечения малые, n (%)	0	10 (20%)*
МНО среднее	-	2,14 [1,81; 2,47]
% нахождения МНО в зоне 2 – 3	-	43±4,4
Прекратили прием, n (%)	5	16

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное; *p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ОКС – острый коронарный синдром; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; МНО – международное нормализованное отношение

статочности (ХСН). Значимо большее число пациентов с сахарным диабетом было в группе, получавшей лечение ривароксабаном (p=0,011). Почти у 20% больных из группы ривароксабана речь шла о вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений, поскольку они имели ишемический инсульт в анамнезе.

Длительность наблюдения составляла 8,9 [5; 11] мес для группы ривароксабана и 10,2 [8; 13] мес для пациентов, леченных варфарином.

По результатам нашего наблюдения частота развития ишемического инсульта не отличалась между группами, но встречаемость иных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) была значимо выше в случае использования варфарина (p=0,011). Частота осложнений в виде развития малых кровотечений значимо преобладала в группе пациентов, получавших варфарин (p=0,0004) (табл. 2).

В группе варфарина процент нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составил только 43%, не достигая 60%, что говорило об отсутствии адекватной антикоагуляции.

Из 16 пациентов, прекративших прием варфарина, 7 (43,8%) перешли на ривароксабан, что связано в первую очередь с отсутствием возможности адекватного контроля МНО (высокие колебания значений МНО, не посещали поликлинику по месту жительства с целью определения МНО, малые кровотечения), остальные использовали ацетилсалициловую кислоту (по причине отсутствия финансовой возможности для приобретения ривароксабана).

Через 9 мес 93,5% больных продолжали принимать препарат ривароксабан, в то время как для варфарина этот показатель снизился до 67,4%.

Результаты нашего клинического наблюдения позволяют говорить о том, что эффективность ривароксабана была сравнима с варфарином в профилактике кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, а безопасность превосходила варфарин по риску развития малых кровотечений. Эффективность ривароксабана для профилактики прочих ТЭО у пациентов с неклапанной ФП оказалась выше, чем у варфарина.

Обсуждение

На сегодняшний день нельзя сделать окончательный выбор в пользу того или иного антикоагулянта, что связано, в первую очередь, с отсутствием возможности объективного контроля показателей свертывающей системы крови. По результатам нашего клинического наблюдения соотношение эффективности и безопасности для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП у ривароксабана лучше, чем у варфарина.

Полученные нами данные подтверждаются результатами единственного опубликованного на данный момент проспективного исследования реальной клинической практики применения ривароксабана для пациентов с ФП неклапанного происхождения (XSANTUS) [11]. В нем произведена оценка безопасности и эффективности ривароксабана, применяемого для профилактики инсульта у 6784 пациентов с неклапанной ФП из 311 центров в Европе (включая Россию), Канаде и Израиле. Среди выводов, полученных в результате исследования, особое внимание заслуживают данные о том, что лечение ривароксабаном было связано с достоверно низкой частотой инсульта/системной эмболии и больших кровотечений, включая интракраниальные и гастроинтестинальные кровотечения. Были получены высокие показатели приверженности к терапии и удовлетворенности лечением: почти 80% пациентов продолжали принимать ривароксабан в течение года [15, 16], более 75% больных были удовлетворены/очень удовлетворены лечением. Результаты исследования XSANTUS согласуются с результатами, полученными в других наблюдательных ретроспективных исследованиях и подтверждают данные рандомизированного исследования III фазы ROCKET AF [11-14].

Заключение

Следует рекомендовать использование сравнимых по эффективности и превосходящих по безопасности НОАК, в частности ривароксабана, у пациентов с неклапанной ФП в случае непереносимости варфарина или при отсутствии адекватного контроля МНО на

фоне его приема, а также обсуждать их использование у «наивных» пациентов.

Ограничения исследования. Представляемый анализ конечных точек не может претендовать на абсолютную истину по причине недостаточно весомой выборки пациентов, а также в виду ограниченного времени наблюдения, однако данное исследование является результатом пилотного проекта и отражает тенденцию в решении вопроса о выборе варфарина или НОАК.

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

References / Литература

1. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin. *Chest*. 2013; 144: 1555–63. doi: 10.1378/chest.13-0054.
2. Rosinio S, Keyhani AM, D'Agostino DC. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Inter J Cardiol*. 2014; 174: 471–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.179.
3. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan Jr PE, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44:1676–81. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000402.
4. Lip GH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review. *JAMA*. 2015; 313 (19): 1950–62. doi: 10.1001/jama.2015.4369.
5. Savelieva I, Camm AJ. Practical Considerations for Using Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014;37, 1: 32–47. doi: 10.1002/clc.22204.
6. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.
7. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009; 15: e22–e33.
8. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28: 669–80. doi: 10.1185/03007995.2012.677419.

Author's information:

Lyubov Yu. Koroleva – MD, PhD, Professor of Chair of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Irina V. Kolesnichenko – MD, PhD, Cardiologist of Cardiology Dispensary and Rheumatology Center, City Clinical Hospital №5 (Nizhny Novgorod)

Vladimir P. Nosov – MD, PhD, Professor of Chair of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Maxim V. Zlobin – MD, Clinical Resident of Chair of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Dmitriy I. Abelevich – MD, Cardiologist of Cardiology Dispensary and Rheumatology Center, City Clinical Hospital №5 (Nizhny Novgorod)

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Благодарности. Авторы выражают особую благодарность заведующей городским кардиологическим диспансером Е.С. Тимошенко, заместителю заведующей городским кардиологическим диспансером С.Г. Ерофеевой, О.А. Коченюк – заведующей отделением неотложной кардиологии ГБУЗ НО ГKB №5, А. А. Андроновой – врачу-кардиологу ГКД ГБУЗ НО ГKB №5, Т. В. Степиной – врачу-кардиологу ГКД ГБУЗ НО ГKB №5, Т.В. Королевой – заведующей отделением кардиологии ГБУЗ НО ГKB №5.

9. Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 1263–71. doi: 10.1160/TH10-05-0328.
10. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012; 18: 527–39. doi: 10.18553/jmcp.2012.18.7.527.
11. Camm AJ, Amarencio 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.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
13. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):63–8. doi: 10.1002/clc.22373.
14. Cunningham A, Stein CM, Chung CP, et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(6):560–6. doi: 10.1002/pds.2109.
15. 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;30:1317–25. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
16. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:2461–9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577.

Сведения об авторах:

Королева Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии НижГМА

Колесниченко Ирина Вячеславовна – к.м.н., врач-кардиолог Городского кардиологического диспансера и ревматологического центра ГKB №5 (Нижний Новгород).

Носов Владимир Павлович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии НижГМА

Злобин Максим Валерьевич – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии НижГМА

Абелевич Дмитрий Исакович – врач-кардиолог Городского кардиологического диспансера и ревматологического центра ГKB №5 (Нижний Новгород).