СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРЯМЫХ ЗАТРАТ НА ПОДГОТОВКУ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ К ПЛАНОВОЙ КАРДИОВЕРСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДАБИГАТРАНА И ВАРФАРИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.Е. Кувшинова[1]*, Н.В. Фурман[1], П.В. Долотовская[1], Я.П. Довгалевский[1,2]

[1] Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141

[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Цель. Сравнить прямые медицинские затраты при подготовке пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) к проведению плановой кардиоверсии (КВ) при лечении варфарином и дабигатраном

Материал и методы. Проведено открытое нерандомизированное исследование прямых медицинских затрат (стоимость препарата; затраты на контроль международного нормализованного отношения (МНО) в условиях поликлиники; затраты на визиты к кардиологу при подготовке к КВ). Включено 62 пациента с персистирующей неклапанной ФП (продолжительность пароксизма аритмии более 48 ч), которые последовательно обратились за медицинской помощью и в отношении которых было принято решение о КВ в плановом порядке. 32 пациента получали варфарин, а 30 – дабигатран. По основным клиническим показателям и риску тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA_2DS_2-VASc группы были сопоставимы.

Результаты. Длительность от начала лечения до проведения КВ в группе дабигатрана составила 21±2 дней, а в группе варфарина 30,5±4,5 дней (p<0,05). В среднем затраты на визиты к специалисту составили 3720 руб. в группе варфарина и 744 руб. в группе дабигатрана (p<0,05), а затраты на препарат 53,63 руб. и 1172,01 руб. соответственно (p<0,05). Затраты на лабораторный контроль МНО в группе варфарина составили 3058 руб. Совокупные затраты на одного больного в среднем в группе варфарина составили 6831,63 руб., в группе дабигатрана – 1916,01 руб. (p<0,05).

Заключение. В реальной клинической практике выбор дабигатрана для профилактики ТЭО у больных неклапанной ФП при подготовке к плановой КВ может существенно снизить прямые затраты на лечение по сравнению с варфарином. Применение дабигатрана уменьшает время от принятия решения о плановой КВ и начала антитромботической терапии до проведения КВ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоверсия, варфарин, дабигатран, затраты, контроль ритма.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):398–403

Comparison of direct costs of dabigatran and warfarin therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation during preparation for elective cardioversion in the real clinical practice

L.E. Kuvshinova[1]* N.V. Furman[1], P.V. Dolotovskaya[1], Ya.P. Dovgalevsky[1,2]

[1]Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

[2]Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To compare direct medical costs of dabigatran and warfarin therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) during preparation for elective cardioversion.

Material and methods. An open non-randomized study was conducted to evaluate direct medical costs (cost of drug, cost of the international normalized ratio (INR) adjustment in outpatient clinic, cost of visits to cardiologist). Patients (n=62) with persistent NVAF (AF paroxysm duration > 48 hours) were enrolled. All of them requested medical assistance and were decided to perform an elective cardioversion. The patients received warfarin (n=32) or dabigatran (n=30). The patients of the both groups were similar in the main clinical characteristics and thromboembolic risk levels according to CHA_2DS_2-VASc scale.

Results. Treatment duration before elective cardioversion was 21±2 and 30.5±4.5 days for dabigatran and warfarin groups, respectively (p<0.05). Average costs of visits to cardiologists were 3,720 and 744 RUB in warfarin and dabigatran groups, respectively (p<0.05), and drug costs were 53.63 and 1,172.01 RUB, respectively (p<0.05). The costs of laboratory INR monitoring were 3,058 RUB in warfarin group. Total costs per patient were 6,831.63 and 1,916.01 RUB in warfarin and dabigatran groups, respectively (p<0.05).

Conclusion. In the real clinical practice in patients with NVAF dabigatran antithromboembolic therapy substantially reduces direct medical costs in comparison with warfarin therapy during preparation for elective cardioversion. Dabigatran therapy reduces time from the decision of elective cardioversion and antithromboembolic therapy start to cardioversion performance.

Key words: atrial fibrillation, cardioversion, warfarin, dabigatran, costs, rhythm control.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):398–403

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): l.e.kuvshinova@gmail.ru

По данным эпидемиологических исследований фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в современной популяции. Данная аритмия ассоциируется с повышением заболеваемости и смертности, существенно увеличивая риск развития инсульта, хронической сердечной недостаточности, снижая качество жизни. Распространенность ФП увеличивается с возрастом, достигая в возрастной группе старше 80 лет 6-8% [1-8]. В аспекте увеличения продолжительности жизни и «старением» населения в развитых странах распространенность ФП продолжает неуклонно расти, вместе с этим прогрессивно увеличиваются экономические затраты, связанные с этим заболеванием [9, 10].

Сведения об авторах:

Кувшинова Лидия Евгеньевна *– аспирант Саратовского НИИ кардиологии*

Фурман Николай Викторович *– к.м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии того же института*

Долотовская Полина Владимировна *- к.м.н., н.с. той же лаборатории*

Довгалевский Яков Павлович *– д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского; зам. директора Саратовского НИИ кардиологии*

В современных условиях актуальны не только клинические преимущества новых методов лечения, но и экономическая эффективность того или иного метода диагностики и лечения применительно к конкретному заболеванию или состоянию у определённой категории больных [11, 12]. Использование более дешёвых, но менее эффективных лекарственных средств может сопровождаться ростом затрат на лечебный процесс вследствие удлинения сроков лечения, увеличения частоты осложнений и потребности в дополнительной терапии.

В последние годы в практику врача активно входят все новые методы лечения ФП, клинические преимущества и эффективность которых подтверждаются в крупных исследованиях. Так, за последнее время значительно пополнился арсенал препаратов для проведения антитромботической терапии (АТТ) с целью профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) ФП. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) хотя и обладают клиническим преимуществом перед варфарином, однако их применение сопряжено с увеличением стоимости лечения, что не может не играть роль при выборе той или иной стратегии лечения [13-16] в условиях ограниченности ресурсов системы здравоохранения.

Одним из НОАК, вошедших в российские и зарубежные рекомендации по лечению ФП, стал дабигатран [4-6, 17]. Несмотря на высокую стоимость дабигатрана и увеличение прямых затрат на лечение, его применение является более экономически выгодным, чем использование варфарина [18-28]. Однако затраты на лечение больных ФП и их структура могут существенно отличаться в различных странах [9].

В России оценивалась и фармакоэкономическая эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином, а также по сравнению с комбинацией аспирина и клопидогрела у пациентов с неклапанной ФП. Полученные результаты согласуются с зарубежными данными [29-31]. В частности, показано, что совокупные прямые медицинские затраты на проведение профилактики и лечение осложнений при ФП меньше при лечении варфарином, в то время как непрямые затраты оказываются меньше в случае лечения дабигатраном [29, 30]. Ожидается, что применение дабигатрана будет способствовать снижению социально-экономического бремени ФП.

Несмотря на доказанную клиническую эффективность дабигатрана при проведении кардиоверсии (КВ) [32], а также то, что дабигатран, согласно существующим клиническим рекомендациям, единственный НОАК, который может использоваться как альтернатива варфарину при проведении КВ [4-6, 17], встает вопрос об экономической целесообразности его применения.

Не следует забывать, что все перечисленные данные получены в многоцентровых клинических исследованиях, а в настоящее время известно, что данные исследований отражают состояние «идеальной» отобранной популяции больных с выбранной патологией, к тому же получающих более персонализированную помощь и высококомплаентных. Особенности лечения в реальной практике зачастую отличаются в зависимости от региональных особенностей.

Цель исследования – сравнительная оценка прямых затрат на подготовку больных ФП к проведению плановой КВ при использовании дабигатрана и варфарина в реальной клинической практике на примере Саратовского НИИ кардиологии.

Материал и методы

В задачи исследования входило произвести оценку прямых медицинских затрат при подготовке больных ФП к проведению плановой КВ при лечении варфарином и дабигатраном.

В открытое нерандомизированное исследование были включены 62 пациента с персистирующей неклапанной ФП и продолжительностью пароксизма аритмии более 48 часов, которые последовательно обратились за медицинской помощью, и по которым было принято решение о восстановлении синусового ритма в плановом порядке. В исследование не включались больные с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии варфарином или дабигатраном и те, у кого восстановление синусового ритма было нецелесообразным.

Группу дабигатрана составили пациенты (n=30), отказавшиеся от приема варфарина. Основной причиной отказа от приема варфарина было нежелание пациента часто сдавать венозную кровь для контроля МНО. Группу варфарина составили 32 пациента.

Анализ прямых затрат учитывал:

- стоимость препарата;
- затраты на контроль МНО в условиях консультативной поликлиники;
- затраты на визиты к кардиологу.

Анализ прямых затрат не включал стоимость пребывания больного в стационаре при проведении плановой КВ, чреспищеводной Допплер-ЭХО-КГ, лекарственных препаратов, применяемых при процедуре восстановления синусового ритма в стационаре, врачебных манипуляций при выполнении КВ, так как эти расходы считались тождественными как при применении дабигатрана, так и при использовании варфарина.

Стоимость препаратов была рассчитана как среднеарифметическое их стоимости в аптечной сети региона (Саратов) [http://health.sarbc.ru/]. Стоимость препарата оценивалась в расчёте на одного больного на основании терапевтической средней суточной дозы и среднего количества дней, прошедших от первого визита к врачу и принятия решения о тактике контроля ритма до дня кардиоверсии.

Затраты на контроль МНО и на визиты к кардиологу с целью контроля лечения и коррекции дозы вар-

фарина в случае необходимости рассчитывались на основе прейскуранта медицинских услуг Саратовского НИИ кардиологии на 2012 г., действовавшего на момент написания статьи, согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002), утверждённого Приказом Минздрава РФ №163 от 27.05.2002 г.

Для статистической обработки данных использовалась статистическая программа Statistica 6.0. Количественные признаки (суточная доза лекарств, количество дней до КВ, количество визитов к специалисту, частота лабораторного контроля МНО) представлены в виде M±SD. Результаты анализа качественных дискретных признаков представлены в абсолютных (n) и относительных (%) величинах. Для сопоставления групп по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, по количественным признакам – критерий χ^2. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ [33, 34].

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Группы дабигатрана и варфарина оказались сопоставимыми по основным клинико-демографическим показателям: по полу, среднему возрасту включенных больных, по длительности аритмического анамнеза, по этиологии ФП. Среди всех больных, включенных в исследование, несколько преобладали мужчины: 56,3% и 53,3% в группах варфарина и дабигатрана, соответственно, однако статистически значимых различий не было выявлено.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП и планируемой КВ

Параметр	Варфарин (n=32)	Дабигатран (n=30)
Мужчины, n (%)	18 (56,3)	16 (53,3)
Средний возраст мужчин, лет	63,9±7,2	62,7±6,9
Средний возраст женщин, лет	65,8±8,8	67,6±9,1
Длительность аритмического анамнеза, лет	4,2±3,1	4,0±3,2
Этиология ФП		
Изолированная АГ, n (%)	2 (6,3)	3 (10)
Изолированная ИБС, n (%)	5 (15,6)	3 (10)
ИБС+АГ, n (%)	22 (68,8)	21 (70)
Идиопатическая ФП, n (%)	1 (3,1)	0
Вторичная ФП (на фоне заболеваний щитовидной железы, легочная патология), n (%)	2 (6,3)	3 (10)
ХСН, n (%)	28 (87,5)	25 (83,3)
Риск ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc (баллы)		
0, n (%)	1 (3,1)	1(3,3)
1, n (%)	3 (9,4)	2 (6,7)
⩾2, n (%)	28 (87,5)	27 (90)

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда); ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТЭО – тромбоэмболические осложнения. Данные представлены в виде M±SD, в абсолютных (n) и относительных величинах (%)

Также группы пациентов оказались сопоставимы по уровню индивидуального риска ТЭО по шкале CHA_2DS_2-VASc. Бóльшая часть больных в обеих группах имела высокий риск инсульта (⩾2 баллов): 87,5% (n=28) и 90% (n=27) в группах дабигатрана и варфарина, соответственно, достоверных различий по уровню индивидуального риска между группами не выявлено.

Количество визитов к кардиологу в группе дабигатрана было меньшим, чем в группе варфарина (табл. 2). Причиной визитов к кардиологу в группе варфарина являлись подбор индивидуальной эффективной дозы и необходимость коррекции дозы варфарина по уровню МНО. В среднем затраты на визиты к специалисту (при стоимости одного визита 372 руб.) составили 3720 руб. при лечении варфарином и 744 руб. при лечении дабигатраном ($p<0,05$).

В группе лечения варфарином были также рассчитаны затраты на лабораторный контроль МНО при подборе дозы и оценке эффективности и безопасности лечения варфарином. В среднем расходы на лабораторный контроль в условиях консультативной поликлиники составили 3058 руб. на одного пациента.

Среднее количество дней от начала лечения до проведения КВ было значимо меньше в группе больных, получавших дабигатран: 21±2 дней по сравнению с 30,5±4,5 в группе варфарина ($p<0,05$). Это объясняется тем фактом, что с учетом быстрого достижения эффективной концентрации дабигатрана в плазме крови после первого приема, начало 3-нед гипокоагуляции рассчитывалось для этих пациентов с первого дня приема дабигатрана, в то время как в группе варфарина отсчет 3 нед АТТ начинался с момента подбора индивидуальной эффективной дозы (2 последовательных анализа МНО в целевом диапазоне).

Затраты на лекарственный препарат были значительно выше в группе дабигатрана и составили в среднем 1172,01 руб. в расчёте на одного пациента против 53,63 руб. при использовании варфарина ($p<0,05$).

Основываясь на полученных данных, был произведён расчёт совокупных затрат на подготовку больных к проведению плановой КВ при применении варфарина и дабигатрана. В группе варфарина эта сумма в среднем на одного больного составила 6831,63 руб., в группе дабигатрана – 1916,01 руб. ($p<0,05$).

Таким образом, по полученным нами результатам мы видим, что применение дабигатрана позволило сэкономить 4915,62 руб. в среднем на одного пациента, что свидетельствует о несомненном фармакоэкономическом

Таблица 2. Распределение прямых затрат при использовании дабигатрана и варфарина

Параметр	Варфарин	Дабигатран	p
Количество визитов, n	10±4	2±0	<0,05
Затраты на визиты к кардиологу*, руб.	3720	744	<0,05
Частота контроля МНО, n	11±5	0	н/о
Затраты на контроль МНО*, руб.	3058	0	н/о
Среднее количество дней от начала лечения до проведения КВ, n	30,5±4,5	21±2	<0,05
Затраты на препарат*, руб.	53,63	1172,01	<0,05
Затраты на подготовку к КВ*, руб.	6831,63	1916,01	<0,05
Разница затрат*, руб.	+4915,62	экономия	

*в среднем на одного пациента, н/о – не оценивалось

преимуществе дабигатрана перед варфарином в качестве орального антикоагулянта для проведения АТТ при подготовке больных ФП к плановой КВ.

Оценка эффективности проводимой профилактики ТЭО не входила в задачи данного клинико-экономического исследования, однако нужно отметить, что всем больным непосредственно в день попытки восстановления синусового ритма была выполнена чреспищеводная Допплер-ЭХОКГ, по результатам которой ни у одного больного не было выявлено признаков внутрисердечного тромбоза. В случае успешного проведения КВ всем больным было рекомендовано продолжить прием ОАК минимум 4 нед или пожизненно в зависимости от индивидуального риска ТЭО.

Обсуждение

На протяжении длительного времени в качестве ОАК были доступны только антагонисты витамина К (АВК), среди которых варфарин наиболее распространен в клинической практике. Применение варфарина сопряжено с трудностями в подборе дозировки, с медленным развитием эффекта, с необходимостью постоянного лабораторного контроля, с выраженным пищевым и лекарственным взаимодействием, повышением риска геморрагических осложнений, что требует значительных усилий и аккуратности в применении как со стороны врача, так и со стороны пациента [35-38].

Важное значение в лечении ФП имеет адекватный режим АТТ при проведении КВ: обязательной является эффективная 3-нед гипокоагуляция перед плановым восстановлением синусового ритма в случае существования эпизода ФП более 48 час, а также продолжение АТТ в течение минимум 4 нед после КВ [4-6, 17]. При использовании АВК подбор индивидуальной эффективной дозы по уровню МНО и последующая 3-нед АТТ со стремлением строго поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне увеличивают время подготовки больных к плановой КВ, что, с одной стороны, может привести к повышению риска повторных эпизодов ФП и снижает качество жизни больных [39-41], а с другой – сопряжено с ощутимыми экономическими затратами вследствие необходимости частого лабораторного контроля и частых визитов к врачу для коррекции дозы варфарина.

На смену АВК в последние годы пришли НОАК. Во многих исследованиях их эффективность сопоставлялась с эффективностью варфарина и изучалось их возможное влияние на экономическое бремя ФП [13, 14, 16, 42]. Одним из таких препаратов стал дабигатран. Дабигатран после приема внутрь быстро достигает терапевтической концентрации в плазме крови, применяется в фиксированных дозировках, не требует лабораторного контроля, имеет предсказуемую фармакодинамику и фармакокинетику [43, 44]. При подготовке больных к КВ дабигатран является более удобным препаратом для АТТ по сравнению с варфарином благодаря быстрому началу действия и удобному режиму дозирования в условиях отсутствия необходимости в лабораторном контроле [4-6, 17].

Эффективность дабигатрана при КВ была продемонстрирована в исследовании RE-LY, в рамках которого было произведено 1983 КВ у 1270 пациентов [32], на основании чего одним из показаний к назначению дабигатрана больным ФП стала подготовка к восстановлению синусового ритма [4-6, 17]. Однако работы по сопоставлению прямых затрат на подготовку больных ФП к проведению плановой кардиоверсии при использовании дабигатрана и варфарина не проводились.

При анализе прямых затрат на подготовку больных к плановой КВ в двух группах пациентов, в одной из которых в качестве ОАК использовался варфарин, а в другой – дабигатран, нами были получены данные о значительном фармакоэкономическом преимуществе дабигатрана, в первую очередь, за счет отсутствия необходимости в лабораторном контроле МНО и частых визитов к кардиологу с целью подбора эффективной поддерживающей дозы препарата. В группе дабигатрана прямые затраты на лечение оказались в 3,5 раза меньше по сравнению с группой варфарина.

Согласно зарубежным и российским исследованиям при сравнении фармакоэкономической эффективности дабигатрана и варфарина прямые затраты на

лечение дабигатраном оказывались выше. Это объясняется тем фактом, что в проводимых исследованиях оценивались прямые затраты на дабигатран при проведении длительной, многолетней АТТ. По данным этих исследований при длительном лечении ОАК расходы на закупку препарата, подбор эффективной дозы и контроль МНО были существенно меньшими при применении варфарина, так как за удобство использования дабигатрана приходилось расплачиваться высокой стоимостью препарата. А необходимость в частых консультациях кардиолога и частом контроле МНО исчезает после подбора индивидуальной эффективной дозы варфарина и в дальнейшем перестает составлять существенную часть в структуре прямых затрат на лечение.

При подготовке больных к КВ требуется как можно скорее достичь желаемого уровня гипокоагуляции и определить поддерживающую дозу варфарина, что сопряжено с необходимостью частого проведения анализа МНО и частых визитов к кардиологу, в то время как применение дабигатрана в качестве препарата для АТТ не только не требует лабораторного контроля и экономит время и деньги на визиты к врачу, но и существенно снижает сроки подготовки больных к КВ (почти в 1,5 раза).

Важным показателем, определяющим эффективность АТТ с помощью варфарина, является время нахождения МНО в целевом диапазоне от 2 до 3. Улучшить время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне и тем самым увеличить эффективность и безопасность лечения варфарином был призван алгоритм подбора дозы на основании данных фармакогенетики и генотипировании больных. Как показано You J. H. S. с соавт. [27] вероятность фармакоэкономической эффективности варфарина при использовании достижений фармакогенетики может быть более осязаемой при условии сопоставимости качества жизни больных при применении варфарина и дабигатрана и при достижении времени нахождения МНО в целевом диапазоне более 77%, что в реальной клинической практике, даже с использованием генотипирования, добиться очень трудно.

Полученные нами данные о сокращении сроков лечения на фоне использования дабигатрана согласуются с результатами других исследований, в частности, с недавно опубликованными результатами работы Vorcheimer D.A. с соавт. [45], которые продемонстрировали значительное сокращение сроков пребывания в стационаре при использовании дабигатрана в сравнении со стандартной терапией у больных впервые возникшей ФП.

Заключение

В реальной клинической практике выбор дабигатрана для профилактики ТЭО у больных неклапанной ФП при подготовке к плановому восстановлению синусового ритма может существенно снизить прямые затраты на лечение по сравнению с варфарином. Применение дабигатрана также способно снизить время от момента принятия решения о плановой кардиоверсии и начала АТТ до момента попытки восстановления синусового ритма.

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

Литература

1. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271(11):840-4.
2. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113(5):359-64.
3. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation. Europace 2009;11(7):860-85.
4. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace 2010;12:1360-1420.
5. Camm AG, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719-47.
6. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;123(10):1144-5
7. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983-988
8. Hart R.G., Halperin J.L. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. Stroke 2001;32(3):803-8.
9. Wolowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K. et al The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. Europace 2011;13(10):1375-85.
10. Heemstra H.E., Nieuwlaat R., Meijboom M., Crijns H.J. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. Neth Heart J 2011;19(9):373-8.
11. Vorobiev P.A. The clinico-economic analysis in the medical organisation (practical guidance for the persons, making decisions). Standartizing Problems in Public Health Services 2004;(7):83-114. Russian (Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации (практическое руководство для лиц, принимающих решения). Проблемы Стандартизации в Здравоохранении 2004;(7):83-114)
12. Rostova H.Б., Solonинina A.B. About rational use of medicines. Public Health Services of the Russian Federation 2008; (3):42-44. Russian (Ростова Н.Б., Солонинина А.В. О рациональном использовании лекарственных средств. Здравоохранение Российской Федерации 2008;(3):42-44)
13. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(11):981-92.
15. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
16. Miller C.S., Grandi S.M., Shimony A. et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012;110(3):453-60.
17. Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko, EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012. RCS, RSSA and ACVS Recommendations. Issue 2. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf. Date of access: 28.06.2013. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2012. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendations_fibrillyacia_predserdii_2012.pdf. Дата доступа: 28.06.2013).
18. Davidson T., Husberg M., Janzon M. et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. Eur Heart J 2013;34(3):177-83.
19. Shah S.V., Gage B.F. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. Circulation 2011;123(22):2562-70.
20. Pletscher M., Plessow R., Eichler K., Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. Swiss Med Wkly 2013;143:w13732.
21. Wouters H., Thijs V., Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. J Med Econ 2013;16(3):407-14.
22. González-Juanatey J.R., Álvarez-Sabin J., Lobos J.M. et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2012;65(10):901-10.

23. Adcock A.K., Lee-Iannotti J.K., Aguilar M.I. et al. Is dabigatran cost effective compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation? A critically appraised topic. Neurologist 2012;18(2): 102-7.
24. Pan F., Hernandez L., Ward A. Cost-effectiveness of stroke treatments and secondary preventions. Expert Opin Pharmacother 2012; 13(12):1751-60.
25. McKeage K. Dabigatran etexilate: a pharmacoeconomic review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Pharmacoeconomics 2012;30(9):841-55.
26. Kamel H., Johnston S.C., Easton J.D., Kim A.S. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. Stroke 2012;43(3):881-3.
27. You J.H., Tsui K.K., Wong R.S., Cheng G. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. PLoS One 2012;7(6):e39640.
28. Atay J.K., Fiumara K., Piazza G. et al Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. Clin Appl Thromb Hemost 2012;18(2):181-4.
29. Belousov J.B., Mareev V. JU, Javelov I.S., etc. the Pharmacoeconomic analysis of efficiency of a dabigatran etexilate at patients with nonvalvular atrial fibrillation. Kardiologiia 2012; (1): 44-51. Russian (Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С. и др. Фармакоэкономический анализ эффективности дабигатрана этексилата у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кардиология 2012; (1): 44-51).
30. Belousov J.B., Mareev V. JU, Javelov I.S., Belousov D.JU. The clinico-economic analysis of efficacy of a dabigatran etexilate in comparison with warfarin in aspect of preventive maintenance of cardiovascular complications at patients with nonvalvular atrial fibrillation. Rational Pharmacother Card 2012; (1): 37-44. Russian (Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; (1): 37-44)
31. Zatejshchikov D.A., Isaeva M. JU. Questions of the organisation of treatment by anticoagulants. Clinical Practice 2012; (3): 51-62. Russian (Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. Клиническая Практика 2012; (3): 51-62)
32. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011;123(2):131-6.
33. Rebrova O.Ju. Statistical analysis of the medical data. Application of a package of applied programs STATISTICA. Moscow: Media Sphera; 2002. Russian (Реброва. О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002).
34. Fletcher P, Wagner E. Clinical epidemiology. Evidence based medicine principles. Moscow: Media Sphere; 1998. Russian (Флетчер Р., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998).
35. Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:204S-233S.
36. Taggar J.S., Lip G.Y. Anticoagulation in atrial fibrillation: the trials and tribulations of keeping within therapeutic range. Curr Med Res Opin 2008;24:1455-8.
37. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W. et al Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(Suppl. 6):110S-112S.
38. Connolly S.J., Pogue J., Eikelboom J., et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. Circulation 2008;118:2029-37
39. Suman-Horduna I., Roy D., Frasure-Smith N. et al AF-CHF Trial Investigators. Quality of life and functional capacity in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2013;61(4):455-60.
40. Henrard V., Ducharme A., Khairy P. et al for the AF-CHF investigators. Cardiac remodeling with rhythm versus rate control strategies for atrial fibrillation in patients with heart failure: Insights from the AF-CHF echocardiographic sub-study. Int J Cardiol 2011. Epub ahead of print
41. Simantirakis E.N., Koutalas E.P., Vardas P.E. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: the riddle of the chicken and the egg still unanswered? Europace 2012;14(4):466-73.
42. Lee S., Mullin R., Blazawski J., Coleman C.I. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. PLoS One 2012;7(10):e47473.
43. Stangier J., Rathgen K., Stahle H. et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007;64:292-303
44. Di Nisio M., Middeldorp S., Buller H.R. Direct thrombin inhibitors. N Engl J Med 2005;353:1028-1040
45. Vorchheimer D.A., Lee J., Muller S. et al Dabigatran versus Standard Antithrombotic Therapy for New Onset Nonvalvular Atrial Fibrillation: Impact on Hospital Length of Stay. J Am Coll Cardiol 2013;61(10S): 10-13.

Поступила: 01.07.2013
Принята в печать: 01.07.2013