

<https://doi.org/10.35336/VA-2019-3-37-47>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА И ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В.В.Архипов, Д.А.Сычев

*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ,
ул. Баррикадная, д.2/1, Москва, 125993, Российская Федерация*

Цель исследования: комплексная фармакоэкономическая оценка замены варфарина ривароксабаном как представителем класса прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболий при неадекватном контроле международного нормализованного отношения.

Материал и методы исследования: разработана фармакоэкономическая модель, в рамках которой были оценены клинические исходы применения ривароксабана в сравнении с варфарином (при неадекватном контроле международного нормализованного отношения), а также рассчитаны экономические последствия с помощью анализа влияния на бюджет. Учитывались прямые медицинские затраты, включая затраты на медикаментозную терапию, а также расходы на терапию в стационаре и реабилитацию пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями. Кроме того, были смоделированы не прямые затраты, включая потерю внутреннего валового продукта вследствие утраты трудоспособности или смерти больных. Результаты были рассчитаны на общее число пациентов в РФ с неклапанной ФП и высоким риском тромбоэмболий, получающих ривароксабан и варфарин (всего 278175 пациентов). Больные с неклапанной ФП, получающие другие антикоагулянты (130305 пациента), не включались в анализ. Горизонт исследования составил 12 месяцев.

Результаты: в анализируемой популяции пациентов замена варфарина при неадекватном контроле международного нормализованного отношения на ривароксабан позволяет дополнительно предотвратить 3778 случаев инсульта (-33% по сравнению с варфарином), 170 случаев системной ТЭ (-31%), 1977 больших кровотечений (-11%) и 247 случаев инфаркта миокарда (-6%). В целом перевод больных на ривароксабан сокращает число летальных исходов на 30% (2908 случаев). Анализ влияния на бюджет показал, что, несмотря на увеличение стоимости лекарственной терапии на 2306,1 млн руб., замена у части пациентов варфарина на ривароксабан позволяет сократить затраты, связанные с лечением осложнений - на 543,0 млн руб., расходы на реабилитацию пациентов - на 461,6 млн руб., затраты на контроль МНО - на 480,3 млн руб., а снижение ВВП из-за потерь трудоспособности и смерти больных - на 2988,5 млн руб. Таким образом, замена у пациентов с плохим контролем международного нормализованного отношения варфарина на ривароксабан, позволяет снизить затраты, связанные с терапией осложнений фибрилляции предсердий и потерями ВВП на 2174,0 млн руб.

Заключение: у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболий при неадекватном контроле международного нормализованного отношения на фоне лечения варфарином его замена на ривароксабан является высокоэффективной как с клинической, так и с экономической точки зрения.

Ключевые слова: неклапанная фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, варфарин, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболии, фармакоэкономический анализ, влияние на бюджет.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рукопись получена: 03.09.2019 **Рецензии получены:** 14.09.2019 **Принята к публикации:** 27.09.2019

Ответственный за переписку: Архипов Владимир Владимирович, E-mail: 1901700@gmail.com

Для цитирования: Архипов В.В., Сычев Д.А. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ривароксабана и варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии, 2019, Том 26, № 3, с. 37-47; DOI: 10.35336/VA-2019-3-37-47.

COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF RIVAROXABAN AND WARFARIN USAGE IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Vladimir V. Arkhipov, Dmitry A. Sychev

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str, Moscow 125995,
Russian Federation*

Objective: complex pharmacoeconomic evaluation of warfarin replacement with rivaroxaban one of the direct oral anticoagulant (DOAC) for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of thromboembolism with poor international normalized ratio control.

Materials and methods: A pharmacoeconomic model was designed to evaluate clinical outcomes of rivaroxaban therapy in compare with warfarin (with poor international normalized ratio control), economic impact was also calculated

using budget impact analysis. Direct medical costs included drug costs, inpatient costs and costs of patient rehabilitation with cardiovascular complications. Moreover, indirect costs were simulated, including Gross Domestic Product loss due to disability or mortality of patients. Results were calculated on total number of patients from Russian Federation with non-valvular atrial fibrillation and high risk of thromboembolism, receiving rivaroxaban and warfarin (total of 278,175 patients). Patients with non-valvular atrial fibrillation on other anticoagulant therapies (130,305 patients) were not included in the analysis. Modeling horizon was 12 months.

Results: in the analyzed population replacement of warfarin with poor international normalized ratio control with rivaroxaban makes it possible to additionally prevent 3,778 stroke events (-33% in compare with warfarin), 170 events of systemic thromboembolisms (-31%), 1,977 events of fatal bleeding (-11%) and 247 events of myocardial infarctions (-6%). Generally, patients transfer to rivaroxaban therapy reduces mortality by 30% (2,908 cases). Budget impact analysis demonstrated, that despite of the increased drug therapy costs by 2,306.1 million RUR, replacement of warfarin in the part of patients with rivaroxaban reduces costs, related to the complications treatment by 543.0 million RUR, rehabilitation costs - by 461.6 million RUR, INR control costs - by 480.3 million RUR, decline in GDP due to disability and mortality - by 2,988.5 million RUR. Thereby, replacement of patients with poor international normalized ratio control from warfarin to rivaroxaban reduces costs, related to the complications treatment of atrial fibrillation and GDP loss by 2,174.0 million rub.

Conclusion: Warfarin replacement with rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of thromboembolism with poor international normalized ratio control is the most efficient from clinical and economic points.

Key words: non-valvular atrial fibrillation, direct oral anticoagulant, rivaroxaban, warfarin, ischemic stroke, myocardial infarction, thromboembolia, pharmacoeconomic analysis, budget impact analysis.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Received: 03.09.2019 **Revision Received:** 14.09.2019 **Accepted:** 27.09.2019

Corresponding author: Vladimir V. Arkhipov, E-mail: 1901700@gmail.com

For citation: Arkhipov V.V., Sychev D.A. Comparative pharmacoeconomic analysis of rivaroxaban and warfarin usage in patients with non-valvular atrial fibrillation // Journal of arrhythmology, 2019, Vol. 26, 3 (97), p. 37-47 (in Russ.); DOI: 10.35336/VA-2019-3-37-47.

Хорошо известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и ранней инвалидизации населения [1]. За период с 2008 по 2017 гг. показатель первичной заболеваемости взрослого населения инсультом увеличился на 29,8% и составил 428,0 случаев на 100 тыс. населения [2]. По данным Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, 31% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, нуждаются в специальном уходе, а 20% - не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% больных способны вернуться к прежней полноценной жизни. В 20% случаев причиной ишемического инсульта (ИИ) является фибрилляция предсердий (ФП) [3], которой в Российской Федерации страдает 1,17 млн больных [4-6]. Кардиоэмболический ИИ у больных с ФП часто заканчивается смертью и, по сравнению с ИИ другой природы, приводит к наиболее выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует [7]. Риск смерти у пациентов с ИИ, связанным с ФП, в 2 раза выше в сравнении с больными, у которых ИИ развился вследствие других причин [8].

Кроме того, лечение и реабилитация пациента с инсультом сопровождается высокими затратами системы здравоохранения. Так, стоимость лечения одного больного может достигать 280,7 тыс. руб. (стационарное лечение, реабилитация,

вторичная профилактика), а непрямые расходы (потеря внутреннего валового продукта - ВВП) могут достигать 671,8 млрд. руб. в год [9].

На данный момент в Российской Федерации зарегистрировано четыре препарата для профилактики тромбоэмболий (ТЭ) в целом и ИИ в частности. Это антагонист витамина К варфарин и три прямых пероральных антикоагулянта (ППАК): апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан. Пятый препарат, эдоксабан, относящийся к ППАК, еще не зарегистрирован в России.

Известно, что при лечении варфарином необходимо регулярно оценивать уровень международного нормализованного отношения (МНО), так как его плохой контроль увеличивает риск инсульта, как ишемического, так и геморрагического, кровотечений и

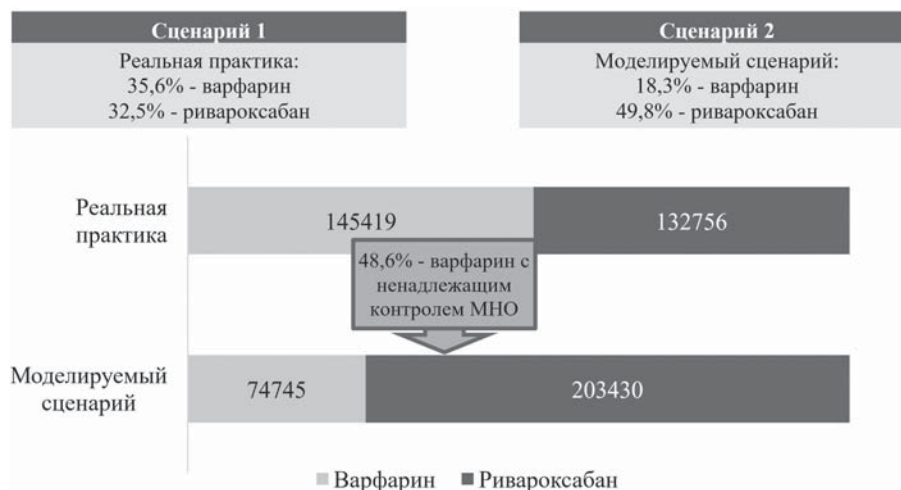


Рис. 1. Реальная практика и моделируемый сценарий исследования.

смерти [8,10]. Важно помнить, что допустимое время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при приеме варфарина должно составлять $\geq 70\%$ [5]. Между тем, в соответствии с результатами ряда российских исследований [11-13], в реальной клинической практике только 12,6% пациентов, получающих варфарин, достигают стабильного, эффективного и безопасного уровня гипокоагуляции. При этом только у 20% больных, получающих варфарин, контроль уровня МНО проводился ежемесячно, в то время как у 3/4 больных МНО измерялось раз в 3 месяца или реже. Наконец, среди больных, у которых МНО определялось регулярно, только в 44% случаев удавалось поддержать его уровень в целевом терапевтическом диапазоне более 60% времени. В некоторых регионах России этот показатель существенно меньше (около 30%).

В отличие от варфарина, ППАК позволяют обеспечить стабильную гипокоагуляцию и не требуют регулярного контроля МНО [5, 8, 14, 15]. Все они доказали свое преимущество перед варфарином в масштабных многоцентровых сравнительных исследованиях [16-18] у пациентов с ФП, т.к. оказались в целом столь же эффективными и более безопасными. Согласно последним европейским и российским рекомендациям

по диагностике и лечению ФП, ППАК являются предпочтительной терапией для профилактики ТЭ в сравнении с антагонистами витамина К (варфарином): «... При начале пероральной антикоагуляции у пациента с ФП, которому подходит ППАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан), рекомендуется отдавать предпочтение ППАК, нежели антагонисту витамина К...» [5, 8]. Этот приоритет не вызывает сомнений и подтвержден самым высоким классом рекомендаций (I) и доказательным уровнем (A). Между тем, в целом ряде регионов Российской Федерации в структуре назначаемых антикоагулянтов удельный вес варфарина превышает (иногда - существенно превышает) 50%. Причина несоблюдения рекомендаций очевидна: она заключается в разнице между стоимостью варфарина и любого из ППАК. Финансовое бремя при этом ложится непосредственно на пациента. Нетрудно, однако, предположить, что с точки зрения государства замена варфарина на ППАК может и должна привести не только к отказу от периодического измерения уровня МНО, но и к сокращению расходов на лечение пациентов в стационаре, экономии на этапе реабилитации, уменьшению потерь ВВП вследствие утраты трудоспособности или смерти больных. Учитывая высокую распространенность ФП, экономический эффект от замены варфарина на один из ППАК представляется особенно значительным. Однако в нашем распоряжении почти отсутствуют соответствующие российские фармакоэкономические исследования. Настоящая публикация призвана хотя бы отчасти восполнить этот пробел.

В качестве препарата сравнения с варфарином из числа ППАК нами выбран ривароксабан. Такой выбор обусловлен лидирующими позициями препарата на российском фармацевтическом рынке. Так, по информации издания DSM Group «Фармацевтический рынок России», основанной на данных розничного аудита, на август 2018 г. ривароксабан вошел в «ТОП 3» среди всех лекарственных препаратов по стоимостному объёму аптечных продаж в России. По данным компании ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» (IQVIA), занимающейся мониторингом фармацевтических рынков мира,

Таблица 2.

Коэффициенты затратоемкости законченных случаев лечения осложнений в круглосуточном стационаре

	КСГ	КЗ*
Инфаркт мозга	st15.014; st15.015; st15.016	3,38
Инфаркт миокарда	st13.003	3,48
Системная тромбоэмболия	st13.002, st15.015	2,97
Экстракраниальное кровотечение обильное	st25.003	1,05
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	st27.004	0,59
Кровотечения из дыхательных путей	st27.010	0,75
Не классифицируемое кровотечение**	st25.003	1,05
Конъюнктивальное кровоизлияние	st21.007	0,51
Субарахноидальное кровоизлияние	st15.013	2,82
Реабилитация после мозгового инсульта	st37.001, st37.002, st37.003, st37.004	3,71
Реабилитация после инфаркта миокарда	st37.008, st37.009, st37.010	1,47

Примечание. КСГ - клинико-статистическая группа, КЗ - коэффициент затратоемкости, * - среднее значение, ** - в других рубриках

ривароксабан в России занимает 2-е место с долей продаж 0,8%, уступая лишь леналидомиду (иммуномодулятору, используемому при лечении миеломной болезни). По информации, представленной в издании «Фармация и Медицина» (№7 за 2019 г.) [19], доля продаж ривароксабана составляет 32,5% из числа всех пероральных антикоагулянтов. Он опережает по этому показателю апиксабан (17,1%) и дабигатрана этексилат (14,3%), но - заметим - уступает варфарину (35,6%), несмотря на то, что доля последнего неуклонно снижается: еще в 2012 г. она составляла 86%. Именно эти показатели использованы в настоящем фармакоэкономическом исследовании.

Цель исследования: комплексная фармакоэкономическая оценка замены варфарина ривароксабаном как представителем класса прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболий при неадекватном контроле международного нормализованного отношения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были использованы следующие методы: анализ количества предотвращенных осложнений, анализ затрат и анализ «влияния на бюджет». Моделирование было проведено на основе калькулятора, разработанного в программном пакете MS Excel. Для проведения анализа рассматривалось два сценария (рис. 1). Первый из них отражает существующую практику профилактики инсульта и системных ТЭ у пациентов с ФП препаратами варфарин и ривароксабан. При этом в группу варфарина включены больные как с оптимальным, так и с ненадлежащим уровнем МНО. Второй сценарий моделирует замену варфарина на ривароксабан у пациентов с ненадлежащим контролем МНО. В этом сценарии варфарин продолжают получать только те больные, у которых был достигнут оптимальный уровень МНО, соответствующий его времени нахождения терапевтическом диапазоне $\geq 65\%$. Именно такой уровень антикоагуляции был принят за оптимальный в международном регистре GARFIELD-AF [20]. Согласно данным о российской когорте пациентов в рамках этого ре-

гистра, только 51,4%, получавших варфарин, имели такую адекватную антикоагуляцию. Таким образом, во втором сценарии 51,4% пациентов с адекватным МНО продолжили получать варфарин, а у 48,6% - с ненадлежащим контролем МНО - этот препарат был заменен на ривароксабан. Пациенты в сценарии реальной практики были распределены, как уже было указано выше, в соответствии с данными о доле продаж препаратов на российском рынке: 35,6% - получали лечение варфарином, 32,5% - ривароксабаном [19].

Анализ количества предотвращенных осложнений

Исследование было построено на эпидемиологической модели, в соответствии с которой число больных в России с ФП и высоким риском ТЭ рассчитывалось как 917933. При этом, согласно сведениям о российской когорте пациентов в исследовании GARFIELD-AF, получали антикоагулянты лишь 44,5% из них (408480 больных). Таким образом, в соответствии со сценарием реальной практики получали варфарин 145419 пациентов, ривароксабан - 132756. Очевидно, что остальные 130 305 больных (31,4%) получали другие ППАК и не включались в исследование.

Сравнительная эффективность и безопасность лечения ФП варфарином и ривароксабаном оценивалась в соответствии с результатами наиболее масштабного и репрезентативного исследования ROCKET AF [16]. Напомним, что в это исследование было включено 14264 пациента с неклапанной ФП в возрасте ≥ 18 лет. Критериями включения были наличие в анамнезе ИИ или транзиторной ишемической атаки, системной

Таблица 3.

Затраты на лечение осложнений на одного человека за год

	Стоимость, руб.
Законченный случай инсульта	110859
Законченный случай системной эмболии	97438
Законченный случай большого кровотечения	38513
Законченный случай инфаркта миокарда	127857
Определение МНО (13 раз в год)	6796
Реабилитация после инсульта	119105
Реабилитация после инфаркта миокарда	47054

Примечание. МНО - международное нормализованное отношение

Таблица 4.

Количество случаев осложнений при лечении ривароксабаном и варфарином

	Реальная практика			Моделируемый сценарий		
	Варфарин (145419 пациентов)	Ривароксабан (132756 пациентов)	Всего (278175 пациентов)	Варфарин (74745 пациентов)	Ривароксабан (203430 пациентов)	Всего (278175 пациентов)
Инсульт	7955	3465	11420	2332	5310	7642
Системная ТЭ	451	93	544	232	142	374
Большие кровотечения	9950	7368	17318	4051	11290	15342
Инфаркт миокарда	2588	1898	4487	1330	2909	4240
Смерти от ССЗ	6652	3199	9851	2041	4903	6943

Примечание. ТЭ - тромбоэмболия, ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

эмболии или ≥ 2 из следующих факторов: хроническая сердечная недостаточность или ФВ $\leq 35\%$, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет. Доля больных, имевших только два перечисленных фактора риска, была ограничена до 10%. ИИ, транзиторную ишемическую атаку или системную ТЭ до включения в исследование перенесли более половины пациентов (55%). Средняя сумма баллов по шкале CHADS2 составила 3,5. Доза ривароксабана составляла 20 мг в сутки или 15 мг в сутки при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин. Для группы варфарина целевой диапазон МНО составил 2,0-3,0. Время нахождения МНО в границах терапевтического диапазона в среднем - 55%.

Распространенность и последствия (ИИ, большие кровотечения, смертность) неконтролируемого уровня МНО у больных, получавших варфарин, оценивались на основании регистра реальной клинической прак-

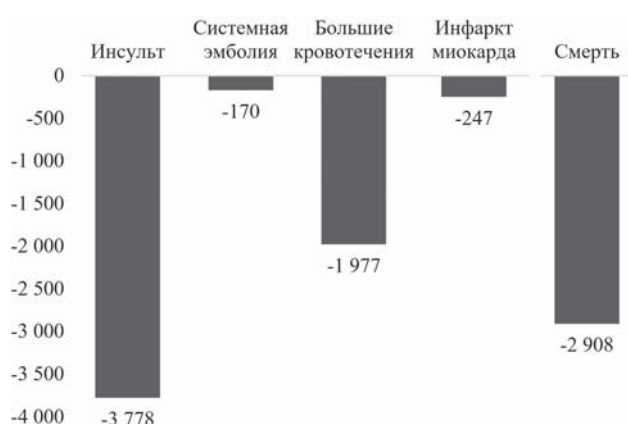


Рис. 2. Количество предотвращенных случаев осложнений в результате перехода пациентов с лечения варфарином с неадекватным контролем МНО на лечение ривароксабаном.

Анализ влияния затрат на бюджет, тыс. руб.

	Реальная практика	Моделируемый сценарий	Влияние на бюджет
Лекарственные препараты	4 509 472	6 815 577	+2 306 104
Лечение инсульта	1 265 983	847 135	-418 848
Лечение системных ТЭ	52 980	36 453	-16 527
Лечение больших кровотечений	666 981	590 855	-76 126
Лечение инфаркта миокарда	571 543	540 034	-31 509
Контроль МНО	988 250	507 960	-480 289
Реабилитация	1 571 279	1 109 636	-461 644
Вызов скорой помощи	22 796	16 067	-6 729
Потери ВВП*	3 702 897	2 765 788	-937 109
Потери ВВП**	6 949 260	4 897 888	-2 051 372
Всего	20 301 440	18 127 392	-2 174 048

Примечание. Затраты на лекарственные препараты в группе ривароксабана в моделируемом сценарии превышают соответствующие затраты в сценарии реальной практики в связи с увеличением в данной группе количества пациентов, «+» - дополнительное финансирование; «-» - экономия, ВВП - внутренний валовой продукт, * - вследствие нетрудоспособности, ** - вследствие смерти.

тики GARFIELD-AF [20,21], что позволило выявить взаимосвязь ненадлежащего контроля МНО и риска развития осложнений в реальных условиях оказания медицинской помощи.

В качестве критериев эффективности и безопасности лечения варфарином и ривароксабаном в исследовании использовались число инсультов (ишемического и геморрагического), системных ТЭ, инфарктов миокарда (ИМ), больших кровотечений, а также смертей от ССЗ [16].

Для оценки влияния лечения на эти характеристики был проведен расчет количества предотвращенных осложнений как разность числа осложнений в реальной практике и в моделируемом сценарии (замена варфарина на ривароксабан при ненадлежащем контроле МНО):

$$N_i = n * (p_{\text{pni}} - p_{\text{mci}}), \text{ где}$$

N_i - количество предотвращенных случаев i -осложнения; n - количество пациентов; p_{pni} - вероятность возникновения i -осложнения в реальной практике; p_{mci} - вероятность возникновения i -осложнения в моделируемом сценарии.

Анализ затрат

Следует подчеркнуть, что анализ затрат был проведен с позиции государства и включал в себя прямые (затраты на медикаментозную терапию, а также связанные с лечением осложнений и реабилитацией больных, которые перенесли инсульт, ИМ или системную ТЭ, вызовы скорой медицинской помощи) и не прямые (потери ВВП вследствие потери трудоспособности и смерти). Временной горизонт исследования составил 12 месяцев.

Затраты на лекарственную терапию

Дозы варфарина и ривароксабана определялись, исходя из инструкций по применению этих препаратов, а длительность приема соответствовала временному горизонту исследования. Затраты на препараты

Таблица 5.

определялись по уровню средневзвешенных тендерных цен за период с 01 октября 2018 года по 31 сентября 2019 года (табл. 1). Средняя стоимость 1 таблетки варфарина 2,5 мг оценивалась как 0,87 руб., ривароксабана 20 мг - 93,49 руб., а ривароксабана 15 мг - 88,81 руб., т.е. средняя стоимость 1 таблетки ривароксабана - 91,15 руб. (с очевидной небольшой погрешностью, т.к. дозы 20 мг и 15 мг получало неравное количество пациентов). За среднюю терапевтическую дозу варфарина было принято 5 мг (2 таблетки) в сутки. Таким образом, стоимость лечения одного пациента в течение одного года составила 638 руб. для варфарина и 33269 руб. для ривароксабана.

Затраты на лечение осложнений и реабилитацию

Для оценки стоимости лечения осложнений были использованы сто-

Таблица 6.

Количество предотвращенных случаев осложнений в субъектах Российской Федерации (см. продолжение)

	Количество предотвращенных случаев					«Влияние на бюджет»
	Инсульта	Системной эмболии	Больших кровотечений	Инфаркта миокарда	Смерти от ССЗ	
Российская Федерация	3 778	170	1 977	247	2 908	-2 174 048 218
Алтайский край	63	3	33	4	48	-29 187 492
Амурская область	18	1	9	1	13	-9 265 639
Архангельская область*	17	1	9	1	13	-8 795 611
Астраханская область	25	1	13	2	19	-12 146 041
Белгородская область	44	2	23	3	34	-22 563 750
Брянская область	35	2	18	2	27	-15 156 370
Владимирская область	41	2	21	3	31	-16 591 541
Волгоградская область	72	3	38	5	56	-29 758 781
Вологодская область	31	1	16	2	23	-16 621 887
Воронежская область	70	3	37	5	54	-32 137 306
Еврейская автономная область	4	0	2	0	3	-2 408 135
Забайкальский край	21	1	11	1	16	-10 378 760
Ивановская область	30	1	16	2	23	-12 754 540
Иркутская область	53	2	28	3	41	-23 731 285
КБР	18	1	10	1	14	-7 342 485
Калининградская область	25	1	13	2	19	-12 406 350
Калужская область	29	1	15	2	22	-14 057 332
Камчатский край	6	0	3	0	5	-4 769 560
КЧР	11	0	6	1	8	-5 214 621
Кемеровская область	67	3	35	4	52	-39 313 073
Кировская область	37	2	19	2	28	-16 712 872
Костромская область	18	1	9	1	14	-7 841 583
Краснодарский край	152	7	79	10	117	-69 910 406
Красноярский край	65	3	34	4	50	-32 160 798
Курганская область	25	1	13	2	19	-11 296 323
Курская область	32	1	17	2	25	-15 598 035
Ленинградская область	51	2	27	3	39	-30 133 462
Липецкая область	33	1	17	2	26	-16 526 685
Магаданская область	3	0	1	0	2	-1 876 964
Москва	371	17	194	24	285	-182 688 655
Московская область	191	9	100	12	147	-92 098 027
Мурманская область	16	1	8	1	12	-10 551 979
Ненецкий автономный округ	1	0	0	0	1	-688 934
Нижегородская область	91	4	48	6	70	-37 952 194
Новгородская область	18	1	9	1	14	-8 010 829
Новосибирская область	70	3	36	5	54	-34 268 524
Омская область	48	2	25	3	37	-23 292 312
Оренбургская область	50	2	26	3	38	-25 599 663
Орловская область	22	1	11	1	17	-10 625 616
Пензенская область	40	2	21	3	31	-18 041 477
Пермский край	64	3	33	4	49	-30 727 242
Приморский край	47	2	24	3	36	-25 808 709

Таблица 6.

Количество предотвращенных случаев осложнений в субъектах Российской Федерации (продолжение)

Псковская область	19	1	10	1	15	-8 693 417
Республика Адыгея	12	1	6	1	9	-4 967 856
Республика Алтай	4	0	2	0	3	-2 225 255
Республика Башкортостан	100	4	52	7	77	-47 259 504
Республика Бурятия	19	1	10	1	15	-9 624 693
Республика Дагестан	46	2	24	3	35	-21 272 209
Республика Ингушетия	6	0	3	0	5	-3 358 907
Республика Калмыкия	6	0	3	0	5	-2 524 436
Республика Карелия	16	1	9	1	13	-8 345 934
Республика Коми	18	1	9	1	14	-8 990 861
Республика Крым	54	2	29	4	42	-23 959 037
Республика Марий Эл	17	1	9	1	13	-7 167 347
Республика Мордовия	22	1	12	1	17	-9 951 734
Республика Саха (Якутия)	15	1	8	1	12	-10 610 954
РСОА	18	1	9	1	14	-8 106 065
Республика Татарстан	99	4	52	6	76	-45 166 465
Республика Тыва	4	0	2	0	3	-1 566 731
Республика Хакасия	12	1	6	1	9	-6 981 693
Ростовская область	119	5	62	8	91	-51 518 163
Рязанская область	35	2	18	2	27	-15 139 435
Самарская область	87	4	46	6	67	-37 634 181
Санкт-Петербург	151	7	79	10	116	-92 077 612
Саратовская область	70	3	37	5	54	-35 462 076
Сахалинская область	11	0	6	1	8	-12 670 543
Свердловская область	111	5	58	7	85	-51 631 733
Севастополь	12	1	6	1	9	-5 580 399
Смоленская область	27	1	14	2	21	-11 659 163
Ставропольский край	71	3	37	5	55	-31 956 442
Тамбовская область	33	1	17	2	25	-13 611 936
Тверская область	38	2	20	3	30	-18 384 403
Томская область	24	1	13	2	19	-11 546 471
Тульская область	47	2	24	3	36	-21 425 932
Тюменская область**	32	1	17	2	24	-11 039 029
Удмуртская Республика	36	2	19	2	28	-15 006 429
Ульяновская область	36	2	19	2	28	-17 652 994
Хабаровский край	30	1	16	2	23	-16 949 779
ХМАО-Югра	23	1	12	2	18	-15 566 074
Челябинская область	90	4	47	6	69	-39 528 229
Чеченская Республика	15	1	8	1	11	-7 269 595
Чувашская Республика	32	1	17	2	24	-13 740 814
Чукотский автономный округ	1	0	0	0	0	-366 544
ЯМАО	6	0	3	0	4	-6 764 393
Ярославская область	37	2	19	2	28	-15 843 225

Примечание. * - без автономного округа, ** - без автономных округов, КБР - Кабардино-Балкарская Республика, КЧР - Карачаево-Черкесская Республика, РСОА - Республика Северная Осетия-Алания, ХМАО - Ханты-Мансийский автономный округ, ЯМАО - Ямало-Ненецкий автономный округ

имость вызова скорой медицинской помощи при возникновении осложнений и стоимость законченного случая лечения осложнений. Помимо этого, при расчете затрат также были учтены затраты на контроль МНО и на реабилитацию после ИМ и инсульта.

В качестве источников для расчета были использованы нормативы финансовых затрат, утвержденные Постановлением Правительства РФ от 10.12.2018 N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов» (Программа государственных гарантий на 2019 год) [22] и базовые ставки госпитализации в круглосуточный стационар согласно Тарифным соглашениям субъектов РФ. Стоимость законченного случая рассчитывалась с использованием норматива финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счет средств системы обязательного медицинского страхования, который в соответствии с Программой государственных гарантий на 2019 год составлял 32082,2 руб., а также коэффициентов затратоемкости (КЗ) соответствующих законченных случаев, утвержденных в 2019 году (табл. 2) [23].

При расчете затрат на лечение ИМ учитывалась стоимость проведения тромболизиса на этапе оказания скорой медицинской помощи, которая составила 67551 руб. в среднем по всем субъектам Российской Федерации (согласно утвержденным Тарифным соглашениям субъектов Российской Федерации и Территориальным Программам государственных гарантий по состоянию на 01.05.2019). Доля пациентов с ИМ, которым в 2019 году в РФ проводился системный тромболизис, составила 21%. Поэтому в 21% случаев стоимость вызова скорой медицинской помощи для больного ИМ оцени-

валась в 67551 руб. (с учетом проведения тромболизиса), а в остальных 79% случаев - в 2314 руб.

При расчете затрат на реабилитацию было принято допущение, что пациенты, перенесшие инсульт, ИМ и системную ТЭ получали реабилитацию в стационарных условиях (4-6 баллов по Шкале реабилитационной маршрутизации) в 100% случаев. Расчет стоимости реабилитации была проведен по следующей формуле:

$$CP = НФЗ_{КС} \times КЗ, \text{ где}$$

CP - стоимость реабилитации; $НФЗ_{КС}$ - норматив финансовых затрат терапии на 1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях; КЗ - коэффициент затратоемкости.

Для расчета стоимости осложнений было принято допущение, что медицинские услуги при лечении данных осложнений в 100% случаев оказывались в рамках обязательного медицинского страхования. В этот расчет были включены также затраты на контроль МНО, для пациентов, получающих варфарин, который, согласно клиническим рекомендациям [5,8,14], должен проводиться не реже 1 раза в 4 недели, то есть 13 раз в год (52,14 недель). Стоимость лечения осложнений, реабилитации и контроля МНО представлена в табл. 3.

Непрямые затраты

При расчете непрямых затрат учитывалась потеря ВВП вследствие нетрудоспособности в результате инсульта и ИМ, а также потеря ВВП вследствие смерти.

Для расчета потери ВВП вследствие нетрудоспособности уровень ВВП на одну душу населения умножался на долю пациентов с ФП и высоким риском ТЭ в трудоспособном возрасте, затем - на сумму вероятностей возникновения инсульта и ИМ, затем - на долю пациентов, которые теряют трудоспособность в результате инсульта и ИМ, и затем - на среднее количество лет до достижения пенсионного возраста.



Рис. 3. Результаты анализа влияния на бюджет в субъектах Российской Федерации

Для расчета потери ВВП вследствие смерти уровень ВВП на душу населения умножался на долю пациентов с ФП и количеством баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ в трудоспособном возрасте, затем - на вероятность возникновения случая смерти, затем - на среднее количество лет до достижения пенсионного возраста.

По данным статистики, доля пациентов в трудоспособном возрасте, которая теряет трудоспособность в результате инсульта и ИМ, составляет 33% [24]. Доля пациентов с ФП и количеством баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ в возрасте до 64 лет составила 29%. Уровень ВВП на душу населения, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, составил 705422 руб. [25].

Анализ «влияния на бюджет»

Экономическая оценка применения лекарственного препарата ривароксабан в рамках настоящего анализа была проведена на основе анализа «влияния на бюджет». Для сценария, в котором 48,6% пациентов, получающих варфарин, переходит на лечение ривароксабаном (рис. 1), анализ влияния на бюджет выполнялся по следующей формуле:

$$\text{АВБ (руб.)} = \text{C0} - \text{C1},$$

где: АВБ (руб.) - разница в суммарных затратах государства при лечении ФП в реальной практике и в моделируемом сценарии, руб.;

C0 - суммарные затраты государства на пациентов с ФП, реальная практика, руб.;

C1 - суммарные затраты государства на пациентов с ФП, моделируемый сценарий, руб. [26].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ числа предотвращенных осложнений

Число осложнений ФП (инсультов, ИМ, системных ТЭ, больших кровотечений и смертей по причине ССЗ) для двух сценариев представлено в табл. 4.

Как следует из таблицы, различия оказались весьма существенными. Анализ количества предотвращенных осложнений представлен на рис. 2. Он показал, что замена у больных с неадекватным контролем уровня МНО варфарина на ривароксабан позволяет снизить число инсультов на 3778 случаев (33%), число эпизодов системной ТЭ на 170 случаев (31%), больших кровотечений - на 1977 случаев (11%), ИМ - на 247 случаев (6%), а число смертей от ССЗ - на 2908 случаев (30%). Снижение числа осложнений при переводе части пациентов с плохо контролируемым МНО с варфарина на ривароксабан также должно привести к сокращению числа госпитализаций на 6172 случаев.

Дополнительно было проанализировано количество предотвращенных случаев осложнений по всем субъектам Российской Федерации с пересчетом эпидемиологической модели по каждому субъекту. Эти сведения представлены в табл. 6.

Анализ «влияния на бюджет»

Результаты анализа «влияния на бюджет» замены у 48,6% пациентов с неадекватным контролем МНО варфарина на ривароксабан представлены в табл. 5. Как можно видеть, такая замена приводит к сокращению:

- затрат на лечение инсульта - на 418,8 млн руб. (33%);
- затрат на лечение системной ТЭ - на 16,5 млн руб. (31%);
- затрат на лечение больших кровотечений - на 76,1 млн руб. (11%);
- затрат на лечение ИМ - на 31,5 млн руб. (6%);
- затрат на контроль МНО - на 480,3 млн руб. (49%);
- затрат на реабилитацию - на 461,6 млн руб. (29%);
- затрат на вызов скорой помощи - на 6,7 млн руб. (30%);
- потери ВВП в результате потери трудоспособности - на 937,1 млн руб. (25%);
- потери ВВП в результате смерти - на 2 051,4 млн руб. (30%).

В результате анализа «влияния на бюджет» затраты в группе реальной практики составили 20301,4 млн руб., а в группе моделируемого сценария - 18127,4 млн руб. Таким образом, в целом переключение части пациентов с варфарина на, казалось бы, более затратную терапию ривароксабаном, приводит к экономии денежных средств в размере 2174,0 млн руб. в год за счет сокращения количества сердечно-сосудистых осложнений и уменьшения потерь ВВП вследствие нетрудоспособности и смерти пациентов.

Дополнительно нами был проведен анализ «влияния на бюджет» по всем субъектам Российской Федерации с пересчетом затрат на основании Территориальных Программ государственных гарантий и Тарифных соглашений субъектов (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преимущества ППАК перед антагонистами витамина К очевидны, отражены в действующих европейских и национальных рекомендациях по диагностике и лечению ФП и не требуют дополнительного обсуждения. В настоящей публикации в качестве «эталонного» ППАК выбран ривароксабан в связи с тем, что из препаратов этого класса именно он в настоящее время занимает лидирующее положение по продажам в Российской Федерации. Кроме того, включение в анализ всех трех ППАК существенно усложнило бы исследование, поскольку их преимущества перед варфарином сходны, но все же неодинаковы. Выбранный моделируемый сценарий, в соответствии с которым переход с варфарина на ривароксабан был предусмотрен именно у пациентов с неадекватным контролем МНО, представляется наиболее целесообразным в связи с тем, что такая замена также соответствует действующим рекомендациям и ее необходимость не вызывает сомнений. Фармакоэкономические исследования, посвященные антикоагулянтам в целом и ривароксабану в частности, в России достаточно большая редкость [27]. Результаты обсуждаемого исследования, приведенные выше, весьма ярко демонстрируют преимущества замены варфарина на ППАК как с точки зрения весьма значительного уменьшения количества осложнений ФП, так и с точки зрения существенного уменьшения бюджетных затрат, связанных с этими осложнениями. Вместе с тем не следует забывать о том, что в Российской Федерации бремя расходов по приобретению антикоагулянтов

до настоящего времени несут сами пациенты. Казалось бы, это в еще большей степени уменьшает бюджетные затраты на лечение больных с ФП. Однако это не так. Достаточно вспомнить, какое значительное количество пациентов продолжает лечение варфарином с соответствующим риском осложнений. Таким образом, можно ожидать, что возложение бремени расходов по приобретению ППАК на государство приведет не к увеличению, а к уменьшению бюджетных затрат на лечение больных с ФП. Именно этот путь, например, выбрало Правительство Москвы, которым 22.10.2019 г. было принято постановление «О гарантиях дополнительно лекарственного обеспечения лицам, больным сердечно-сосудистыми заболеваниями», согласно которому жителей Москвы, перенесших ИМ, либо страдающих

ФП, либо гиперлипидемией с очень высоким риском развития ССЗ, с 1 января 2020 года будут бесплатно обеспечивать лекарственными препаратами для проведения дезагрегантной, антикоагулянтной и гиполипидемической терапии в амбулаторных условиях. Таким образом, пациенты с ФП смогут при наличии рецепта получать ППАК за счет государственных средств.

Принятое решение столь же актуально для других регионов России. Именно поэтому в табл. 6 настоящей публикации представлен анализ количества предотвращенных случаев осложнений ФП и анализ «влияния на бюджет» замены варфарина на ривароксабан по каждому из субъектов Российской Федерации. Наглядно результаты анализа «влияния на бюджет» в субъектах Российской Федерации представлены на рис. 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. Росстат. - М., 2017. - 170 с. [Health care in Russia. 2017: Statistical Digest. Rosstat. M., 2017, 170 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-89476-450-4.
2. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> (дата обращения 28.08.2019) [The Morbidity of the Population of Russia in 2017. Statistical materials. Part II Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god> (date of the application 28.08.2019) (In Russ.)].
3. Pisters R, van Oosterbrugge RJ, Kottner IL, et al. The likelihood of decreasing strokes in atrial fibrillation patients by strict application of guidelines. 2010 Jun;12(6):779-84. DOI: 10.1093/europe/eqq080.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014 Feb 25;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37(38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983.
7. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. Stroke. 1996 Oct;27(10):1760-4. DOI: 10.1161/01.str.27.10.1760.
8. Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ). В кн: Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: - ВНОА - 2017 - с. 464-701. [Revishvili A.Sh., Shlyaheto E.V., Sulimov V.A. et al. Diagnosis and management of atrial fibrillation. Clinical recommendations. M.: 2017. 464 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9500922-0-6.
9. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И. и др. Неврология. Национальное руководство. 2009, 1064 с. [Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. et al. Neurology. National leadership. 2009, 1064 p. (In Russ.)]
10. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost. 2011;106(5):968-77. DOI: 10.1160/TH11-05-0353.
11. Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике. Кардиология. 2015;55(6):34-39. [Linchak R.M., Kompaniets O.G., Nedbaykin A.M., et al. What are the realities of prescribing and controlling antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice. Cardiologia. 2015;55(6):34-9. (In Russ.)]. DOI:10.18565/cardio.2015.6.34-39.
12. Шубик Ю.В. Особенности профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий в России. Вестник аритмологии, 2017; (87): 5-6. [Shubik Y.V. Peculiar Features of Prevention of Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation in Russia. Journal of Arrhythmology. 2017;(87):5-6. (In Russ.)].
13. Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю., Минулина А.В. Как изменилось применение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Вестник аритмологии, 2017; (87): 29-32. [Rychkov A.Y., Khorkova N.Y., Minulina A.V. Trends in Use of Anticoagulants in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2017;(87):29-32. (In Russ.)].
14. Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018; 39(16): 1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
15. Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии, 2014;(75): 50-75. [Shubik Y.V. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation / Journal of Arrhythmology. 2014;(75): 50-75. (In Russ.)].
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban

- versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
17. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
19. ФМ. Фармация и Медицина, 2019 (7) [Электронный ресурс]. URL: <https://dsm.ru/news/602/> (дата обращения 06.10.2019). [PhM. Pharmacy and Medicine, 2019 (7) [Electronic resource]. URL: <https://dsm.ru/news/602/> (date of the application 06.10.2019) (In Russ.)]
20. Панченко Е.П., Аксета Г., Либис Р.А. и др. Характеристика факторов риска и назначаемой анти-тромботической терапии у пациентов с впервые диагностированной неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF). *Кардиология*, 2017;57(4):38-45. [Panchenko EP, Akseta G., Libis R.A. et al. Characteristics of risk factors and prescribed antithrombotic therapy in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation in the Russian Federation (according to the results of the international register GARFIELD-AF). *Kardiologiya*. 2017;57(4):38-45. (In Russ.)] DOI:10.18565/cardio.2017.4.38-44.
21. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF registry. *PLoS One*. 2016 Oct 28;11(10): DOI:10.1371/journal.pone.0164076
22. Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rulaws.ru/government/Postanovlenie-Pravitelstva-RF-ot-10.12.2018-N-1506/> (дата обращения 06.10.2019) [Decree of the Government of the Russian Federation of December dated December 12, 2018 N 1506 "About the Program of State Guarantees for the Free Provision of Medical Assistance to Citizens for 2019 and for the Planning Period 2020 and 2021" [Electronic resource]. URL: <https://www.rulaws.ru/government/Postanovlenie-Pravitelstva-RF-ot-10.12.2018-N-1506/> (date of the application 06.10.2019)]
23. Письмо ФФОМС от 03.12.2018 г. N 15031/26-1/и «Инструкция по группировке случаев, в том числе правила учета классификационных критериев, и подходам к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подушевому нормативу финансирования». [Электронный ресурс]. URL: https://www.rulaws.ru/acts/Pismo-FFOMS-ot-03.12.2018-N-15031_26-1_i/ (дата обращения 06.10.2019). [Letter of the FFOMS dated December 03, 2018 N 15031/26-1/i "Instructions on the grouping of cases, including the rules for considering classification criteria, and approaches to paying for medical care on an outpatient basis according to the per capita funding standard" [Electronic resource]. URL: https://www.rulaws.ru/acts/Pismo-FFOMS-ot-03.12.2018-N-15031_26-1_i/ (date of the application 06.10.2019)]
24. The Atlas of Heart Disease and Stroke. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/ (дата обращения 06.10.2019).
25. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс] URL: <http://www.gks.ru> (дата обращения 18.08.2019) [Federal State Statistics Service [Electronic resource]. URL: <http://www.gks.ru> (date of the application 18.08.2019)].
26. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет». *Фармакоэкономика: теория и практика*, 2015; 3 (4): 5-8. [Yagudina R.I., Serpik V.G., Ugrehelidze D.T. Methodological basis for budget impact analysis // *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2015; 3 (4): 9-12 (In Russ.)] DOI: 10.30809/phe.4.2015.5
27. Куликов А.Ю., Проценко М.В., Сердечная Е.В. Фармакоэкономический анализ включения ривароксабана в текущие алгоритмы профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*, 2016; 56 (11): 71-77. [Kulikov A.Y., Protsenko M.V., Serdechnaya E.V. Pharmacoeconomic Analysis of the Inclusion of Rivaroxaban in the Current Algorithms Prevention of the Stroke in Patients with Atrial Fibrillation // *Kardiologiya*. 2016; 56 (11): 71-77 (In Russ.)] DOI: 10.18565/cardio.2016.11.71-77