

ISSN 2186 – 3989

石川県の中核病院における非弁膜症性心房細動患者を対象
とした抗凝固薬のアドヒアランスに関する多施設共同調査

岡田 守弘、嵐 達哉、名倉 希美、後藤 義之、森戸 敏志、
杉村 勇人、田淵 克則、宮澤 憲治、秋山 哲平、
本田 恭子、岡田 昌江、西上 潤

Multicenter collaborative survey of adherence to anticoagulants in patients
with non-valvular atrial fibrillation at core hospitals in Ishikawa Prefecture

Morihiro Okada, Tatsuya Arashi, Nozomi Nagura, Yoshiyuki Goto,
Satoshi Morito, Hayato Sugimura, Katsunori Tabuchi,
Kenji Miyazawa, Teppei Akiyama, Kyoko Honda,
Masae Okada and Jun Nishikami

北 陸 大 学 紀 要
第53号(2022年9月)抜刷

石川県の中核病院における非弁膜症性心房細動患者を対象とした抗凝固薬のアドヒアランスに関する多施設共同調査

岡田 守弘^{**}、嵐 達哉^{*}、名倉 希美^{*}、後藤 義之^{**}、森戸 敏志^{**}、
杉村 勇人^{***}、田淵 克則^{***}、宮澤 憲治^{***}、秋山 哲平^{***}、
本田 恭子^{****}、岡田 昌江^{****}、西上 潤^{****}

Multicenter collaborative survey of adherence to anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation at core hospitals in Ishikawa Prefecture

Morihiro Okada^{**}, Tatsuya Arashi^{*}, Nozomi Nagura^{*}, Yoshiyuki Goto^{**},
Satoshi Morito^{**}, Hayato Sugimura^{***}, Katsunori Tabuchi^{***},
Kenji Miyazawa^{***}, Teppei Akiyama^{***}, Kyoko Honda^{****},
Masae Okada^{****} and Jun Nishikami^{****}

Received June 27, 2022

Accepted August 2, 2022

抄録

非弁膜症性心房細動に使用される抗凝固薬は脳梗塞予防のために継続した服用が不可欠となる。そのうち直接経口抗凝固薬はワルファリンと異なりプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) のモニタリングが不要となるため医療従事者の管理を免れたアドヒアランスの低下が懸念されている。そこで、我々は非弁膜症性心房細動患者における抗凝固薬のアドヒアランスを調査した。今回、石川県の中核を担う 3 病院に通院する非弁膜症性心房細動患者 1022 名を対象とした。アドヒアランスは抗凝固薬が実際に処方された日数を初回処方から追跡終了までの調査期間で除した値を用いた。この値が 90% を超える場合アドヒアランス良好群、90% 以下をアドヒアランス不良群と定義した。アドヒアランス良好群は 986 名 (96%) であった。抗凝固薬の服薬状況は良好で、直接経口抗凝固薬とワルファリンとの薬剤間の差はみられなかった。多変量解析の結果、アドヒアランスに影響を与える要因として入院イベント、HAS-BLED スコア (≤ 2 点) が抽出された。よって、入院イベントを有する患者や HAS-BLED スコアが小さく出血事象のリスクの低い患者ほど服薬管理を強化する必要があると考えられた。

キーワード：非弁膜症性心房細動、直接経口抗凝固薬、アドヒアランス、NVAf, DOAC

*北陸大学薬学部実践実学系 Department of Pharmacy Practice and Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

**石川県済生会金沢病院薬剤部 Department of Pharmacy, Saiseikai Kanazawa Hospital

***国立病院機構金沢医療センター薬剤部 Department of Pharmacy, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

****地域医療機能推進機構金沢病院薬剤部 Department of Pharmacy, Japan Community Health care Organization Kanazawa Hospital

*責任著者 岡田守弘 Morihiro Okada m-okada@hokuriku-u.ac.jp

緒言

非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation: NVAF) は心房筋が無秩序に興奮することで心房の収縮力を失うと同時に、心房の細かな興奮が心室へ不整に伝わり心臓全体のリズムが不規則になる病態である。NVAF における心房の興奮は 350-600 回/分の頻度に達し、血行動態が悪くなる。その結果、血管内に血栓が生じることから心筋梗塞や脳塞栓症などを引き起こす。本邦における NVAF の有病率は 0.6%といわれており、NVAF が関連する心原性脳塞栓症は脳梗塞全体の 30%を占める。¹⁾ 残り 70%の脳梗塞はラクナ梗塞やアテローム梗塞が主な原因となるが、このうち心原性脳塞栓症は最も予後不良である。²⁾

日本では生活習慣の欧米化と高齢化によって NVAF の患者数は増加傾向にあり、2030 年頃には 100 万人を突破すると予想されている。¹⁾ この NVAF は治療の緊急性や心房細動の持続時間、器質的心疾患の有無により治療方針が異なる。具体的な治療法としては、塞栓症予防のための抗凝固療法、心拍数調節のための β 遮断薬・Ca拮抗薬・ジギタリスの投与、洞調律化のための電気的除細動、または Ia 群、Ic 群の Na⁺チャンネル遮断薬や第IV群のペプリジルを使用した薬学的除細動、そして再発予防のためのカテーテルアブレーションがある。また、肥大型心筋症に伴う NVAF に対しては第III群のアミオダロンが使用される。

現在行われている抗凝固療法に用いられる薬剤には、ビタミン K 拮抗薬のワルファリンと直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOAC) のエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン、ダビガトランがある。ワルファリンは肝臓でビタミン K と拮抗することで凝固因子 (II、VII、IX、X) の産生を阻害して血栓形成を抑制する。一方、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンは凝固因子の Xa 因子を阻害し、また、ダビガトランはトロンビンを直接阻害する。これらの 4 種類の直接経口抗凝固薬はワルファリンと比較して食品や薬物との相互作用が少なく納豆などの食事制限が不要となる。また、個体差が少なく採血による PT-INR の厳密なモニタリングや度重なる用量調節を必要としないため医療現場で繁用されている。一方、PT-INR のモニタリングが不要になったことで医療従事者の服薬管理から免れた患者のアドヒアランス低下が懸念されている。直接経口抗凝固薬のアドヒアランスの低下は脳梗塞や血栓塞栓症の発症率増加や予後増悪につながる事が報告されていることから適切かつ継続した服用が必要不可欠となる。³⁾ 欧州不整脈学会の改訂版実践ガイドラインにおいても、NVAF に対する直接経口抗凝固薬の使用にあたっては、アドヒアランスを向上させることが強く推奨されている。⁴⁾ しかしながら、海外における抗凝固薬のアドヒアランスはワルファリンで 22-58%⁵⁾、直接経口抗凝固薬で 25-53%⁶⁾ ものノンアドヒアランスが確認されており適切な服用とは言い難い。近年、本邦でも残薬問題が取り上げられているため、患者の服薬状況を把握し、アドヒアランスが低下している患者に対しては薬剤師として必要な対策を検討することは極めて重要である。そこで今回、我々は本学の所在地でもある石川県の中核を担う病院に通院歴のある NVAF 患者について抗凝固薬の服薬状況の実態調査を行い、アドヒアランスに影響を与える要因について解析した。

方法

1. 研究対象者

国立病院機構金沢医療センター、地域医療機能推進機構金沢病院および石川県済生会金沢病院のいずれかに通院歴のある NVAF 患者を対象とした。2018 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日の 1 年間のうち抗凝固薬を服用している患者を抽出した。ただし、病名が深部静脈血栓症などの NVAF 以外で抗凝固薬を服用している患者及び調査対象期間において入院期間を除いた処方日数が 180 日未満の患者は除外した (Fig. 1)。

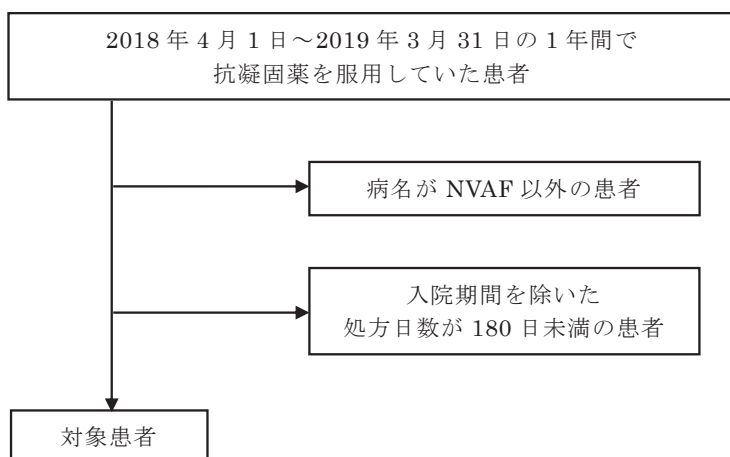


Fig. 1 研究対象者の選定

2. 調査対象薬

ワルファリン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン、ダビガトラン

3. 調査項目

3 病院の電子カルテより、以下の項目について調査した。

《身体情報》

年齢、体重、身長、性別、基礎疾患および既往歴（心不全、高血圧、糖尿病、脳卒中・TIA の既往、狭心症・心筋梗塞の既往、睡眠時無呼吸症候群）、薬剤自己管理の有無、入院イベント

《検査値》

Scr、BUN、AST、ALT、PT-INR

《薬剤情報》

抗凝固薬（種類、服用回数、処方日数、一包化の有無）、併用薬（抗血小板薬、NSAIDs）、薬剤使用総数

《脳梗塞、出血発症リスク》

脳梗塞発症リスクには CHADS₂ スコアを、出血発症リスクには HAS-BLED スコアを用いた。^{7) 8)}

《服薬状況》

アドヒアランスは抗凝固薬が実際に処方された日数を初回処方から追跡終了までの調査期間で除して%で表したもの（proportion of days covered: 以下、PDC）で定義し、これを主要評価項目とした（Fig. 2）。ただし、入院期間、休薬期間については調査期間から除外した。また、PDCが90%を超えた場合をアドヒアランス良好群、90%以下をアドヒアランス不良群とした。この設定根拠としては、ダビガトランにおいてPDCが10%以上低下すると脳卒中を含めた全死亡率が有意に増加するため、⁹⁾ 今回の研究でもPDCが10%以上低下する場合をアドヒアランス不良群と設定した。

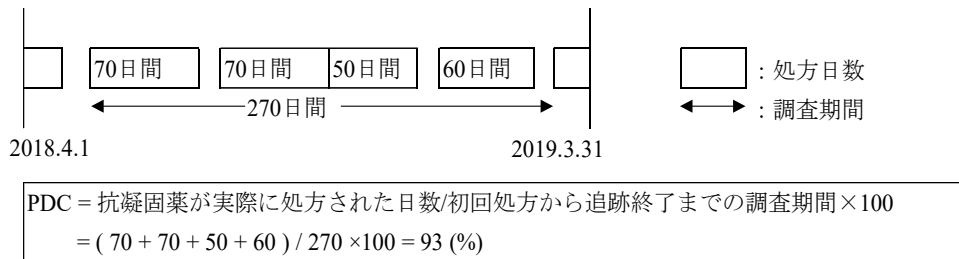


Fig. 2 PDCの算出

4. サンプルサイズ

アドヒアランス良好群の平均PDCを95%、不良群の平均PDCを85%と想定し、標準偏差20%と仮定した。次に、 α エラー5%、 β エラー80%の条件下に必要なサンプルサイズを算出したところ各群34名となる。全体のうち5%が不良群であると想定すると総症例数としては680名となる。今回は20%の中止例の発生を見込んで、目標症例数は850名以上と設定した。

5. 統計解析

患者背景のうち質的データ（性別、基礎疾患の有無など）については、対象患者数と割合を算出し、量的データ（年齢、薬剤数など）については平均値、標準偏差を算出した。PDCは平均値、標準偏差、度数分布を算出した。また、抗凝固薬については種類別のアドヒアランス良好群と不良群の割合を算出した。

服薬率関連因子の解析は、アドヒアランス良好群と不良群を4:1でマッチングした患者集団を統計解析の対象とした。マッチングについてはEZR¹⁰⁾を用いて性別と年齢を共変量としプロペンシティスコアマッチング法を用いた。また、単変量解析にはFisherの直接確率検定を用いた。多変量解析には多重ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比並びに95%信頼区間を算出した。統計解析ソフトはBellCurve for Excel (Version 3.21)を使用した。これらの全ての項目は危険率5%未満を有意とした。

6. 倫理的配慮

本研究は後方視的横断的観察研究であり、患者個々への同意取得は必要とせず、オプトアウトの機会を設けた。また、3病院のホームページ上で研究情報を公開し、問い合わせ窓口を設けた。さらに、収集したすべての個人情報には匿名加工情報として取り扱った。本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、国立病院機構金沢医療センター倫理審査委員会（番号：R01-001）、地域医療機能推進機構金沢病院倫理審査委員会（番

号：18-11-01)、石川県済生会金沢病院倫理審査委員会(番号：R02-011)、北陸大学臨床教育・研究倫理審査委員会(番号：2019-10)と関連する全ての施設において承認を得た後、実施した。

結果

1. 研究対象者

本研究の対象患者は国立病院機構金沢医療センター587名、地域医療機能推進機構金沢病院237名、石川県済生会金沢病院198名の合計1022名であった。調査期間内における初回診療時の年齢は75.5 ± 9.6歳であり、75歳以上の後期高齢者は596名(58%)と半数以上を占めていた。また、男性は662名(65%)と女性に比べて多かった。服用していた抗凝固薬の種類は、アピキサバンが226名(22%)、エドキサバンが190名(19%)、ダビガトランが51名(5%)、リバーロキサバンが325名(32%)そしてワルファリンが230名(23%)であり、直接経口抗凝固薬が約8割と多くを占めていた。基礎疾患及び既往歴は、心不全が538名(53%)、高血圧が710名(69%)、糖尿病が443名(43%)、脳卒中・TIAの既往が312名(31%)、狭心症・心筋梗塞の既往が243名(24%)、睡眠時無呼吸症候群が78名(8%)であり、基礎疾患を有している患者が多くを占めた。出血リスクを増大させる可能性のある併用薬の使用は、抗血小板薬が193名(19%)、NSAIDsが195名(19%)とそれぞれ約2割であった。入院イベントがあった患者は335名(33%)であった。抗凝固薬の1日の服用回数は、1回の患者が752名(74%)であり、多くを占めた。定期処方された薬剤の使用総数は7.6 ± 4.0剤であり、5剤以上の患者が776名(76%)と多く、497名(49%)が一包化されていた。脳梗塞のリスクを示すCHADS₂スコアは、2.8 ± 1.6点であり、778名(76%)が2点以上であった。出血リスクを示すHAS-BLEDスコアは2.3 ± 1.0点であり、397名(39%)が3点以上であった(Table 1)。

Table 1 患者背景

項目	全体	国立病院機構 金沢医療 センター	地域医療機能 推進機構 金沢病院	石川県済生会 金沢病院
年齢	75.5 ± 9.6	75.8 ± 9.7	76.1 ± 8.8	74.1 ± 9.8
≥75 歳	596 (58)	358 (61)	137 (58)	101 (51)
男性	662 (65)	374 (64)	158 (67)	130 (66)
アピキサバン	226 (22)	160 (27)	40 (17)	26 (13)
エドキサバン	190 (19)	119 (20)	35 (15)	36 (18)
ダビガトラン	51 (5)	30 (5)	8 (3)	13 (7)
リバーロキサバン	325 (32)	183 (31)	98 (41)	44 (22)
ワルファリン	230 (23)	95 (16)	56 (24)	79 (40)
心不全	538 (53)	175 (30)	199 (84)	164 (83)
高血圧	710 (69)	357 (61)	188 (79)	165 (83)
糖尿病	443 (43)	144 (24)	163 (69)	136 (69)
脳卒中・TIA の既往	312 (31)	114 (19)	115 (49)	83 (42)
狭心症・心筋梗塞 の既往	243 (24)	81 (14)	77 (32)	85 (43)
睡眠時無呼吸症候群	78 (8)	49 (8)	21 (9)	8 (4)
抗血小板薬使用	193 (19)	100 (17)	55 (23)	38 (19)
NSAIDs 使用	195 (19)	75 (13)	64 (27)	56 (28)
入院イベント	335 (33)	227 (39)	56 (24)	52 (26)
抗凝固薬服用回数	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4
1 日 1 回	752 (74)	402 (68)	191 (81)	159 (80)
1 日 2 回	270 (26)	185 (32)	46 (19)	39 (20)
薬剤使用総数	7.6 ± 4.0	7.4 ± 4.0	7.4 ± 3.8	8.2 ± 4.1
≥5 剤	776 (76)	432 (74)	188 (79)	156 (79)
一包化	497 (49)	326 (55)	86 (36)	85 (43)
CHADS ₂ スコア	2.8 ± 1.6	2.1 ± 1.4	3.9 ± 1.4	3.7 ± 1.5
≥2 点	778 (76)	368 (63)	228 (96)	182 (92)
HAS-BLED スコア	2.3 ± 1.0	2.0 ± 1.0	2.7 ± 0.9	2.6 ± 1.1
≥3 点	397 (39)	153 (26)	140 (59)	104 (53)

括弧内は患者数を%で表示した

2. アドヒアランス

抗凝固薬服用患者全体の PDC は $99.5 \pm 4.6\%$ であり、最小値は 63.7% であった (Fig. 3)。アドヒアランス良好群は抗凝固薬全体で 986 名 (96%) であった。薬剤別ではアピキサバンが 216 名 (96%)、エドキサバンが 181 名 (95%)、ダビガトランが 50 名 (98%)、リバーロキサバンが 312 名 (96%)、ワルファリンが 227 名 (99%) であり、薬剤の違いによるアドヒアランスの差は認められなかった (Fig. 4)。また、病院間でのアドヒアランスの差も認められなかった (Table 2)。

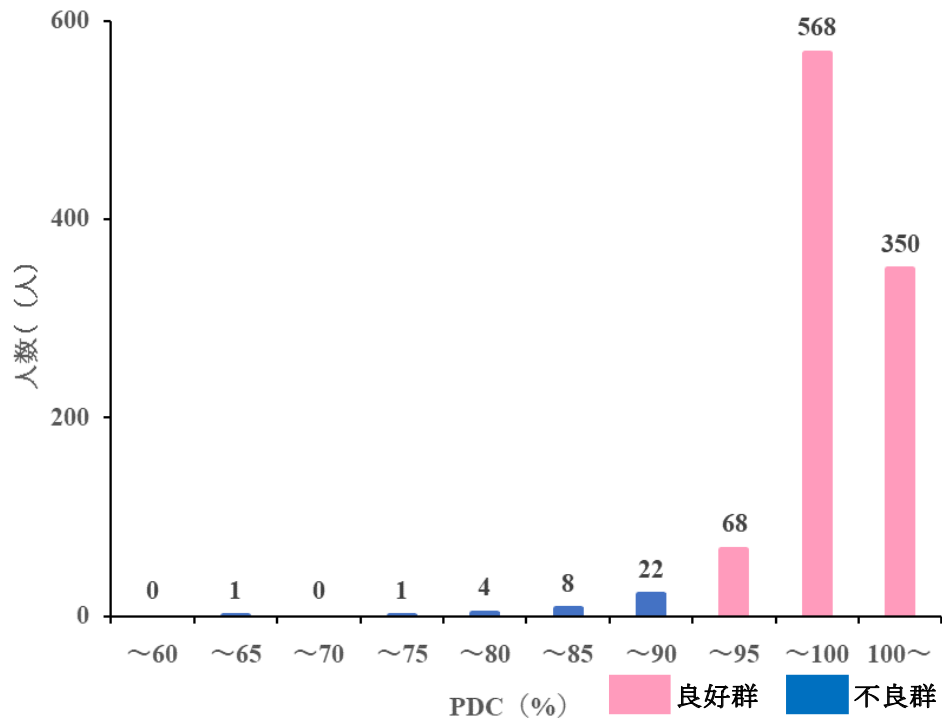


Fig. 3 抗凝固薬の PDC の度数分布

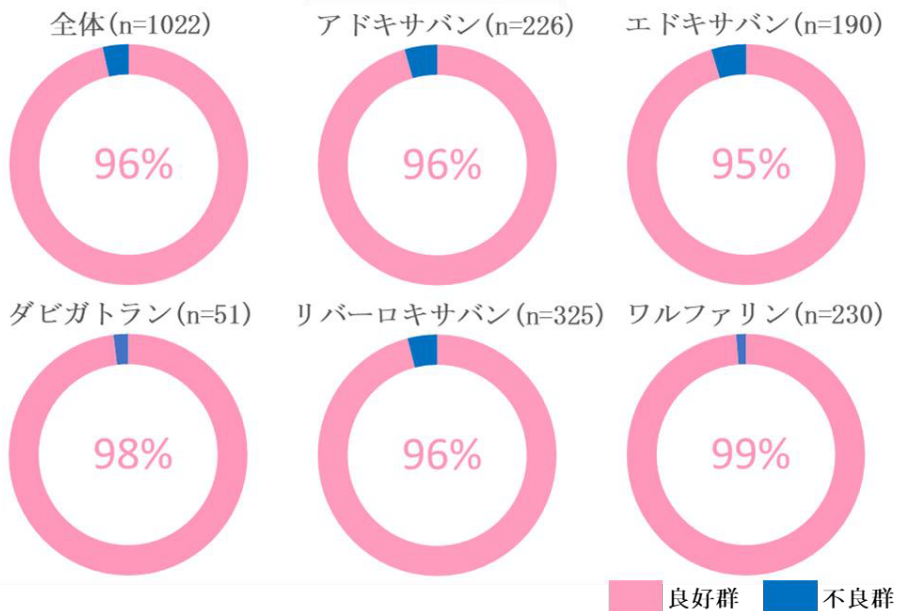


Fig. 4 抗凝固薬別の PDC の割合

Table 2 アドヒアランス良好群の割合

項目	全体	国立病院機構 金沢医療 センター	地域医療機能 推進機構 金沢病院	石川県済生会 金沢病院
全体	986 (96)	564 (96)	227 (96)	195 (98)
アピキサバン	216 (96)	153 (96)	38 (95)	25 (96)
エドキサバン	181 (95)	113 (95)	33 (94)	35 (97)
ダビガトラン	50 (98)	30 (100)	7 (88)	13 (100)
リバーロキサバン	312 (96)	176 (96)	93 (95)	43 (98)
ワルファリン	227 (99)	92 (97)	56 (100)	79 (100)

括弧内は患者数を%で表示した

3.服薬率関連因子の解析

対象患者のアドヒアランス良好群 986 名と不良群 36 名を年齢、性別の条件で 4 : 1 にマッチングして選別された良好群 140 名と不良群 35 名の合計 175 名に対して服薬率低下の要因解析を行った。なお、不良群の 1 名については傾向スコアが大きく乖離しておりマッチングから除外している。マッチング後の患者集団について単変量解析を行ったところ、入院イベント、直接経口抗凝固薬の服用、薬の使用総数 (5 剤以上)、一包化、CHADS₂ スコア (≥ 2 点) と HAS-BLED スコア (≥ 3 点) が占める割合は両群間で明らかな差は見受けられなかった (Table 3)。




Table 3 単変量解析

項目	良好群	不良群	<i>P</i>
入院イベント	51 (36)	18 (51)	0.123
直接経口抗凝固薬の服用	113 (81)	32 (91)	0.208
薬剤使用総数、 ≥ 5 剤	109 (78)	24 (69)	0.272
一包化	73 (52)	20 (57)	0.706
CHADS ₂ スコア、 ≥ 2 点	109 (78)	26 (74)	0.657
HAS-BLED スコア、 ≥ 3 点	58 (41)	9 (26)	0.119

括弧内は患者数を%で表示した

次に、交絡因子の影響を取り除くため多変量解析を実施した。解析対象のアドヒアランス不良群が 35 名であったため、多重ロジスティック回帰分析に用いる説明変数の数は 4 個までとした。単変量解析で $P < 0.3$ を示した入院イベント、直接経口抗凝固薬の服用、薬剤使用総数 (≥ 5 剤)、HAS-BLED スコア (≥ 3 点) の 4 変数を説明変数として投入し、多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、入院イベントがアドヒアランス不良に関連する独立した危険因子として抽出された。また、HAS-BLED スコア (≥ 3 点) がアドヒアランス良好に関連する独立した背景因子として抽出された。なお、薬剤使用総数 (≥ 5 剤) はステップワイズによって採択されなかった (Table 4)。

Table 4 多重ロジスティック回帰分析

背景因子	OR	95%CI	<i>P</i>	Odds Ratio
入院イベントあり (vs なし)	2.28	(1.04 – 4.99)	0.040	
直接経口抗凝固薬 (vs ワルファリン)	2.73	(0.76 – 9.79)	0.123	
HAS-BLED スコア ≥ 3 点 (vs ≤ 2 点)	0.41	(0.17 – 0.97)	0.043	

0.10 1.00 10.00

考察

本研究では石川県の中核病院 3 病院のいずれかに通院する NVAF 患者 1022 名を対象として PDC を指標に抗凝固薬の服薬状況を調査した。その結果、対象患者の PDC は 99.5 \pm 4.6 % と高く、本邦の抗凝固薬に対するアドヒアランスは海外と比較して良好であることが示唆された。また、抗凝固薬の種類は PDC に影響を与えないという先行研究の報告があり¹⁰⁾、我々の研究でも抗凝固薬の種類による PDC の差はなく、直接経口抗凝固薬の薬剤選択によるアドヒアランスへの影響はほとんどないことが再確認できた。

アドヒアランス良好群と不良群を年齢、性別の条件でマッチングした患者集団では、入院イベントがアドヒアランス不良の独立した危険因子として抽出された (Table 4)。しかし、本研究では脳卒中や一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) による入院サンプル数が少なく、抗凝固薬のアドヒアランス不良が直接入院イベントに関連しているかどうかまでは判断できなかった。Michael らは主要な慢性疾患 (糖尿病、高血圧症、高コレステロール血症、心不全) において、アドヒアランスが良好な患者の入院率は有意に低いことを報告している。¹¹⁾ 本研究の対象患者は、心不全 (53%)、高血圧 (69%)、糖尿病 (43%) など併存疾患を有する患者が多い (Table 1)。つまり、抗凝固薬のアドヒアランスが低下している患者では、慢性疾患に関連する薬剤のアドヒアランスも低下し、脳卒中や TIA に関わらず入院イベントが増加していることが推測できる。このことから、抗凝固薬の服用と因果関係がある入院イベントに限定せず、併存疾患に纏わる入院イベントを有している患者についても同様に服薬が適切に行われているか注意深くモニタリングすることが重要であると考えられた。そして、アドヒアランスを向上させる服薬指導へ効率的に繋げるためには、入院歴の有無を事前に聴取しておくことが望ましいため、保険薬局での来局者向けのアンケートへ入院歴に関する聴取事項を追加しておくことが良い手立てとなる。一方で、HAS-BLED スコア (≥ 3 点) がアドヒアランスを高める独立した背景因子として抽出された。Chinmay らは併存疾患が多い、脳卒中や出血リスクが高い患者ほど直接経口抗凝固薬のアドヒアランスは良好であることを報告している。¹²⁾ 本研究でも併存疾患が配点基準を占める HAS-BLED スコアや CHADS₂ スコアがアドヒアランス良好群で高い傾向にあった。つまり、リスクの高い患者は治療を慎重に行う必要があり、医療従事者からのサポートを得られやすいことからアドヒアランスが改善されている可能性がある。言い換えれば HAS-BLED スコアが低く、出血事象の発現リスクが低い患者ほどアドヒアランス不良に陥ることになるため、病識や薬識について理解を深める指導を行うとともに、服薬管理を強化する対策が必要であると考えられた。

今回、我々は電子カルテを使って PDC を指標としたアドヒアランス調査を行った。PDC は調査期間における薬剤が処方された期間の割合であり、理論上 100% が上限となる。しかしながら、対象患者のうち 350 名 (34%) の PDC が 100% を上回った (Fig. 3)。これにより、PDC はアドヒアランスを過大評価した症例を内在してしまうことが推測される。原因として適切な残薬調整がなされていない患者や受け取った薬を紛失して再受診している患者などが挙げられ、その場合、正確なアドヒアランスを PDC で反映することはできない。このような PDC の研究限界を回避し、アドヒアランスをよりの確に評価するためには、多大な患者負担と研究者の労力を要するが、残薬を診察時に持参させる、あるいは服薬日記をつけさせるなどの方法を用いれば、精度の高い服薬情報が入手できるであろう。

謝辞

本研究を進めるにあたり、統計解析分野について懇切なご指導を賜りました北陸大学薬学部実践実学系 岡本晃典准教授に心より感謝いたします。

参考文献

- 1) Inoue H., Fujiki A., Origasa H., Ogawa S., Okumura K., Kubota I., Aizawa Y., Yamashita T., Atarashi H., Horie M., Ohe T., Doi Y., Shimizu A., Chishaki A., Saikawa T., Yano K., Kitabatake A., Mitamura H., Kodama I., Kamakura S., an analysis based on periodic health examination. *International journal of cardiology*, 137, 102–107 (2009).
- 2) Kubo M., Kiyohara Y., Ninomiya T., Tanizaki Y., Yonemoto K., Doi Y., Hata J., Oishi Y., Shikata K., Iida M., *Neurology*, 266, 1539–1544 (2006).
- 3) Patel M. R., Hellkamp A. S., Lokhnygina Y., Piccini J. P., Zhang Z., Mohanty S., Singer D. E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J. L., Hankey G. J., Becker R. C., Nessel C. C., Berkowitz S. D., Califf R. M., Fox K. A., Mahaffey K. W., *Journal of the American College of Cardiology*, 61, 651–658 (2013).
- 4) Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H. C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A. J., Kirchhof, P., *Europace*, 17, 1467–1507 (2015).
- 5) Rodriguez R. A., Carrier M., Wells P. S., *JTH*, 11, 390–394 (2013).
- 6) Obamiro K. O., Chalmers L., Berenznicki L. R., *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16, 349–363 (2016).
- 7) Gage B. F., Waterman A. D., Shannon W., Boechler M., Rich M. W., Radford M. J., *JAMA*, 285, 2864–2870 (2001).
- 8) Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaar R., de Vos C. B., Crijns H. J., Lip G. Y., *Chest*, 138, 1093–1100 (2010).
- 9) Shore S., Carey E. P., Turakhia M. P., Jackevicius C. A., Cunningham F., Pilote L., Bradley S. M., Maddox T. M., Grunwald G. K., Barón A. E., Rumsfeld J. S., Varosy P. D., Schneider P. M., Marzec L. N., Ho P. M., *American heart journal*, 167, 810–817 (2014).
- 10) *Bone Marrow Transplantation*, 48, 452–458 (2013).
- 11) Sokol M. C., McGuigan K. A., Verbrugge R. R., Epstein R. S., *Medical care*, 43, 521–530 (2005).
- 12) Deshpande C. G., Kogut S., Willey C., *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 24, 430–439 (2018).