

Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоземболических осложненийВавилова Т. В.¹, Соловьева Л. В.², Бекоева А. Б.³, Зубкова П. Ю.¹, Воробьева Н. А.^{4,5}, Воробьева А. И.⁴, Мельничук Е. Ю.⁴, Хруслов М. В.^{1,6}, Вереина Н. К.⁷, Сафин Д. Д.⁸, Галевич А. С.⁹, Sluiter M.¹⁰, Ендубаева Г. В.¹, Шляхто Е. В.¹

Организация контроля антикоагулянтной терапии играет ключевую роль в обеспечении эффективности и безопасности использования антикоагулянтов. В настоящее время в Российской Федерации успешно используются несколько моделей организации, которые охватывают >23 тыс. пациентов высокого риска тромбоземболических осложнений. Общие черты используемых моделей: максимальное сокращение сроков от момента тестирования крови на международное нормализованное отношение (МНО) с быстрым сообщением пациенту о необходимости коррекции дозы препарата, возможность сортировки больных по степени гипокоегуляции и рискам осложнений с формированием персонализированного подхода к лечению, организация единого информационного пространства и ведение регистра пациентов.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, антикоагулянтные кабинеты, антагонисты витамина К, время нахождения в терапевтическом интервале.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²Отдел по организации амбулаторной медицинской помощи взрослому населению Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург; ³СПб ГБУЗ Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Архангельск; ⁵Северный филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Архангельск; ⁶БМУ Курская областная клиническая больница комитета здравоохранения Курской области, Курск; ⁷ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск; ⁸ГАУЗ Межрегиональный клинко-диагностический центр, Казань; ⁹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ¹⁰ООО "Портавита Хелс", Казань, Россия.

Вавилова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Соловьева Л. В. — к.м.н., начальник, ORCID: нет, Бекоева А. Б. — врач-кардиолог, зав. кабинетом антитромботической терапии, ORCID: нет, Зубкова П. Ю. — врач-кардиолог, зав. кабинетом антитромботической терапии, ORCID: 0000-0001-8292-2903, Воробьева Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, директор Северного филиала, ORCID: 0000-0001-6613-

2485, Воробьева А. И. — н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-4817-6884, Мельничук Е. Ю. — ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7000-5451, Хруслов М. В. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9856-1284, Вереина Н. К. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0678-4224, Сафин Д. Д. — врач-кардиолог амбулаторно-поликлинического отделения, ORCID: 0000-0003-4412-9247, Галевич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sluiter M. — Chairman of the Board, ORCID: 0000-0002-6063-0181, Ендубаева Г. В.* — врач-кардиолог, специалист службы анализа Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
endubaeva.galina@yandex.ru

ABK — антагонисты витамина К, АК — кабинеты антикоагулянтной терапии, АТ — антикоагулянтная терапия, ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения, МНО — международное нормализованное отношение, НМО — непрерывное медицинское образование, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоземболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 15.05.2020

Рецензия получена 25.05.2020

Принята к публикации 07.06.2020



Для цитирования: Вавилова Т. В., Соловьева Л. В., Бекоева А. Б., Зубкова П. Ю., Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Мельничук Е. Ю., Хруслов М. В., Вереина Н. К., Сафин Д. Д., Галевич А. С., Sluiter M., Ендубаева Г. В., Шляхто Е. В. Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоземболических осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3945. doi:10.15829/1560-4071-2020-3945

The best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with high risk of thromboembolic eventsVavilova T. V.¹, Solovyova L. V.², Bekoeva A. B.³, Zubkova P. Yu.¹, Vorobyeva N. A.^{4,5}, Vorobyeva A. I.⁴, Melnichuk E. Yu.⁴, Khruslov M. V.^{1,6}, Vereina N. K.⁷, Safin D. D.⁸, Galyavich A. S.⁹, Sluiter M.¹⁰, Endubaeva G. V.¹, Shlyakhto E. V.¹

Organization of anticoagulant therapy control plays a key role in ensuring the effectiveness and safety of anticoagulant use. Currently, several models of organization are successfully used in the Russian Federation, which cover more than 23000 patients at high risk for thromboembolic events. There are following common features of the models used: the maximum reduction in the time from the moment of international normalized ratio (INR) testing with a quick communication with a patient for the need to

adjust the dose, the ability to sort patients depending on the degree of hypocoagulation and the risks of events with the creation of a personalized approach to treatment, the organization of a shared information space and maintaining a register of patients.

Key words: anticoagulant therapy, anticoagulant offices, vitamin K antagonists, time of the therapeutic margin.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Department of adult ambulatory care organization of the Health Committee of St. Petersburg, St. Petersburg; ³City Consultative Diagnostic Center № 1, St. Petersburg; ⁴Northern State Medical University, Arkhangelsk; ⁵Northern branch of National Medical Research Center of Hematology, Arkhangelsk; ⁶Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk; ⁷South Ural State Medical University, Chelyabinsk; ⁸Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan; ⁹Kazan State Medical University, Kazan; ¹⁰LLC Portavita Health, Kazan, Russia.

Vavilova T.V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Solovyova L.V. ORCID: none, Bekoeva A.B. ORCID: none, Zubkova P.Yu. ORCID: 0000-0001-8292-2903, Vorobyeva N.A. ORCID: 0000-0001-6613-2485, Vorobyeva A.I. ORCID: 0000-0003-4817-6884, Melnichuk E.Yu. ORCID: 0000-0002-7000-5451, Khruslov M.V.

ORCID: 0000-0001-9856-1284, Vereina N.K. ORCID: 0000-0003-0678-4224, Safin D.D. ORCID: 0000-0003-4412-9247, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sluiter M. ORCID: 0000-0002-6063-0181, Endubaeva G.V.* ORCID: 0000-0001-8514-6436, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: endubaeva.galina@yandex.ru

Received: 15.05.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 07.06.2020

For citation: Vavilova T.V., Solovyova L.V., Bekoeva A.B., Zubkova P.Yu., Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Melnichuk E.Yu., Khruslov M.V., Vereina N.K., Safin D.D., Galyavich A.S., Sluiter M., Endubaeva G.V., Shlyakhto E.V. The best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with high risk of thromboembolic events. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3945. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3945

Многие осложнения сердечно-сосудистых заболеваний связаны с формированием тромбоемболических осложнений (ТЭО): кардиоэмболические инсульты и системные эмболии при фибрилляции предсердий (ФП) и у пациентов с искусственными клапанами сердца, тромбозы глубоких вен и тромбоемболия легочной артерии. Основой этих осложнений являются нарушения в состоянии свертывания крови с формированием внутрисосудистых тромбозов. Существенного снижения риска ТЭО удастся добиться применением антикоагулянтной терапии (АТ), которая назначается на ограниченный срок или постоянно [1]. Более 50 лет используются антагонисты витамина К (АВК) препараты, уменьшающие активность витамин К-зависимых факторов свертывания. Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение препаратов этой группы у больных с неклапанной ФП снижает относительный риск развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год [2]. В последние 10 лет стали использоваться новые ингибиторы факторов свертывания — прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), не уступающие АВК по эффективности, но требующие тщательного наблюдения за больным [3]. Особенностью применяемых антикоагулянтов являются риски развития геморрагических осложнений. Соотношение потенциальной пользы приема препаратов и вероятности кровотечений определяется у каждого пациента и служит основой выбора препарата для использования.

Лабораторная оценка и организация наблюдения за пациентом на амбулаторном этапе является ключевым условием успешной профилактики ТЭО с применением АВК. В мировой практике используются различные организационные клинико-лабораторные модели наблюдения за пациентами, получающими АВК и ПОАК [4]. В данном исследовании представлен опыт российских специалистов в организации мониторинга больных, имеющих высокий риск ТЭО и получающих антикоагулянты для их профилактики.

Цель исследования: анализ лучших практик субъектов Российской Федерации в организации АТ у больных высокого риска ТЭО.

Материал и методы

В исследование включено описание опыта 5 регионов Российской Федерации по организации мониторинга АТ у больных высокого риска ТЭО на амбулаторном этапе: Санкт-Петербурга, Архангельска, Курска, Челябинска и Татарстана. В реализованные проекты включено >23 тыс. пациентов.

Результаты

Одним из первых проектов по структурированию работы с пациентами, получающими варфарин, был проект организации кабинетов контроля антикоагулянтной терапии (АК) в Санкт-Петербурге. В качестве пилотного он стартовал в 2013г в Городском консультативно-диагностическом центре № 1. С самого начала в идеологию наблюдения за пациентами были заложены следующие принципы: максимально короткое время от момента сдачи крови на исследование международного нормализованного отношения (МНО) до консультации врача по его результатам, тщательное выявление рисков ТЭО и геморрагических осложнений, работа с модифицируемыми факторами риска, повышение мотивации пациентов для улучшения приверженности терапии, мультидисциплинарный командный подход к решению индивидуальных проблем. С 2015г положительный опыт был распространен на городские структуры здравоохранения и в Санкт-Петербурге была организована сеть кабинетов (в общей сложности — 8) в системе амбулаторной помощи и амбулаторно-консультативных отделений крупных стационаров и одного федерального учреждения — Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова. В лабораторном мониторинге акцент был сделан на использование портативных приборов измерения МНО в режиме тестирования по месту лечения, что существенно повы-

сило оперативность и обеспечило реализацию работы в режиме “одного окна”. Измерение МНО проводится во время приема врача в том же или специально выделенном кабинете. Пациент за один визит получает результат лабораторного исследования и консультацию врача с коррекцией, при необходимости, дозы препарата. С 2018г был сформирован тариф на исследование МНО из капиллярной крови на портативном коагулометре, что в совокупности с тарифом на прием врача позволило полностью обеспечить наблюдение в АК за счет средств фонда обязательного медицинского страхования. Пропускная способность одного кабинета контроля АТ составляет до 2 тыс. визитов в год. За время реализации проекта через сети кабинетов наблюдалось >8 тыс. пациентов. По мере накопления опыта врачами и увеличения количества пациентов с ПОАК, эти больные также стали направляться в кабинеты и составили в 2019г до 30%. Положительный эффект работы кабинетов контроля АТ состоит прежде всего в повышении времени нахождения МНО в терапевтическом интервале до 75% (выше терапевтического интервала — 8,5%; ниже — 16,5%, в основном за счет впервые обратившихся). Количество ТЭО составляет 0,6%, геморрагических (малых кровотечений) — 7%. Не зафиксировано смертельных геморрагических осложнений или фатальных ТЭО. Работа мультидисциплинарной команды, координация работы с Центром профилактики инсультов в составе ГБУЗ ГКДЦ № 1 позволила наблюдать наиболее сложных пациентов — с наследственными тромбофилиями и антифосфолипидным синдромом (2%), тромбозами полостей сердца (2%), нуждающихся в коррекции антиагрегантной терапии после стентирования артерий, но с явлениями кровоточивости (5%).

Активная и успешная работа по организации мониторинга пациентов, получающих продленную АТ, проводится в **Архангельске**, начатая в 2007г и к 2016г реализованная в региональном проекте по централизации мониторинга терапии АВК на базе 28 медицинских организаций Архангельской области с учетом наличия отдаленных и труднодоступных районов, плотности населения, потребности в проведении продленной АТ. В 2019г количество кабинетов увеличилось до 38 с наблюдением 6763 пациентов. Была создана и реализована в реальную клиническую практику всех ЦРБ области ИТ-структура на основе WEB сервера и координации работы сети Региональным Центром антитромботической терапии Архангельской области на базе антикоагулянтной клиники ГБУЗ Архангельской области “Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волоевич”. Это позволило сформировать регистр пациентов, получающих продленную терапию АВК с персонифицированным подходом к каждому пациенту.

Стратегической целью организации сети кабинетов Архангельской области является повышение доступности, качества, безопасности и эффективности продленной терапии АВК, а с 2020г и ПОАК, с решением основных задач: определение показаний для терапии антикоагулянтами; выполнение лабораторных исследований МНО; коррекция терапии АВК и ПОАК индивидуально для каждого пациента; пациент-ориентированный подход. Большое внимание уделено образовательной активности с созданием авторских программ для пациентов (1 уровень), медицинского сообщества общей сети (врачи, медицинские сестры, фармацевты) (2 уровень) и для врачей специалистов в области АТ, сотрудников кабинетов (3 уровень). Были организованы Школы обучения пациентов, получающих АВК и ПОАК, подготовлены видеофильмы и аудио-презентации для среднего медицинского персонала в помощь для обучения пациентов, создано учебное пособие по обучению пациентов на основе вопросов и ответов, наглядные раздаточные пособия. На сайте кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Северного государственного медицинского университета г. Архангельска и Регионального Центра антитромботической терапии создан раздел для врачей и пациентов по работе АК области.

По результатам анализа работы сети АК в Архангельской области за 2019г показатель времени нахождения в терапевтическом интервале достиг 73% (Ме 73 (65-82)). Выявлены и прошли проверку реальной клинической практикой преимущества WEB-сопровождения работы сети АК: доступность для большего числа пациентов в отдаленных районах области; внедрение системы управления качеством для медицинских работников; интеграция разных медицинских специалистов и медицинских организаций в единую систему; ведение регистра пациентов, получающих терапию АВК. В 2017г проект был удостоен премии им. М.В. Ломоносова как лучшая научно-внедренческая работа.

Оригинальная система централизованного мониторинга АВК создана в **Курске**, которая реализуется с 2012г. В основу модели заложены следующие принципы: обеспечение возможности качественного и достоверного определения МНО, создание условий оперативного получения информации пациентом и коррекции терапии в день сдачи крови на анализ, разработка программного комплекса, позволяющего под наблюдением врача-специалиста в режиме реального времени отслеживать и интерпретировать значение МНО с сохранением всех известных результатов, дат исследования, дозы принимаемого препарата на сервере в электронной истории болезни, графическим построением зависимости “доза-препарат” для каждого пациента. Для реализации проекта были созданы условия забора, транс-

портировки и исследования МНО из венозной крови в одной централизованной лаборатории — единый центр определения МНО. Для экстренного определения МНО и/или выполнения анализа в незапланированные дни дополнительно в каждое лечебное учреждение были поставлены портативные коагулометры. Был разработан программный комплекс “Warfarin manager” и “Warfarin manager 0.1.0” как центральный элемент системы централизованного мониторинга, отвечающий требованиям закона РФ “О персональных данных” № 152-ФЗ. Была выработана оптимальная схема взаимодействия между собой всех составляющих системы централизованного мониторинга МНО. Система наблюдения пациентов позволила снизить количество ишемических инсультов с 8,06% при стандартном наблюдении до 0,73% без летальных исходов ($p < 0,001$), количество эпизодов больших кровотечений, потребовавших госпитализации, с 3,0% до 0,9% без статистической значимости; малых кровотечений — с 16,13% до 5,15% ($p < 0,05$). Время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне было увеличено с 40,1% до 73,2% ($p < 0,01$). Таким образом, реализованная в Курской области клиничко-лабораторная модель мониторинга АТ препаратами АВК является новой формой взаимодействия врача и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, основанная на методах персонализированной медицины и инновационных технологиях и представляющая собой содружественную работу амбулаторно-поликлинических учреждений, единого лабораторного центра по определению МНО, врачей-специалистов и специализированного программного комплекса. Авторами доказана экономическая эффективность использования модели за счет предупреждения ТЭО и геморрагий, являющихся затратными в лечении и последующей инвалидизации пациентов.

Централизованная сеть АК организована в **Челябинске** по приказу Управления здравоохранения администрации Челябинска от 11.04.2019г. Она включает 10 локальных кабинетов на базе медицинских организаций, имеющих городское подчинение, с единым координационным центром. Основной целью на этапе организации являлось улучшение контроля терапии АВК. Все кабинеты были оснащены портативными коагулометрами, расходными материалами и программным обеспечением за счет средств регионального бюджета. Это позволило начать формирование единой электронной базы данных для пациентов, принимающих АВК. В составе кабинетов работают 8 кардиологов и 2 терапевта, медицинские сестры, прошедшие специальную подготовку. Работа проходит под наблюдением координационного центра, функциями которого являются: консультация пациентов с трудностями подбора дозы на местах; формирование единого городского регистра; разра-

ботка и внедрение обучающих программ для пациентов и медицинского персонала, включая курсы тематического усовершенствования в рамках программы НМО; составление регулярных единых отчетов по итогам работы. В настоящее время в общем регистре состоит 1830 человек. Клиническим показанием для приема АВК в 74,9% случаев была неклапанная ФП, в 17,4% — механические протезы клапанов сердца и клапанная ФП; в 6,4% — вторичная профилактика венозных ТЭО (ВТЭО); другие причины (тромбозы полостей сердца, тромбозы артериальных сосудов) — в 1,3% случаев. За 8 мес. отмечен рост среднего времени поддержания МНО в терапевтическом диапазоне с 49% до 62% с долей пациентов, имеющих время $\geq 65\%$ — 40%. В течение года среди пациентов включенных в регистр умерли 7 человек (0,38%); большие кровотечения были у 6 человек (0,32%), в 3 случаях — геморрагические инсульты; тромботические события, включая ишемические инсульты, инфаркты миокарда и ВТЭО — у 12 человек (0,7%). Отмечается высокая удовлетворенность и приверженность терапии в рамках реализации данной модели.

В **Республике Татарстан** решение о внедрении системы централизованного мониторинга пациентов, получающих АТ, было принято в 2018г (Распоряжение Кабинета министров РТ от 26.07.2018г № 1851-р). Для реализации данного проекта и решения ряда системных задач, была выбрана платформа компании “Портавита” (Нидерланды), как наиболее оптимальное и современное, научно-обоснованное и медицинское программное обеспечение. Большой опыт по его использованию был накоплен в Нидерландах; программное обеспечение было адаптировано для Российской Федерации совместно с ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” в Санкт-Петербурге и протестировано в реальных клинических условиях. Модуль “Антикоагуляция” не только формирует регистр для динамического наблюдения за включенными пациентами, но и является основой для принятия решений по дозировке АВК. Структура централизованного мониторинга основана на организации АК, в которых регистрируются и наблюдаются пациенты, со штатом 1 врач терапевтического профиля и 1 медицинская сестра, координирует работу экспертный центр со штатом 2 врача-кардиолога и 1 медицинская сестра, созданный на базе ГАУЗ МКДЦ. На сегодняшний день на территории РТ функционируют 27 кабинетов, в которых наблюдаются 4500 пациентов принимающих АВК; из них ФП — 2207 пациентов (51,6%), искусственные клапаны сердца — 1692 пациентов (39,5%), венозные тромбозы — 228 человек (5,3%), 17 пациентов с легочной гипертензией (0,4%). В модуле пациенты разделены на 3 списка дозирования на основании алгоритма с учетом ~40 параметров, основными из которых являются сведения о сте-

пени гипокоагуляции по уровню МНО и делегированию права выдачи рекомендаций специалисту соответствующего уровня. Программа сама подсказывает рекомендуемую дозу и срок следующего визита на основании комплексного анализа и заложенного алгоритма. Валидирует рекомендации соответствующий медицинский специалист. 46% больных относились к 3 списку, т.е. нуждались в помощи высококвалифицированного специалиста в связи с геморрагическими осложнениями, запланированной операцией, имевшие последние 3 значения МНО вне терапевтического интервала. В целом время нахождения в терапевтическом интервале МНО, которое легко отслеживается с помощью программы, выросло в регионе с 45% до 60% (используются жесткие критерии терапевтического окна, например, 2-2,5 или 2,5-3, в соответствии с индивидуальными потребностями пациента). За время функционирования кабинетов летальных исходов и необходимости в госпитализации не было. Во время пандемии всем желающим пациентам были созданы Личные кабинеты для дистанционной формы взаимодействия.

Заключение

Система мониторинга АТ с помощью создания специализированных организационных моделей и программных комплексов позволяет существенно повысить эффективность и безопасность лечения у больных высокого риска ТЭО, снизить смертность и инвалидизацию населения от сердечно-

сосудистых событий, и является экономически оправданной.

Наличие такой модели в регионе оказывает поддержку врачам в системе первичной медицинской помощи и снижает риски кровотечений; врач “не боится” назначать антикоагулянты, делегируя полномочия наблюдения за пациентом в этом разделе лечения специально подготовленному медицинскому персоналу. Реализуется пациент-ориентированная составляющая в рамках проведения школ для пациентов. Использование программных комплексов дает возможность ведения регистров с полным и оперативным отслеживанием результатов мониторинга. Особое значение реализация моделей приобрела в период эпидемии COVID-19, позволив не снизить количество пациентов под патронажем.

Перспективной является адаптация программ по ПОАК; эта программа является составной частью модуля “Антикоагуляция” платформы Портавита, а также может стать дополнительным решением в “Warfarin manager” и “Warfarin manager 0.1.0”, что позволит полностью охватить группу пациентов, получающих антикоагулянтную защиту. Реализация мобильных приложений также является современным и эффективным дополнением к системе централизованного и дистанционного мониторинга.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Damen NL, Van den Bemt B, Hersberger KE, on behalf of International Pharmacists for Anticoagulation Care Taskforce (iPACT). Creating an Interprofessional guideline to support patients receiving oral anticoagulation therapy: a Delphi exercise. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2019;41:1012-20. doi:10.1007/s11096-019-00844-0.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
3. Barnes GD, Nallamothu BK, Sales AE, Froehlich JB. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2):182-5. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002366.
4. Barnes GD, Kline-Rogers E, Graves C, et al. Structure and function of anticoagulation clinics in the United States: an AC forum membership survey. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(1):7-11. doi:10.1007/s11239-018-1652-z.