

Оценка типичного портрета пациента с фибрилляцией предсердий в российской популяции по данным медицинских регистров. Систематический обзор

Степина Е. В.¹, Марцевич С. Ю.², Лукьянов М. М.², Навасардян А. Р.¹, Меркушева Л. И.³, Окшина Е. Ю.², Драпкина О. М.²

¹АО "Байер". Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³РГНКЦ, ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), включенных в три крупных международных исследования по оценке эффективности и безопасности терапии прямыми оральными антикоагулянтами, на предмет соответствия этих характеристик "портрету" типичного российского пациента с ФП в клинической практике, установленного на основании данных медицинских регистров в Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. Для решения поставленной цели проведен систематический обзор научных публикаций. Поиск проводился по базам E-library и Google Scholar. Найдены публикации 8 регистров пациентов с ФП, проведенных в РФ с 2012г по 2023гг, где представлены клинико-anamnestические характеристики пациентов. Все включенные в анализ работы соответствуют общепринятым требованиям к медицинским регистрам. Протокол систематического обзора был заранее зафиксирован в электронной базе PROSPERO (CRD42024512425).

Результаты. Российский пациент с ФП — это пациент с большим числом сердечно-сосудистых патологий и высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Согласно проведенному анализу, портрет пациента с ФП в РФ имеет средний возраст ~70 лет, большинство пациентов имеют в диагнозе артериальную гипертонию, хроническую сердечную недостаточность, от одной трети до половины больных имеют диагноз хронической болезни почек, от 20 до 30% пациентов имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда и каждый пятый пациент — сахарный диабет 2 типа.

Заключение. Во всех странах мира, в т.ч. и РФ, на протяжении многих лет медицинские регистры являются одним из основных источников информации о характеристике пациентов с ФП и течения заболевания. Они могут дополнять имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований данными реальной клинической практики. Сопоставление клинико-anamnestических характеристик пациентов в рандомизированных клинических исследованиях прямых оральных антикоагулянтов с характери-

стиками пациентов в регистрах РФ свидетельствует, что пациенты, включенные в исследование ривароксабана ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), в наибольшей степени соответствовали российским пациентам с ФП.

Ключевые слова: медицинский регистр, фибрилляция предсердий, Российская Федерация, клинико-anamnestические характеристики, систематический обзор.

Отношения и деятельность. Степина Е. В. на момент написания публикации являлась региональным медицинским советником компании АО "Байер". Навасардян А. Р. на момент написания публикации являлся руководителем группы региональных медицинских советников компании АО "Байер". Компания АО "Байер" осуществляла только научную поддержку.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Лукиной Ю. В. за предоставление данных по ТЭО по шкале CHADS₂ регистра АНТЕЙ.

Поступила 09/07-2024

Рецензия получена 19/07-2024

Принята к публикации 04/09-2024



Для цитирования: Степина Е. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М., Навасардян А. Р., Меркушева Л. И., Окшина Е. Ю., Драпкина О. М. Оценка типичного портрета пациента с фибрилляцией предсердий в российской популяции по данным медицинских регистров. Систематический обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4109. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4109. EDN MCEYET

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: bk_nar@mail.ru

[Степина Е. В. — к.м.н., региональный медицинский советник, ORCID: 0000-0002-6176-4026, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Навасардян А. Р.* — к.м.н., руководитель группы региональных медицинских советников компании, ORCID: 0000-0002-4022-2981, Меркушева Л. И. — к.м.н., врач-нефролог, гериатр, н.с. лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений, ORCID: 0000-0003-2112-9164, Окшина Е. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7891-3721, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Typical profile of a patient with atrial fibrillation in the Russian population based on medical registries. A systematic review

Stepina E. V.¹, Martsevich S. Yu.², Lukyanov M. M.², Navasardyan A. R.¹, Merkusheva L. I.³, Okshina E. Yu.², Drapkina O. M.²

¹AO Bayer. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Russian Gerontological Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To compare clinical and anamnestic characteristics of patients with atrial fibrillation (AF) included in three large international studies assessing the efficacy and safety of therapy with direct oral anticoagulants, with the profile of a typical Russian patient with AF in clinical practice, established by medical registries in the Russian Federation (RF).

Material and methods. A systematic review of scientific publications was conducted. The search was conducted in the E-library and Google Scholar databases. Publications from 8 registries of patients with AF, conducted in the Russian Federation from 2012 to 2023, were found, which present the clinical and anamnestic characteristics of patients. All studies included in the analysis meet the generally accepted requirements for medical registries. The systematic review protocol was previously recorded in the PROSPERO electronic database (CRD42024512425).

Results. A Russian patient with AF is a patient with a large number of cardiovascular pathologies and a high risk of thromboembolic events. According to the analysis, Russian patient with AF has an average age of ~70 years. Most patients have a diagnosis of hypertension, heart failure, while from one third to half of patients have a diagnosis of chronic kidney disease. From 20 to 30% of patients have a history of myocardial infarction and every fifth patient has type 2 diabetes.

Conclusion. In all countries around the world, including the Russian Federation, for many years, medical registries have been one of the main sources of information on the characteristics of patients with AF and the disease course. They can supplement the available data from randomized clinical trials with real-world data. Comparison of clinical and anamnestic characteristics of patients in randomized clinical trials of direct oral anticoagulants with characteristics of patients in the Russian registries shows that patients included in the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF trial) were most similar to Russian patients with AF.

Keywords: medical registry, atrial fibrillation, Russian Federation, clinical and anamnestic characteristics, systematic review.

Relationships and Activities. E. V. Stepina, at the time of writing, was a regional medical adviser to Bayer JSC. Navasardyan A. R. at the time of writing the publication was the head of the group of regional medical advisers of Bayer JSC. Bayer JSC provided only scientific support.

Acknowledgements. The team of authors expresses gratitude to Yu. V. Lukina for providing data on the feasibility study on the CHADS₂ scale of the ANTEY register.

Stepina E. V. ORCID: 0000-0002-6176-4026, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Navasardyan A. R. ORCID: 0000-0002-4022-2981, Merkusheva L. I. ORCID: 0000-0003-2112-9164, Okshina E. Yu. ORCID: 0000-0001-7891-3721, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

bk_nar@mail.ru

Received: 09/07-2024

Revision Received: 19/07-2024

Accepted: 04/09-2024

For citation: Stepina E. V., Martsevich S. Yu., Lukyanov M. M., Navasardyan A. R., Merkusheva L. I., Okshina E. Yu., Drapkina O. M. Typical profile of a patient with atrial fibrillation in the Russian population based on medical registries. A systematic review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4109. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4109. EDN MCEYET

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ТЭО — тромбозмозгочисленные осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, ПРОФИЛЬ — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, РЕКВАЗА — Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА-ФП — Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий, РЕКВАЗА-ФП — Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области, ARISTOTLE — Arixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHADS₂ — Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), CHADS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category, GLORIA AF — крупная международная проспективная наблюдательная программа, представляющая собой регистр пациентов с впервые диагностированной ФП, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) вносит существенный вклад в увеличение заболеваемости и смертности, что оказывает негативное влияние как на пациентов и общественное здоровье, так и на экономику здравоохранения [1]. Применение прямых оральные антикоагулянты (ПОАК) является важным компонентом профилактики инсульта и значительно снижает частоту его возникновения, а также риска смерти у пациентов с ФП [1]. ПОАК (дабигатран, ривароксабан, аписабан и эдоксабан) имеют ряд преимуществ по сравнению с варфарином, что было продемонстрировано в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [2-5].

РКИ имеют достаточно строгие критерии включения и исключения, что приводит к формирова-

нию определенной когорты пациентов, изучаемой в РКИ, которая может отличаться от больных в ежедневной практике врача. С точки зрения доказательной медицины результаты, полученные в РКИ, могут быть экстраполированы в первую очередь на тех пациентов, которые участвовали в данном исследовании. Чтобы оценить соответствие изученных в РКИ пациентов с пациентами из реальной клинической практики лучше всего воспользоваться данными медицинских регистров [6]. Медицинский регистр является наиболее эффективным способом изучения "портрета" пациента в клинической практике, в т.ч. пациентов с ФП. Еще в 2015г была проведена работа, где пациенты, включенные в 3 крупных РКИ по изучению ПОАК (на тот момент эдоксабан не был зарегистрирован, на текущий момент препа-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) является важным компонентом профилактики инсульта и снижает риск смерти, что было продемонстрировано в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). С точки зрения доказательной медицины результаты, полученные в РКИ, могут быть экстраполированы в первую очередь на тех пациентов, которые участвовали в данном исследовании.
- В 2015г была проведена работа, где "портрет" пациента с ФП в отечественных исследованиях сравнили с пациентами трех крупных РКИ ПОАК. Выявлено, что российский больной с ФП имеет большое количество сопутствующих патологий и более тяжелое течение ФП, чем пациенты, участвовавшие в вышеуказанных международных исследованиях.

Что добавляют результаты исследования?

- Данная работа является первым систематическим обзором, включившим в себя только регистры пациентов с ФП, что позволяет оценить "портрет" больного с данной нозологией в практике врача в РФ. Обоснованием проведения является появление новых данных российских регистров больных с ФП. В отличие от предыдущей работы 2015г объем данных увеличился в 2,6 раза.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with atrial fibrillation (AF) is an important component of stroke prevention and reduces the death risk, which has been demonstrated in randomized clinical trials (RCTs). From the point of view of evidence-based medicine, the results obtained in RCTs can be extrapolated primarily to those patients who participated in this study.
- In 2015, a study was conducted where the profile of an AF patient in Russian studies was compared with patients in three large RCTs of DOACs. It was found that a Russian patient with AF has a large number of concomitant pathologies and a more severe course of AF than patients who participated in the above-mentioned international studies.

What might this study add?

- This paper is the first systematic review that included only registries of patients with AF, which makes it possible to assess the profile of an AF patient in the Russian practice. The rationale of this work is the emergence of new data from Russian registries of AF patients. Unlike the previous work of 2015, the volume of data has increased by 2,6 times.

рат зарегистрирован, но отсутствует на российском рынке) сравнивались с пациентами отечественных регистров ФП [6]. Было выявлено, что российский больной с ФП имеет большое количество сопутствующих патологий и более тяжелое течение ФП, чем пациенты, участвовавшие в вышеуказанных международных исследованиях [6]. Однако за последующие годы появились новые данные российских регистров ФП, в т.ч. в других регионах Российской Федерации (РФ). Кроме того, ограничением вышеуказанной публикации было использование данных нескольких регистров, в которые были включены не все пациенты с ФП, а только имевшие сочетание с другой сердечной патологией (перенесенные инфаркт миокарда, мозговой инсульт), которые более корректно исключить из анализа.

Целью настоящего обзора было провести сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик пациентов с ФП, включенных в 3 крупных международных исследования по оценке эффективности и безопасности терапии ПОАК, на предмет соответствия этих характеристик "портрету" типичного российского пациента с ФП в кли-

нической практике, установленному на основании данных медицинских регистров в РФ.

Материал и методы

В связи с тем, что в настоящее время в РФ крупных когортных исследований, изучающих пациентов с ФП в клинической практике, не проводится, выполнен анализ отечественных регистров пациентов с данным нарушением ритма сердца. В базах данных E-library и Google Scholar был проведен поиск статей по следующим ключевым словам: "регистр" (registry), "фибрилляция предсердий" (atrial fibrillation), "ФП" (AF), "Российская Федерация" (Russian Federation), "клинико-anamnestические характеристики" (clinical and anamnestic characteristics). Период поиска был определен датой публикации: 2012–2023гг включительно. Из найденных 224 публикаций, в данный систематический обзор было включено 8 регистров пациентов с ФП, которые соответствовали следующим критериям:

- отвечали основным требованиям организации медицинского регистра [7, 8];
- включали пациентов со всеми формами ФП;
- опубликована полнотекстовая статья в рецензируемом журнале, включённом в перечень Высшей аттестационной комиссии и в ядро Российского индекса научного цитирования;

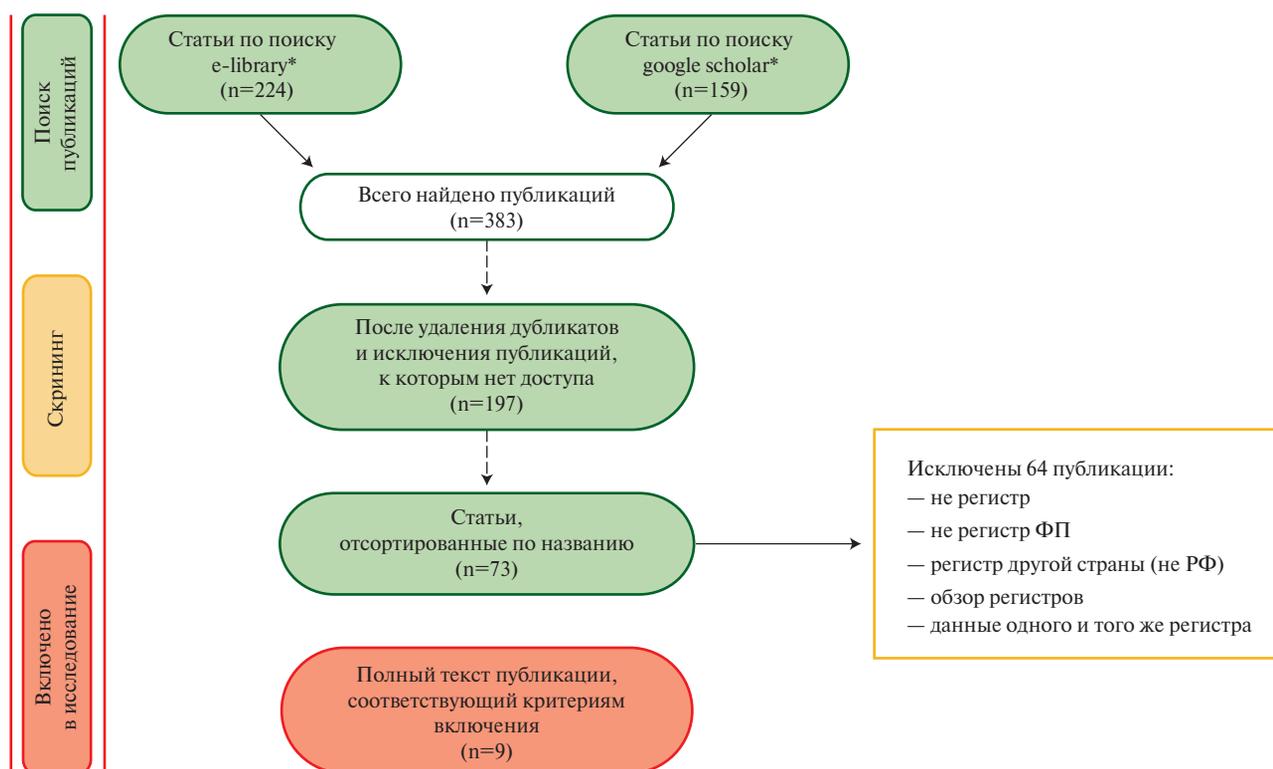


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: * — поиск проводили по ключевым словам — регистр, фибрилляция предсердий (ФП), Российская Федерация (РФ), клинико-анамнестические характеристики, дата публикации 2012-2023гг.

— в публикации представлены клинико-анамнестические характеристики, включенных в регистр пациентов.

В соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) протокол исследования был зарегистрирован в регистре PROSPERO (CRD42024512425) [9]. Диаграмма поиска литературы представлена на рисунке 1.

Согласно диаграмме, ряд публикаций был исключен из данного систематического обзора, поскольку в них анализировались пациенты с ФП только в рамках регистров острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других отдельных вариантов сердечно-сосудистой патологии. В систематический обзор были включены 8 российских регистров пациентов с ФП, из них 4 амбулаторных — РЕКВАЗА (Регистр КардиоВАСкулярных Заболеваний), РЕКВАЗА-ФП (Регистр КардиоВАСкулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий) Ярославль, исследование АНТЕЙ (Оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий) в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ (Регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра), РЕКУР-ФП (Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области), и 4 госпитальных — РЕКВАЗА-ФП Москва, РЕКВАЗА-ФП Тула, РЕКВАЗА-ФП Курск, регистр ФП г. Красноярск [10-17].

Критериям поиска не соответствовал и регистр GLORIA AF (крупная международная проспективная наблюдательная программа, представляющая собой регистр пациентов с впервые диагностированной ФП) [18]. В связи с тем, что целью настоящего систематического обзора

являлась оценка клинико-анамнестических характеристик пациентов с ФП, куда должны входить все пациенты с ФП со всеми имеющимися формами (впервые выявленная ФП, пароксизмальная, персистирующая и постоянная), данные регистра GLORIA AF не были учтены, т.к. в него включались только пациенты с впервые выявленной ФП. Данный факт был принят во внимание, поскольку, как правило, это более молодые и менее коморбидные пациенты.

Среди включенных в анализ регистров, особое внимание заслуживают регистры РЕКВАЗА, созданные в 5 городах (центрах соответствующих регионов России). Самый крупный из всех регистров — РЕКВАЗА-ФП Тула, включающий пациентов с ФП, госпитализированных во все отделения областной больницы. Исследование АНТЕЙ проведено на базе регистра ПРОФИЛЬ и включало только пациентов с ФП. Регистр ПРОФИЛЬ является одноцентровым и включает амбулаторных пациентов, которые посещают специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра в Москве [19].

У авторов регистров отдельно были запрошены данные оценки риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHADS₂ (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball)), т.к. в современных отечественных регистрах ФП риск развития ТЭО оценивался по шкале CHADS₂DS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), которая ещё не применялась на момент проведения вышеуказанных исследований ПОАК [20]. Авторы регистров РЕКВАЗА представили суммарный показатель CHADS₂ на основа-

Таблица 1

Описание российских регистров пациентов с ФП

| Название регистра/авторы | Период включения пациентов | Город | Количество пациентов | Характеристика | Место проведения |
|---|--|------------|----------------------|--|---|
| 1 РЕКВАЗА, Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю. и соавт. | март-май 2012г, сентябрь-ноябрь 2012г и январь-февраль 2013г | Рязань | 530 | амбулаторный | 3 поликлиники, г. Рязань |
| 2 РЕКВАЗА-ФП Ярославль, Якусевич В. В., Марцевич С. Ю., Лукьянов М. М. и соавт. | 01 января-31 декабря 2013г | Ярославль | 404 | амбулаторный | 2 поликлиники, г. Ярославль |
| 3 АНТЕЙ, Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и соавт. | январь 2014г-август 2015г | Москва | 201 | исследование в рамках амбулаторного регистра ССЗ ПРОФИЛЬ | Кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра |
| 4 РЕКУР-ФП, Польшакова И. Л., Поветкин С. В. | сентябрь 2015г-август 2016г | Курск | 896 | амбулаторный | 7 поликлиник, г. Курск |
| 5 РЕКВАЗА-ФП Москва, Лукьянов М. М., Драпкина О. М. и соавт. | апрель 2013г-март 2014г | Москва | 509 | госпитальный | Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации |
| 6 РЕКВАЗА-ФП Тула, Валиахметов М. Н., Гомова Т. А., Лукьянов М. М. и соавт. | 2013г | Тула | 1225 | госпитальный, пациенты с диагнозом ФП в истории болезни | Тульская областная клиническая больница, различные отделения |
| 7 РЕКВАЗА-ФП Курск, Михин В. П., Масленникова Ю. В. и соавт. | июнь 2013г-май 2014г | Курск | 502 | госпитальный | Курская городская клиническая больница скорой помощи, отделения: кардиологии, неотложной кардиологии, терапии, эндокринологии, неврологии |
| 8 Регистр ФП Красноярск, Тучков А. А., Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А. | 2015-2017гг | Красноярск | 562 | госпитальный | Кардиологическое отделение клиники Института медицинских проблем Севера |

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, РЕКВАЗА — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА-ФП — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий, РЕКУР-ФП — Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области, ПРОФИЛЬ — регистр специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра.

нии первичных данных всех включенных в эти регистры пациентов.

В связи с тем, что данная публикация является обновлением работы от 2015г, план оценки клинико-anamнестических характеристик был взят из предшествующей публикации, как и перечень исследований ПОАК — ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) (ривароксабан), RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) (дабигатран), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (апиксабан) [2-4].

Разнородность отобранных для анализа работ не позволила провести сравнительную количественную статистическую оценку с определением значимости различий, поэтому результаты оценивались качественно. В проведении метаанализа (статистического объединения полученных данных) целесообразности не было.

В соответствии с целью работы в настоящем систематическом обзоре не анализировались данные эпидемиологических исследований, поскольку в них была представлена характеристика лиц с ФП в популяции, включая не обратившихся за медицинской помощью, а в настоящей работе сопоставляются характеристики только тех пациентов, которые за медицинской помощью обратились.

Результаты

Характеристики данных регистров, которые были включены в настоящую работу, представлены в таблице 1.

Пациенты, включенные в РКИ ПОАК, довольно близки по своим клинико-anamнестическим характеристикам (таблица 2). Тем не менее, из 3-х РКИ с использованием ПОАК при ФП, в ROCKET AF, участвовало наибольшее количество лиц

Таблица 2

Сравнение клинико-anamnestических характеристик пациентов, включенных в российские регистры ФП и данных РКИ

| Показатель | Российские регистры ФП | | | | | | | | РКИ ПОАК | | | |
|--|------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|----------|-----------|---------------|------------|
| | Амбулаторные регистры | | | | Госпитальные регистры | | | | RE-LY | ROCKET AF | ARISTOTLE | |
| | РЕКВАЗА Рязань | РЕКВАЗА-ФП Ярославль | АНТЕЙ Москва | РЕКУР-ФП Курск | РЕКВАЗА-ФП Москва | РЕКВАЗА-ФП Тула | РЕКВАЗА-ФП Курск | Регистр ФП Красноярск | | | | |
| Количество пациентов, n | 530 | 404 | 201 | 896 | 509 | 1225 | 502 | 562 | Д 110 мг | Д 150 мг | P | A |
| Демографические данные пациентов | | | | | | | | | | | | |
| Средний возраст, годы | 72,3±10,1 | 73,9±11,1 | 71,1±8,7 | 69 (62-77) | 69,44±11,9 | 69,6±9,9 | 70,9±10,3 | 69 (62-76) | 71±9 | 72±9 | 73 (65;78) | 70 (63;76) |
| Мужчины, % | 33 | 36,7 | 58,7 | 48,6 | 46,4 | 47,8 | 45,8 | 44,8 | 64 | 63 | 60 | 64 |
| Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, % | | | | | | | | | | | | |
| МИ/ТИА в анамнезе | 14,9 | 21,5 | 15,9 | 12,3 | 16,9 | 23,8 | 28,7 | 19,4 | 20 | 20 | 54,9 | 25 |
| ПИКС | 20,2 | 20,3 | 28,9 | 22,7 | 21,2 | 21,1 | 30,3 | н.д. | 17 | 17 | 17 | 15 |
| Сопутствующие заболевания, % | | | | | | | | | | | | |
| АГ | 98,3 | 96,3 | 94,5 | 91 | 86,2 | 87,5 | 89,4 | 96,9 | 79 | 79 | 90 | 87 |
| ХСН | 96,8 | 91,8 | 49,3 | 97,7 | 43,4 | 81,4 | 98,2 | 49,1 | 32 | 32 | 63 | 36 |
| СД 2 типа | 21,1 | 17,1 | 29,9 | 20,2 | 16,1 | 19,3 | 25,3 | 20,5 | 23 | 23 | 40 | 25 |
| ХБП | 47 | 18,8 | 25,4 | 48,8 | 30,8 | 13,5 | 18,3 | н.д. | 20% | 20,7 | 15 | |
| Риск ТЭО | | | | | | | | | | | | |
| CHADS ₂ | 2,98±1,07 | 3,06±1,1 | 2,0 (1;3) | н.д. | 2,19±1,27 | 2,71±1,18 | 3,14±1,25 | н.д. | 2,1±1,1 | 2,2±1,2 | 3,0 (3,5)±0,9 | 2,1±1,1 |

Примечание: А — апиксабан, АГ — артериальная гипертензия, Д — дабигатран, МИ — мозговой инсульт, н.д. — нет данных, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, Р — ривароксабан, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбозмобилические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АНТЕЙ — оценка приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра, РЕКВАЗА — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА-ФП — Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний — Фибрилляция Предсердий, РЕКУР-ФП — Регистр пациентов с фибрилляцией предсердий в Курской области, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHADS₂ — Co ngestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

>75 лет — 43% (для сравнения — 40% в исследовании RE-LY с дабигатраном и 31% в исследовании ARISTOTLE с апиксабаном). Распространенность ХСН в исследованиях ROCKET-AF, RE-LY и ARISTOTLE составляла 63, 32 и 36%; сахарного диабета (СД) 2 типа — 40, 23 и 25%; перенесенного инсульта 54,9, 20 и 25%, соответственно, и, следовательно, средний балл по шкале CHADS₂ был выше в исследовании с ривароксабаном. Медиана составила 3,0 балла, среднее значение — 3,5±0,9, соответственно [2-4].

В настоящее время нет данных о том, что в исследования RE-LY и ARISTOTLE специально включали пациентов с СД 1 типа как отдельную когорту. Большинство исследований по применению

антикоагулянтов при ФП, как правило, объединяют СД в целом, не различая больных с 1 и 2 типом. В исследование ROCKET-AF включали СД обоих типов. Тем не менее, допускаем, что пациентов с СД 1 типа было мало и их количество не внесло значимого результата в структуру пациентов с СД.

Все исследования включали пациентов с хронической болезнью почек (ХБП): в ROCKET AF — 20,7%, в RE-LY — 20% и ARISTOTLE — 15% (таблица 3). Несмотря на то, что показатели схожи между тремя ПОАК, изученность у пациентов с ХБП в исследовательских программах различна. Обращает на себя внимание большая изученность эффективности и безопасности редуцированной дозы ривароксабана в специально заранее запланирован-

Таблица 3

Изученность редуцированной дозы ПОАК в регистрационных РКИ у пациентов с ХБП

| | ROCKET AF Ривароксабан | ARISTOTLE Апиксабан | RE-LY Дабигатран |
|--|---------------------------|------------------------|---------------------|
| Выделение препарата через почки | 35% | 25% | 80% |
| Изучение сниженной дозы в отдельной группе согласно протоколу | Да | Да | Нет |
| Количество включенных пациентов, у которых изучалась сниженная доза, n | 1474 | 428 | 6015 |
| Доля пациентов с нарушением функции почек, % | 21 | 15 | 20 |
| Доля пациентов с нарушением функции почек, получавших сниженную дозу прямого ПОАК, % | 21 | 1,6 | 11 |

Примечание: ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ХБП — хроническая болезнь почек, ROCKET AF — The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, RE-LY — The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy.

ном субанализе (n=1474) у пациентов с клиренсом креатинина по формуле Кокрофта-Голта <50 мл/мин/1,73 м² в исследовании ROCKET AF.

В исследовании ARISTOTLE доля пациентов с ХБП составила 15%, тем не менее редуцированную дозу апиксабана получали <5% пациентов. Для снижения дозы апиксабана необходимо соблюдение 2-х из 3-х критериев: возраст >80 лет, вес <60 кг и уровень креатинина >133 мкмоль/л¹. Большинство пациентов, получавших в исследовании редуцированную дозу препарата, были в возрасте ≥80 лет (4,3%), соответствовали критериями низкой дозы по возрасту и весу (2,7%), и немногие имели все 3 критерия (0,1%). Только 1,5% (n=149) получали сниженную дозу по причине повышения уровня креатинина >133 мкмоль/л.

В исследовании RE-LY пациенты были рандомизированы в группы получавших 150 мг 2 раза/день и 110 мг 2 раза/день и варфарина, без учёта критериев снижения дозы [2]. Ни одно регистрационное исследование ПОАК не включало пациентов с клиренсом креатинина по формуле Кокрофта-Голта <30 мл/мин/1,73 м² (<25 мл/мин/1,73 м² для апиксабана).

В рамках текущей работы был проведен дополнительный анализ первичных данных всех включенных исследований регистров РЕКВАЗА. Всего вошло 3169 пациентов (1365 (43,1%) мужчин), средний возраст составил 70,9±10,7 лет, Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 4,3±1,7 баллов, средний балл по шкале CHADS₂ — 2,8±1,2 балла.

При сравнении 3-х международных исследований ПОАК, популяция пациентов в исследовании ROCKET-AF отличалась большей коморбидностью и более пожилым возрастом. Клинико-анамнестические данные пациентов, включенных в отечественные регистры ФП и РКИ ПОАК представлены в таблице 2.

Обсуждение

Для практикующих врачей важным является оценка "портрета" пациентов с тем или иным заболеванием. В клинической практике к врачу могут обращаться разные больные, тем не менее, оценка "усредненного" пациента позволяет понять основные тренды заболевания, сопутствующую терапию, клинико-анамнестические характеристики.

Медицинский регистр в отличие от других возможных инструментов (фокус-группы, эпидемиологические исследования и т.д.) позволяет оценить больного именно на момент обращения к врачу. В рамках фокус-групп врачи могут давать социально-ожидаемые результаты [21], а эпидемиологические исследования могут дать "портрет" пациентов с заболеванием на конкретной территории. Иными словами, в медицинских регистрах есть факт обращения за медицинской помощью. Этот факт включает и причины, по которым пациент обратился к врачу, и маршрутизацию пациентов, и другие аспекты регионализации.

Во всех странах мира, в т.ч. РФ, на протяжении многих лет медицинские регистры являются одним из основных источников информации о характеристиках пациентов с ФП и течении заболевания. Регистры могут дополнять имеющиеся данные РКИ сведениями из реальной клинической практики. Учитывая тот факт, что ряд пациентов в РКИ не включаются (не соответствуют критериям включения и/или невключения), оценка профиля эффективности и безопасности лекарственной терапии у них является большой проблемой. Медицинский регистр может выступать одним из немногих инструментов такой оценки.

Тем не менее, на сегодняшний день в РФ не существует крупного регистра ФП, организованного по единому протоколу. Следует отметить регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП, которые включают 2 амбулаторных и 3 госпитальных регистра, насчитывают 3169 пациентов с ФП, и содержат наиболее полный объем данных о пациентах с ФП в российской клинической практике.

¹ Summary of product characteristics of ELIQUIS® from 02.08. (In Russ.) Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 02.08.2022.

В настоящем систематическом обзоре, в отличие от публикации авторов от 2015г, была проанализирована существенно большая когорта пациентов с ФП (4829 человек vs 1885, т.е. в 2,6 раза больше), при этом число регионов РФ, представленных регистрами возросло с 4 до 6, а число регистров — с 6 до 8. Кроме того, были исключены из анализа регистры, в которые включалась лишь пациенты с ФП в сочетании с другой сердечно-сосудистой патологией (перенесенные инфаркт миокарда, мозговой инсульт), только с впервые возникшими формами данного нарушения ритма сердца.

В текущей работе показана высокая частота кардиальной коморбидности у российских пациентов с ФП, особенно в амбулаторных регистрах. Чаще всего встречается артериальная гипертензия, её доля составляет >90%, что сопоставимо с РКИ ПОАК. Сочетание ФП и ХСН по данным отечественных регистров колеблется от 43 до 98%, что значительно выше, чем в РКИ RE-LY и ARISTOTLE. Известно, что наличие ХСН может повышать риск развития желудочно-кишечных кровотечений, поскольку приводит к нарушению микроциркуляции, гипоксии, а также к атрофическим изменениям слизистой желудка [22-24].

Самый высокий средний балл по шкале CHADS₂, и, следовательно, риск ТЭО имелся у пациентов в исследовании ROCKET AF, что сопоставимо с данными большинства отечественных регистров ФП.

Таким образом, российский пациент с ФП — это пациент с большим числом сердечно-сосудистых заболеваний, высоким риском ТЭО, причем у каждого пятого пациента имеется СД 2 типа, а от одной трети до половины больных имеют диагноз ХБП.

Результаты настоящего систематического обзора в целом подтверждают заключения работы от 2015г, но значимость исследования и обоснованность выше, поскольку данные получены на большем материале и при более тщательном отборе

регистров для включения в обобщающий и сравнительный анализ.

Ограничения исследования. Остается вероятность, что не все данные были опубликованы и вошли в настоящее исследование. При проведении систематического обзора всегда есть вероятность публикационного смещения (publication bias), когда по тем или иным причинам авторы не публикуют своё исследование.

Заключение

Согласно проведенному сравнительному анализу отечественных регистров, созданных в 6 регионах РФ, для типичного российского пациента с ФП характерны пожилой возраст, высокий риск ТЭО и уровень коморбидности. Учитывая наличие большого числа факторов риска неблагоприятного исхода у российских пациентов с ФП, для антикоагулянтной терапии следует выбирать ПОАК, профиль эффективности и безопасности которого доказан у схожей когорты пациентов в РКИ. Среди рандомизированных исследований ПОАК, представленному описанию в наибольшей степени соответствует когорта пациентов с ФП, изученная в исследовании ривароксабана ROCKET AF. Данный факт позволяет прогнозировать, что профиль эффективности и безопасности ривароксабана, который был продемонстрирован в РКИ, будет сохраняться и у типичных российских пациентов с ФП.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность Лукиной Ю. В. за предоставление данных по ТЭО по шкале CHADS₂ регистра АНТЕЙ.

Отношения и деятельность. Степина Е. В. на момент написания публикации являлась региональным медицинским советником компании АО "Байер". Навасардян А. Р. на момент написания публикации являлся руководителем группы региональных медицинских советников компании АО "Байер". Компания АО "Байер" осуществляла только научную поддержку.

Литература/References

- Joglar JA., Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;149(1):e1-e156. doi:10.1161/CIR.0000000000001193.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
- Martsevich SYu, Navasardian AR, Zakharova NA, et al. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to russian population? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(5):48-52. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Захарова Н. А. и др. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на

- российских больных? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-48-52.
7. Schastlivtsev IV, Navasardyan AR, Lobastov KV. Registers, Their Place in Scientific Hierarchy and Clinical Significance on the Example of the RIETE Register. *Flebologiya*. 2022;16(3):227-37. (In Russ.) Счастливцев И. В., Навасардян А. Р., Лобастов К. В. Регистры, их место в иерархии исследований и значение для клинициста на примере регистра RIETE. *Флебология*. 2022; 16(3):227-37. doi:10.17116/flebo202216031227.
 8. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Guidelines "Medical registries. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation": a brief review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3615. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Краткий обзор методических рекомендаций "Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6): 3615. doi:10.15829/1728-8800-2023-3615.
 9. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Lobastov KV, et al. Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):382-97. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Лобастов К. В. и др. Систематический обзор и мета-анализ: критический взгляд на методологию проведения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4): 382-97. doi:10.20996/1819-6446-2023-2923.
 10. Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
 11. Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VVI, et al. An outpatient with atrial fibrillation: key features. The first data of REKVAZA FP — Yaroslavl register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):149-52. (In Russ.) Якусевич В. В., Позднякова Е. М., Якусевич В. В. и др. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. первые данные регистра РЕКВАЗА ФП — Ярославль. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(2): 149-52. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152.
 12. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):864-72. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
 13. Polshakova IL, Povetkin SV Clinical characteristics and analysis of pharmacotherapy of patients with atrial fibrillation and coronary artery disease in outpatient practice according to the data of the study of recurrent AF. *Therapy*. 2021;7(2):50-5. (In Russ.) Польшакова И. Л., Поветкин С. В. Клиническая характеристика и анализ фармакотерапии пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным исследования РЕКУР-ФП. *Терапия*. 2021;7(2):50-5. doi:10.18565/therapy.2021.2.50-55.
 14. Loukianov MM, Martsevich SYu, Drapkina OM, et al. The Therapy with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient and Hospital Settings (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4): 538-45. (In Russ.) Лукьянов М. М., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4): 538-45. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-538-545.
 15. Valiakhmetov MN, Gomova TA, Loukianov MM, et al. Patients with atrial fibrillation in multidisciplinary hospital: structure of hospitalization, concomitant cardiovascular diseases and drug treatment (data of RECVASA AF-Tula registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):495-505. (In Russ.) Валиахметов М. Н., Гомова Т. А., Лукьянов М. М. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):495-505. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-495-505.
 16. Mikhin VP, Maslennikova YuV, Loukianov MM, et al. Structure of mortality and evaluation of death risk in patients with combination of atrial fibrillation and coronary heart disease (RECVASA AF-Kursk registry data). *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2017;(4):35-41. (In Russ.) Михин В. П., Масленникова Ю. В., Лукьянов М. М. и др. Структура смертности и оценка риска смерти у больных с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск). *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2017;(4):35-41. doi:10.21626/vestnik/2017-4/07.
 17. Tuchkov AA, Gogolashvili NG, Yaskevich RA. Assessment of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation for 2015-2017 According to the Registry of the Clinic of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk City. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):43-8. (In Russ.) Тучков А. А., Гоголашвили Н. Г., Яскевич Р. А. Оценка динамики анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1): 43-8. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-43-48.
 18. Shlyakhto EV, Ezhov AV, Zenin SA, et al. Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. data from the global registry GLORIA AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):21-7. (In Russ.) Шляхто Е. В., Ежов А. В., Зенин С. А. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в российской федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9):21-7.
 19. Martsevich SYu, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):35-9. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13(2):35-9. doi:10.15829/1728-8800-2014-2-35-39.

20. Sulimov VA, Golicyn SP, Panchenko EP, et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RSC, RSSA and ACS. Russian Journal of Cardiology. 2013;18(4 S3):1-100. (In Russ.) Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013; 18(4 S3):1-100. EDN: SXRTGB
21. Lobastov KV, Navasardyan AR, Schastlivtsev IV. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(3):376-85. (In Russ.) Лобастов К. В., Навасардян А. Р., Счастливцев И. В. Вторичная профилактика венозных тромбозмболических осложнений в реальной клинической практике, по данным анкетирования врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):376-85. doi: 10.20996/1819-6446-2021-06-01.
22. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Am Heart J. 2005; 149(4):650-6. doi:10.1016/j.ahj.2004.11.015.
23. Schrutka L, Seirer B, Duca F, et al. Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Are at Risk of Gastrointestinal Bleeding. J Clin Med. 2019;8(8):1240. doi:10.3390/jcm8081240.
24. Matsiras D, Bezati S, Ventoulis I, et al. Gut Failure: A Review of the Pathophysiology and Therapeutic Potentials in the Gut-Heart Axis. J Clin Med. 2023;12(7):2567. doi:10.3390/jcm12072567.