

Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных?

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Захарова Н. А., Лукьянов М. М.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Сравнить насколько больные с фибрилляцией предсердий (ФП), включенные в три крупные, рандомизированные, клинические исследования (РКИ), в которых изучались новые оральные антикоагулянты (НОАК), соответствуют российским больным с ФП.

Материал и методы. Были выявлены опубликованные результаты российских регистров, в которых приводилась клинико-анамнестическая характеристика пациентов со всеми формами ФП. Поиск проводился с помощью оглавления журналов и справочника Российских эпидемиологических исследований в кардиологии. Были отобраны 6 работ, соответствующие требованиям современного регистра.

Результаты. Больные, включенные в РКИ, различаются между собой по тяжести заболевания. Пациенты в исследованиях RELY-AF и ARISTOTLE были довольно схожи, однако исследование ROCKET-AF явно выделялось тяжестью заболеваний включенных в него пациентов. Из 6 отобранных российских регистров, были два амбулаторных регистра (РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль), два регистра специализированных отделений (ПРОФИЛЬ и регистр на базе ПМГМУ), а также регистры острого инфаркта миокарда (ЛИС-1) и мозгового инсульта (ЛИС-2). Больные с наиболее тяжелым течением заболевания были включены в амбулаторные реги-

стры РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль. Эти пациенты, больше всего похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF. Хотя по ряду показателей, отражающих тяжесть течения болезни, превосходят пациентов, включенных в исследование ROCKET-AF. Больные, включенные в регистр ПМГМУ и ПРОФИЛЬ, более соответствуют больным, включенным в исследование RELY-AF и ARISTOTLE.

Заключение. В настоящее время в РФ отсутствуют крупные регистры ФП. В целом, российский “портрет” больного с ФП характеризуется более тяжелым течением болезни, чем больные, включенные в РКИ: ROCKET-AF, RELY-AF и ARISTOTLE, что диктует необходимость осторожного перенесения данных трех вышеуказанных РКИ на российскую популяцию больных с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, регистр, новые оральные антикоагулянты, клинико-анамнестическая характеристика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(5): 48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-48-52>

Поступила 20/08-2015

Принята к публикации 03/09-2015

New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to Russian population?

Martsevich S. Yu., Navasardian A. R., Zakharova N. A., Lukianov M. M.

FSBI “State Scientific-Research Center of the Preventive Medicine” of the Healthcare Ministry. Moscow, Russia

Aim. To compare, in what extent are the patients with atrial fibrillation (AF), included into three large randomized clinical trials (RCT) of the new oral anticoagulants (NOAC), comparable with Russian patients with AF.

Material and methods. We revealed the results of the published Russian registries showing clinical and anamnestic data on the patients with all types of AF. The research done with the contents of journals and the list of Russian epidemiological studies in cardiology. Totally 6 papers selected that match with the requirements of contemporary registry.

Results. Patients included into RCT, differ by the severity of the disease. In RELY-AF and ARISTOTLE study patients were quite similar, however ROCKET-AF was significantly different by the severity of included patients diseases. Of 6 selected Russian registries, two were outpatients (RECVAZA-Ryazan and RECVAZA-Yaroslavl), two registries of specialized units (PROFIL and the registry based on the FMSVU), and acute myocardial infarction (LIS-1) and stroke (LIS-2) registries. These patients

are the most similar with those included into ROCKET-AF. However, by the range of parameters that characterize the severity of pathology, they even worse comparing to those with ROCKET-AF. The patients included into FMSVU registry and PROFIL are more relevant to those included into RELY-AF and ARISTOTLE.

Conclusion. Currently there are no large registries of AF in Russian Federation. In general, the Russian “portrait” of AF-patient has worse course of the disease, which those included to RCT: ROCKET-AF, RELY-AF and ARISTOTLE, that makes it very important to implement the data obtained in these three large-scale RCT in Russian population with care.

Key words: atrial fibrillation, registry, new oral anticoagulants, clinical anamnestic characteristics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(5): 48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-5-48-52>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (926) 558-38-81

e-mail: bk_nar@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Навасардян А. Р.* — аспирант отдела, Захарова Н. А. — ординатор 2-го года обучения, Лукьянов М. М. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

НОАК — новые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбозоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ГНИЦПМ — Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, ЛИС-1 — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда, ЛИС-2 — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт, ПМГМУ — Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, ПРОФИЛЬ — регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ, РЕКВАЗА — амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВаскулярных Заболеваний, ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation, CHA₂DS₂-Vasc — C—Congestive heart failure/LV dysfunction, H — Hypertension, A — Age ≥75, D — Diabetes mellitus, S — Stroke/TIA/TE, V — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), A — Age 65-74 y., S — Sex category (female gender) — шкала оценки риска тромбозоэмболических осложнений, CHADS₂ — C — Congestive heart failure, H — Hypertension, A — Age 75 y., D — Diabetes, S — prior Stroke/transient ischemic attack, RE-LY — Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran, ROCKET-AF — Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation.

Появление на фармацевтическом рынке новых оральные антикоагулянтов (НОАК), используемых для профилактики тромбозоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), стало значительным событием в клинической медицине. Основные принципы назначения этих препаратов, изложенные в современных клинических рекомендациях, базируются исключительно на результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в каждом из которых конкретный НОАК сравнивался с варфарином [1-3].

С позиций доказательной медицины результаты каждого конкретного РКИ применимы исключительно к тем больным, которые участвовали в этих исследованиях [4]. Известно и то, что в РКИ обычно включают “рафинированных” больных, отвечающих достаточно строгим критериям включения, в связи с чем у клиницистов возникает понятный вопрос, насколько “портрет” больного в РКИ, соответствует “портрету” реального больного с такой же патологией, с которым постоянно приходится сталкиваться на практике, и, соответственно, насколько выводы, сделанные по результатам РКИ, могут быть перенесены на всю категорию таких больных.

Для ответа на вопрос, насколько типичны больные, включенные в те или иные РКИ, для всей популяции таких больных, очевидно, лучше всего воспользоваться данными соответствующих медицинских регистров, которые, как известно, позволяют получить достаточно полную характеристику больного с конкретной патологией, в частности, больного с ФП.

Целью работы было сравнить, насколько больные с ФП, включенные в три крупных РКИ по изучению НОАК — RELY-AF (Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran), ROCKET-AF (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), соответствуют российским больным с ФП, и, соответственно, существует ли полная уверенность в том, что результаты, полученные при применении НОАК в этих трех РКИ, будут воспроизводиться у больных с ФП в России.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи сделана попытка использовать основные российские регистры, в которых можно получить информацию о клинической характеристике больных с ФП.

Критерии включения российских исследований, изучающих ФП, в представленную работу были:

- исследование должно отвечать основным требованиям организации регистров [5];

- должно включать больных со всеми формами ФП (т.к. НОАК показаны всем пациентам с ФП неклапанной этиологии);

- исследование должно быть опубликовано в рецензируемых журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии;

- в опубликованных данных должна быть подробно изложена клинико-anamnestическая характеристика включенных пациентов (таблица 1).

Поскольку большинство российских журналов не входят в международные поисковые системы, а собственной полноценной поисковой системы в РФ, к сожалению, нет, авторы были вынуждены пользоваться оглавлением медицинских журналов и справочником российских клинических и эпидемиологических исследований в кардиологии, изданными Всероссийским научным обществом кардиологов (Российским кардиологическим обществом) [6].

В результате поиска были отобраны 6 работ (регистров), соответствовавших заданным критериям включения (таблица 1). Вместе с тем, ряд работ не были включены в настоящее исследование. Это связано с тем, что в части исследований либо отсутствует клинико-anamnestическая характеристика пациентов, оценивающая частоту назначения оральные антикоагулянтов [7, 8], либо клинико-anamnestическая характеристика представлена только по отдельным формам ФП [9, 10]. По данным ретроспективного одномоментного описательного исследования, проводимого на базе кардиологического отделения многопрофильного стационара г. Волгограда, подробно описана клинико-anamnestическая характеристика только пациентов с постоянной формой ФП. Учитывая отсутствие пациентов с другими формами ФП, данное исследование также не было включено в настоящий анализ.

В настоящее время РФ участвует в ряде крупных, международных регистров ФП [11-14]. Однако в публикациях по данным исследованиям невозможно вычлнить результаты, касающиеся России.

Таким образом, в анализ были включены два регистра ФП, а также более крупные регистры других заболеваний, в которых была возможность вычлнить пациентов с ФП и оценить их клинико-anamnestическую характеристику [15-20].

В связи с разнородностью представленных данных в изучаемых работах статистическая обработка и количе-

Таблица 1

Сравнение клинико-анамнестических характеристик пациентов с ФП по данным РКИ и некоторых российских регистров

Включенные в РКИ	Включенные в российские регистры												
	RE-LY — AF (дабигатран vs варфарин) [18]			ROCKET-AF (ривароксабан vs варфарин) [23]		ARISTOTLE (апиксабан vs варфарин) [19]		Регистр ЛИС-1* [8]	Регистр ЛИС-2** [9]	РЕКВАЗА*** (Рязань) (Ярославль) [16]		Регистр ПМГМУ**** [14]	ПРО-ФИЛЬ***** [11, 12]
ФП (%)	100			100		100		7,8	26,8	14,4	100	100	14,7
Изучаемый препарат:	Д 110 мг	Д 150 мг	В.	Р.	В.	А.	В.	-	-	-	-	-	-
Количество больных (n)	6015	6076	6022	7131	7133	9120	9081	88	264	530	215	677	111
Возраст (лет)	71±9	72±9	72±9	73 (65; 78)	73 (65; 78)	70 (63; 76)	70 (63; 76)	н.д.	75±8	72±10	74±11	68±12	69 (66; 76)
Возраст ≥75 лет (%)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	31	31	н.д.	49	40	н.д.	н.д.	27
Женский пол (%)	36	37	37	40	40	36	35	50	71	67	63	71	44
МИ/ТИА (%)	20	20	20	н.д.	н.д.	25	25	16	100	15	25	15	14
СД-2 (%)	23	23	23	40	40	25	25	22	21	21	17	19	21
ПИКС (%)	17	17	16	17	18	15	14	34	н.д.	20	20	15	20
АГ (%)	79	79	79	90	91	87	88	86	92	98	97	87	78
ХСН (%)	32	32	32	63	62	36	35	32	48	97	92	8	41
Пароксизмальная (%)	32	33	34	18	18	15	16	н.д.	20	25	30 [†]	н.д.	62
Персистирующая (%)	32	31	32	81	81	85	84	н.д.	н.д.	26	4	н.д.	
Постоянная (%)	35	36	34	не включались				н.д.	80	43 ^{††}	66	н.д.	38
CHADS ₂ (баллы)	2,1±1,1	2,2±1,2	2,1±1,1	3,5±0,9	3,5±1,0	2,1±1,1	2,1±1,1	н.д.	н.д.	3,2±1,0	н.д.	н.д.	2 (1; 2)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	4,6±1,6	н.д.	3,9	4 (3; 5)
Возможность проспективного наблюдения	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	не указано	+

Примечание: * — регистр острого инфаркта миокарда, ** — регистр мозгового инсульта, *** — амбулаторный регистр больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Рязань) и с ФП (Ярославль), **** — стационарный регистр ФП ПМГМУ, ***** — амбулаторный регистр отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ, † — пароксизмальная и впервые выявленная форма ФП, †† — в 6% случаев форма ФП не была указана.

СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, ХСН — хроническая СН, МИ — мозговой инсульт, ТИА — транзиторная ишемическая атака, н.д. — нет данных.

ственное сравнение их между собой не проводилось, результаты оценивались лишь качественно.

Результаты и обсуждение

Основные результаты проведенного анализа отражены в таблице 1. Первое, на что следует обратить внимание — больные, включенные в 3 приведенных выше РКИ, достаточно существенно различаются, прежде всего по тяжести заболевания. Если характеристики больных в исследованиях RE-LY-AF и ARISTOTLE довольно близки, то больные, включенные в исследование ROCKET-AF, явно отличаются более тяжелым течением болезни. Об этом свидетельствует более высокий риск ТЭО, оцененный по шкале CHADS₂ (С — Congestive heart failure,

H — Hypertension, A — Age 75 y, D — Diabetes, S — prior Stroke/transient ischemic attack), существенно более высокая частота сердечной недостаточности (СН). Необходимо отметить также, что в исследовании ROCKET-AF практически не включали больных с постоянной формой ФП, в исследовании RE-LY-AF их было ~35%, а в исследовании ARISTOTLE больные с постоянной и персистирующей формами ФП были объединены в одну подгруппу.

При анализе российских регистров в первую очередь надо отметить методические особенности их проведения и формы представления. В настоящее время только 2 из них были обращены на больных с ФП. При этом в регистре ФП ПМГМУ (Пер-

вого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова) отсутствуют данные о частоте различных форм ФП [19]. В этом регистре обращает внимание, что при очень высоком риске ТЭО ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}=3,9$), частота хронической СН была очень невелика (8%).

В регистрах ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) и ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) подгруппы больных с ФП были вычленены из числа больных, у которых впоследствии развился инфаркт миокарда или мозговой инсульт, поэтому их вряд ли правомерно сравнивать с больными, включенными в РКИ, хотя, безусловно, такие больные с ФП представляют интерес с точки зрения возможности оценки прогностической роли ФП [16].

По методологии организации регистры РЕКВАЗА (амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) (Рязань) [15], РЕКВАЗА-ФП (Ярославль) [20] и ПРОФИЛЬ (регистр амбулаторных пациентов отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ) (Москва) [21, 22] были очень близки. Однако регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП проводили в районных поликлиниках; это, по-видимому, наложило отпечаток на контингент включенных в них больных — более пожилой возраст, преобладание постоянной формы ФП, большая распространенность СН. В целом, больные, включенные в эти регистры, больше всего похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF: практически совпали возраст, частота перенесенного инфаркта миокарда. Однако частота СН, артериальной гипертонии были выше в регистре РЕКВАЗА. При этом риск ТЭО в регистре РЕКВАЗА, оцененный по шкале CHA_2DS_2 , был незначительно ниже риска ТЭО в исследовании ROCKET-AF. Возможно, это отчасти связано с необычно высокой частотой сахарного диабета в исследовании ROCKET-AF (40%) [19], что свидетельствует об искусственном отборе больных, участвовавших в этом исследовании, и составит вопрос об их типичности в отношении всех больных с ФП.

Следует отметить, что риск развития ТЭО в настоящее время оценивают по более современной шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (**C**—Congestive heart failure/LV dysfunction, **H** — Hypertension, **A** — Age ≥ 75 , **D** — Diabetes mellitus, **S** — Stroke/TIA/TE, **V** — Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque), **A** — Age 65-74 y., **S** — Sex с ategory (female gender) — шкала оценки риска тромбоемболических осложнений), которая используется в регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ; ее не использовали в момент проведения исследования ROCKET-AF.

Иными словами, есть основания утверждать, что российские больные с ФП, обращающиеся в поликлинику, имеют более тяжелое течение болезни, даже по сравнению с больными, участвовавшими в исследовании ROCKET-AF, и тем более с больными, участвовавшими в исследованиях RELY-AF и ARISTOTLE.

При анализе больных, включенных в регистр ПРОФИЛЬ, обращает внимание их более молодой возраст, значительно меньшая распространенность СН, преобладание пароксизмальной формы ФП над постоянной, и несколько меньший риск ТЭО. По-видимому, это можно объяснить спецификой регистра, в который включали больных, активно обратившихся за консультацией в специализированный кардиологический центр. Неудивительно поэтому, что течение их заболевания и риск ТЭО были ниже, чем у больных, включенных в регистры РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-ФП. Больные, включенные в регистр ПРОФИЛЬ, более соответствуют больным, включенным в исследование RELY-AF и ARISTOTLE.

Следует отметить, что большинство участников регистров ЛИС-1, ЛИС-2, РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-ФП, ПРОФИЛЬ являются проспективными, и в дальнейшем позволят судить об истинной роли влияния ФП на прогноз жизни больного.

Заключение

Проведенный анализ показывает, что в настоящее время в РФ не существует крупного регистра ФП, организованного по единому протоколу. Соответственно, это не дает возможности в полной мере охарактеризовать больных с ФП, типичных для РФ. Однако, ряд менее масштабных регистров, проведенных в России, в определенной мере позволят составить “портрет” больного с ФП. Анализируя менее крупные российские регистры, следует отметить, что далеко не все из них отвечают современным методическим требованиям выполнения такого рода исследований [7, 9, 10, 23]. Соответственно, не все эти исследования вошли в представленный анализ. Тем не менее, этот анализ позволяет прийти к заключению, что российский больной с ФП в целом характеризуется более тяжелым течением болезни, в сравнении с больными, включенными в РКИ (ROCKET-AF, RELY-AF и ARISTOTLE). Это диктует необходимость осторожного перенесения данных трех вышеуказанных РКИ на российскую популяцию больных с ФП. В дальнейшем в российских регистрах, как уже существующих, так и планирующихся, необходимо отслеживать реальную эффективность и безопасность этих препаратов в соответствии с современными требованиями проведения фармакоэпидемиологических исследований.

Литература

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-51.
- Granger CB, Alexander JH, V McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365 (11): 981-92.
- Huisman MV, Lip H, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014; 167 (3): 329-34.
- Martsevich SYu, Drozdova LYu, Kutishenko NP, et al. Using registers to study effectiveness and safety of drugs. *Klinitsist* 2012; 3 (4): 4-9. Russian (Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист* 2012; 3 (4): 4-9).
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registries in cardiology: the main principals of conduction and real possibilities. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(1): 4-9. Russian (Бойцов С. А., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. и др. Регистры в кардиологии: основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(1): 4-9).
- Boytsov SA, Shal'nova SA, Tolpygina SN, et al. Russian clinical and epidemiological research in cardiology. Reference guide. Federal State Institution National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow 2013; 2: 208 p. Russian (Бойцов С. А., Шальнова С. А., Толпыгина С. Н. и др. Российские клинические и эпидемиологические исследования в кардиологии. Справочник. ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва 2013; 2: 208 с).
- Drozdova EA. Secondary stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation from clinician's point of view. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (2): 179-83. Russian (Дроздова Е. А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (2): 179-83).
- Linchak RM, Kompaniyets OG, Nedbaykin AM, et al. What Are the Realities of Prescription and Control of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation in Outpatient Practice? *Cardiologia* 2015; 55(6): 34-9. Russian (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): 34-9).
- Graifer IV, Kuvshinova LE, Dolotovskaya PV, et al. Thromboembolic complications risk and antithrombotic therapy in hospitalized patients with permanent or recurrent atrial fibrillation in real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8 (5): 675-80. Russian (Грайфер И. В., Кувшинова Л. Е., Долотовская П. В., и др. Риск тромбоемболических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; 8 (5): 675-80).
- Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in patients with persistent atrial fibrillation (pharmacoepidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(2): 174-8. Russian (Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10(2): 174-8).
- Alam M, Bandiali SJ, Shahzad SA, et al. Real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation (REALISE-AF): results of an international observational registry. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10 (3): 283-91.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registr. *PLoS One* 2013; 8(5): e63479c.
- Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012; 163(1): 13-9. e1.
- Patel MR, Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91.
- Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (According to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(4): 366-77. Russian (Лукиянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕГИстра КардиоВАСкулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(4): 366-77).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Gynzburg ML, et al. Impact of atrial fibrillation on the near and long-term prognosis of life after acute myocardial infarction. The data of the LIS-1 study (Lyubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(2): 170-3. Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. Влияние фибрилляции предсердий на ближайший и отдаленный прогноз жизни при остром инфаркте миокарда. Данные исследования ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10(2): 170-3).
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYu, et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(1): 18-24. Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(1): 18-24).
- Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10 (6): 625-30. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10 (6): 625-30).
- Sulimov VA, Napalkov DA, Sokolova AA, et al. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: Data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(2): 116-23. Russian (Сулимов В. А., Напалков Д. А., Соколова А. А. и др. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11(2): 116-23).
- Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich VV, 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. Russian (Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП-Ярославль. Якусевич В. В., Позднякова Е. М., Якусевич В. В. и др. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11 (2): 149-52).
- Martsevich SYu, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(2): 35-9. Russian (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).
- Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(1): 35-40. Russian (Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Кутишенко Н. П. и др. Оценка динамики назначения антитромботических препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015; 14(1): 35-40).
- Yurieva SV, Serdechnaya EV, Popov VV. Clinical during different atrial fibrillation and survival patients in northern Russia (25-year retrospective analysis). *Human ecology* 2010; 9: 31-7. Russian (Юрьева С. В., Сердечная Е. В., Попов В. В. Клиническое течение различных форм фибрилляции предсердий и выживаемость пациентов на севере России (ретроспективный 25-летний анализ). *Экология человека* 2010; 9: 31-7).