

Анализ анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах

Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Аннотация. В статье рассмотрены особенности организации международных и российских регистров больных фибрилляцией предсердий (ФП), клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в регистры, а также особенности анти тромботической терапии ФП и её соответствие современным клиническим рекомендациям. В ряде крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) была доказана не меньшая эффективность, а в ряде случаев превосходство прямых оральных анти коагулянтов (ПОАК) над варфарином в профилактике ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП при лучшем профиле безопасности и удобстве применения. Однако актуальной остаётся проблема применения полученных в ходе РКИ данных в реальной клинической практике, для решения которой большую популярность набирают медицинские регистры. В статье приводится анализ 16 проспективных многоцентровых международных и российских регистров пациентов с ФП. Для удобства сравнения регистры разделены на три группы в соответствии с особенностями организации и критериями включения. Сделаны однозначные выводы о несоответствии реальной клинической практики анти тромботической терапии ФП современным клиническим рекомендациям. Выявлены отличия в популяции больных ФП в России по сравнению с европейскими странами, что позволило сделать вывод о недостаточном выявлении ФП на амбулаторном этапе диагностики и вытекающую из этого ненадлежащую анти коагулянтную терапию, направленную на профилактику инсульта и тромбоемболических осложнений, которые могут быть обусловлены разницей в социально-экономическом статусе регионов и особенностями организации медицинской лечебно-профилактической помощи населению.

Ключевые слова: регистры; фибрилляция предсердий; анти тромботическая терапия

Для цитирования:

Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №1. — С.83—96. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10066.

Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries

Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV

Saratov Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Abstract. In the article the features of the organization of international and Russian registers of patients with atrial fibrillation (AF), the clinical and demographic characteristics of patients included in the registers, as well as the features of antithrombotic therapy of AF and its compliance with current clinical guidelines were observed. In a number of large randomized controlled trials (RCTs), not less effectiveness, and in some cases, the superiority of direct oral anticoagulants (DOACs) over warfarin, were proved in the prevention of ischemic insulin stroke patients with non-valvular AF with better safety profile and ease of use. However, the problem of the use of data obtained during RCTs in real clinical practice, for the solution of which medical registers are gaining much popularity, remains relevant. The article provides an analysis of 16 prospective multicenter international and Russian registers of patients with AF. For convenience of comparison, registers were divided into three groups in accordance with the features of the organization and inclusion criteria. Unambiguous conclusions were drawn about the incompatibility of the real clinical practice of antithrombotic therapy of AF with current clinical recommendations. Differences in the population of patients with AF in Russia compared with European countries were found, which led to the conclusion that insufficient detection of AF at the outpatient stage of diagnosis and the resulting inappropriate anticoagulant therapy aiming the prevention of stroke and ischemic complications take place, which may be due to the differences in the socioeconomic status of the regions and the characteristics of the organization of medical treatment and preventive care to the population.

Keywords: registers; atrial fibrillation; antithrombotic therapy

For citations:

Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:83—96. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10066.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — одно из наиболее распространённых нарушений ритма сердца. ФП диагностируется более чем у 3 % взрослого населения старше 20 лет [1, 2]. Самой значимой угрозой ФП являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО). ФП увеличивает риск ишемического инсульта в 5 раз и является причиной 15-20 % случаев ишемического инсульта [3]. ФП часто сочетается с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), что повышает риск развития мозгового инсульта (МИ) и ТЭО, и является абсолютным показанием к назначению оральных антикоагулянтов (ОАК). В течение последних десяти лет антикоагулянтная терапия при ФП кардинально изменилась за счёт появления прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [4].

По некоторым оценкам, в развитых странах в ближайшие десятилетия ожидается более чем двукратный рост распространённости ФП [5]. За последнее десятилетие произошли изменения в эпидемиологии ФП в Европе: пациенты с ФП стали старше, увеличилась коморбидность, увеличилась частота назначения оральных антикоагулянтов [6]. Согласно Датскому национальному регистру ФП, с 2005 по 2015 гг. наблюдается увеличение частоты назначения антикоагулянтов, при этом в последние годы ПОАК назначаются 72,5 % больным с впервые диагностированной ФП [7]. Согласно Английской национальной базе данных, в период с 2006 по 2016 гг. распространённость ФП и использование антикоагулянтов в Великобритании возросли. С 2011 года частота госпитализаций по поводу инсультов снижалась, что было достоверно связано с повышенным потреблением антикоагулянтов [8]. Внедрение в клиническую практику ПОАК сопровождается повышением приверженности антитромботической терапии, предлагаемой в современных клинических рекомендациях, у больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий [9, 10]. По данным Европейского регистра кардиоверсии, ПОАК вытесняют антагонисты витамина К при подготовке больных ФП к кардиоверсии [11].

Основная цель доказательной медицины — разработка руководства для принятия решений в терапевтической практике на основе клинических рекомендаций, для создания которых «золотым стандартом» являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [12, 13]. В ряде крупных РКИ ПОАК, такие как прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора свёртывания крови апиксабан и ривароксабан, доказали не меньшую эффективность, а в ряде случаев превосходство над варфарином в профилактике ТЭО у пациентов

с неклапанной ФП при лучшем профиле безопасности и удобстве применения [14—17]. Терапия блокаторами Ха фактора более безопасно, по сравнению с варфарином, по данным обзора 13 РКИ, включавших более 67 000 пациентов [18]. По данным крупного ретроспективного исследования, основанного на анализе применения всех трёх ПОАК у большой популяции пациентов в реальной клинической практике, приверженность терапии ПОАК составляет менее 50 %, что значительно увеличивает частоту развития инсульта у пациентов с высоким риском ТЭО ($CHADS_2DS_2-VAS_{\geq 2}$) [19]. Кроме того, в РФ вопрос о применении ОАК в повседневной клинической практике при лечении больных ФП изучен недостаточно.

Важнейшей проблемой многих РКИ является то, что группы лечения в них, создаваемые в ходе рандомизации, сходны друг с другом по клиническим характеристикам, но не отражают реальную популяцию пациентов с данной патологией. В РКИ включаются строго отобранные пациенты, удовлетворяющие ряду строгих критериев включения и не включения. Категория больных ФП в сочетании с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в недостаточной степени представлена в РКИ. Очевидной представляется проблема применения полученных в ходе РКИ данных в реальной клинической практике, для решения которой большую популярность набирают медицинские регистры. Регистр пациентов — это организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных и которая служит предопределённой научной, клинической или организационно-методической цели [20]. Таким образом, регистр можно охарактеризовать как проспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование.

В проспективных регистрах включение пациентов является последовательным, что позволяет оценить коморбидность, лечение и исходы в реальной популяции пациентов с данной патологией. Сравнивая данные регистра и РКИ, можно оценить, насколько репрезентативной по клиническим характеристикам пациентов была отобранная группа пациентов в последних. Однако отсутствие рандомизации на группы терапии ограничивает доказательную силу регистров в отношении эффективности и безопасности лечения и требует тщательно подобранных статистических методов интерпретации результатов. Таким образом, с помощью регистра можно только оценить, возможен ли перенос данных, полученных в РКИ, на реальную популяцию пациентов. Стоит отметить, что отсутствие РКИ для ряда препаратов в определённой клинической ситуации искусственно снижает их уровень доказанности в клинических рекомендациях. Так, в европейских и отечественных рекомендациях данные РКИ обладают высоким уровнем доказательности (А и В), в то время как ре-

зультаты регистров относятся к низкому уровню доказательности — уровню C [21]. Данное обстоятельство может повлиять на принятие врачом решения в конкретной клинической ситуации. Ещё одним недостатком РКИ являются ограниченные сроки наблюдения. Особенно важной данная проблема представляется в случае антикоагулянтов, которые у пациентов с неклапанной ФП применяются для профилактики ТЭО и требуют длительного наблюдения.

Наблюдательные исследования (изучение «реальной клинической практики») полезны для описания того, как пероральные антикоагулянты используются в повседневной (рутинной) практике, но, как правило, не могут быть использованы для сравнения эффектов лечения тем или иным ПОАК [22].

В связи с вышеизложенным была поставлена **цель:** изучить особенности организации международных и российских регистров больных ФП, клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в регистры, а также особенности антиромботической терапии ФП и её соответствие современным клиническим рекомендациям.

Общая характеристика зарубежных и российских регистров

В течение последних 20 лет был организован ряд крупных международных многоцентровых регистров по изучению антиромботической терапии больных с ФП. Однако вследствие динамического изменения подхода к профилактике ТЭО, выхода на рынок ПОАК и различия в дизайне проводимых регистров, целесообразно проводить их анализ по группам.

Первая группа регистров больных ФП, включение пациентов в которые началось до внедрения в клиническую практику ПОАК, имели схожие критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет и подтверждённый диагноз ФП по данным ЭКГ на момент включения или в предшествующие 12 месяцев. Набор пациентов осуществлялся в амбулаторных медицинских учреждениях и специализированных кардиологических стационарах. Одним из самых ранних регистров по изучению ФП стал проспективный многоцентровой наблюдательный регистр **Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation**. Целью регистра было описание терапии ФП в странах-членах Европейского кардиологического общества и сравнение реальной клинической практики лечения больных ФП с клиническим руководством. Включение пациентов проводилось с сентября 2003 г. по июль 2004 г. [23].

Ещё одним регистром по изучению антиромботической терапии при ФП до выхода на рынок ПОАК был проспективный многоцентровой наблюдательный регистр **The publicly-funded German Competence Network Atrial Fibrillation (AFNET)**, целью которого было изучение сердечно-сосудистых факторов

риска и особенностей антиромботической терапии у пациентов с ФП и первичным ишемическим инсультом, а также оценка влияния типа медицинского учреждения на назначение антикоагулянтов. Отличительной чертой регистра AFNET являлась оценка терапии, направленной на профилактику инсульта у больных ФП, на этапе, предшествующем включению пациентов в регистр [24, 25]. Сроки набора пациентов с февраля 2004 г. по март 2006 г.

Целью проспективного многоцентрового регистра **German Outpatient Registry Upon Morbidity of Atrial Fibrillation (ATRIUM)** было описание реальной клинической практики лечения амбулаторных больных ФП в Германии. Анализ лечения больных ФП в специализированных стационарах в рамках данного регистра не проводился. Включение пациентов осуществлялось с 2009 г. по 2012 г. [26].

Вторая группа включает ряд регистров, осуществивших набор пациентов с ФП до выхода ПОАК или в ранний период регистрации данных препаратов, и посвящённых оценке антиромботической терапии у больных с впервые выявленной неклапанной ФП. Включение пациентов в регистр **The Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF)** началось до выхода ПОАК (**фаза 1**). Целью регистра было исследование характеристик пациентов, влияющих на выбор антиромботической терапии у больных с неклапанной ФП и получение данных об исходах антиромботической терапии в реальной клинической практике. Включение пациентов в регистр проводилось с мая 2011 г. по январь 2013 г. [27]. Во **второй фазе GLORIA-AF** анализировалась реальная клиническая практика профилактики ТЭО у больных ФП после выхода на рынок ПОАК [28]. Сроки включения пациентов с ноября 2011 г. по декабрь 2014 г. Критерии включения в обеих фазах регистра были схожи: впервые диагностированная неклапанная ФП в течение не более 3 месяцев до первого визита и риск развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 1 . Критериями исключения являлись механические клапаны сердца, пороки сердца, требующие хирургической замены клапанов, приём ПОАК или варфарина в течение предшествующих 60 дней.

Похожий дизайн исследования в эпоху применения ПОАК у больных ФП имели регистры ORBIT-AF и GARFIELD-AF.

Регистр ORBIT-AF включал два отдельных проспективных наблюдательных мультицентровых регистра: ORBIT-AF I и ORBIT-AF II. Целью регистра амбулаторных пациентов **Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation I (ORBIT-AF I)** было изучение особенностей терапии ФП в реальной клинической практике и изучение причин недостаточного назначения антикоагулянтов у пациентов с показаниями к их назначению. Пациенты включались в регистр в период с июня

2010 г. по август 2011 г. По данным регистра была проведена оценка влияния риска развития инсульта и геморрагических осложнений на приём ПОАК. Стоит отметить, что дизайн ORBIT-AF I в отличие от GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF II не подразумевал ограничения по давности выявления ФП. В регистр не включались пациенты с ФП, вызванной обратимой причиной (например, послеоперационной ФП), а также больные, у которых предполагаемая продолжительность жизни была менее 6 мес. [29, 30]. С февраля 2013 г. по январь 2016 г. в США была организована вторая часть регистра **ORBIT-AF II**, которая была сфокусирована на оценке применения ОАК у пациентов с впервые выявленной ФП, диагностированной в течение 6 месяцев, или переходом на ПОАК в течение предыдущих 3 месяцев [31].

Международный проспективный регистр **The Global Anticoagulant Registry in the FIELD — Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF)** был проведён с целью оценки антикоагулянтной терапии и её исходов у пациентов с неклапанной ФП и одним дополнительным фактором риска развития ТЭО. Регистр включал в себя 6 когорт, первая из которых была ретроспективной ($n=10\ 614$), а остальные пять — проспективными ($n=50\ 000$). В ретроспективную когорту включали пациентов с диагностированной в течение 6–24 месяцев ФП. Включение пациентов проводилось с декабря 2010 г. по июль 2016 г. [32].

В третью группу можно отдельно выделить два проспективных многоцентровых регистра больных ФП, организованных в ранний период внедрения ПОАК в клиническую практику и включавших пациентов со всеми формами ФП. Отметим, что в обоих регистрах включение пациентов проводилось в амбулаторных и стационарных отделениях. Общими критериями включения были возраст пациентов старше 18 лет и зарегистрированная ФП по данным ЭКГ в течение предшествующих 12 месяцев.

Целью проспективного наблюдательного многоцентрового регистра **The EURO Observational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF)** была оценка клинического профиля пациентов с ФП и определение основных факторов, влияющих на назначение ОАК в реальной клинической практике. Всего за период с октября 2013 г. по сентябрь 2016 г. было включено 11 096 больных ФП [33].

The PREFER in AF registry (Prevention of thromboembolic events — European Registry in Atrial Fibrillation) — проспективный наблюдательный регистр, построенный на одномоментном сборе информации о больных ФП на момент включения в регистр и наблюдении за пациентами в течение года после их регистрации. Целью регистра являлось описание клинических характеристик пациентов с ФП и их терапии, направленной на профилактику ТЭО и, в частности, инсульта. Всего с января 2012 г.

по январь 2013 г. в регистр было включено 7243 больных ФП [34].

В России на данный момент времени число регистров по изучению антитромботической терапии при ФП ограничено. В ряде городов Российской Федерации (Рязань, Москва, Курск, Ярославль, Тула) был организован амбулаторно-поликлинический Регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Проблеме изучения профилактики МИ у больных ФП посвящён регистр ПРОФИЛЬ. Кроме этого, был организован региональный регистр больных ФП в Омске. В двух регистрах по изучению больных с ИМ и ишемическим МИ была освещена проблема недостаточного назначения ОАК больным с ФП.

РЕКВАЗА (Рязань) и **РЕКВАЗА-КЛИНИКА (Москва)** имели схожие критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше, наличие у пациента диагнозов ФП, АГ, ИБС, ХСН (в различных комбинациях в регистрах РЕКВАЗА Курск и Рязань, и сочетание всех четырёх в РЕКВАЗА-КЛИНИКА). Отличием данных регистров было то, что в регистре РЕКВАЗА включение пациентов осуществлялось в поликлинических учреждениях здравоохранения, в Курском регистре включение пациентов в регистр осуществлялось в отделениях терапии, кардиологии, неотложной кардиологии, неврологии, эндокринологии Больницы скорой медицинской помощи (БСМП), а в Московском регистре РЕКВАЗА анализ проводился как на амбулаторном, так и госпитальном этапах.

Целью регистра РЕКВАЗА было изучение структуры факторов риска, сопутствующей патологии у больных ФП, а также оценка качества диагностики и лечения ФП в реальной практике. Включение пациентов в регистр продолжалось с марта 2012 г. по февраль 2013 г. Всего в регистр было включено 3690 пациентов [35].

В регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА оценивалась частота назначения ОАК, а также приверженность больных ФП антикоагулянтной терапии. В регистр с 01.04.2013 г. по 31.12.2014 г. было включено 3696 пациентов. Отличительной чертой регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА является оценка медикаментозной терапии на амбулаторном этапе до поступления в стационар и после выписки из стационара (в среднем через $24,1 \pm 5,9$ мес. наблюдения), в ходе чего также оценивалась приверженность пациентов к терапии [36]. В РЕКВАЗА г. Курск была проведена оценка лечения больных ФП, а также частота повторных госпитализаций и исходы на этапе после выписки из стационара. Включение пациентов в регистр осуществлялось с июня 2013 г. по май 2014 г. [37].

Характеристика больных ФП с точки зрения клинического течения болезни в сравнении их с больными, не страдающими ФП, было одной из задач, поставленных в рамках регистра ПРОФИЛЬ. В данный регистр включались все больные, обратившиеся

в отдел профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ с целью консультации. Включение пациентов осуществлялось с начала января 2012 г. по конец марта 2013 г. За указанный период времени в регистр был включён 671 пациент [39].

Региональный регистр больных ФП Омска ставил целью дать клиническую характеристику больным ФП и оценить реальную клиническую практику назначения антитромботической терапии для профилактики инсульта и системных ТЭО. В регистр включались больные ФП, госпитализированные по неотложной помощи в терапевтическое отделение бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница №11» в течение 2013 г. [40].

Проблемы антитромботической терапии ФП были также рассмотрены в **Люберецком исследовании смертности больных, перенёвших острый инфаркт миокарда (ЛИС)**. В исследование были включены 1133 больных, госпитализированных в

стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г., у которых при госпитализации подтвердился диагноз ОИМ [41].

Ретроспективно-проспективный регистр ЛИС-2 был направлен на создание «портрета» пациента с мозговым инсультом (МИ). В регистр включались пациенты с подтверждённым клиническим диагнозом МИ (по ишемическому или геморрагическому типу) или ТИА, госпитализированные в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. Ретроспективная часть была построена на анализе медицинской документации пациентов, проспективная часть исследования предусматривала установление жизненного статуса пациентов не ранее чем через 1 год после выписки из стационара [42].

Клинико-демографические характеристики больных, включенных в регистры

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП в регистрах до выхода ПОАК (% от общего количества больных)

Показатель	Название регистра			
	Euro Heart Survey (n=5333)	AFNET (n=9545)	ATRIUM (n=3163)	GLORIA-AF I фаза (n=1063)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, годы	69±10	67±13	71,9±9,2	70
Женщины	41,1	39,1	42,1	45,7
Мужчины	58,9	60,9	57,9	54,3
Тип ФП				
Впервые выявленная	18,3	10,9	0	0
Пароксизмальная	28,4	31,1	28,4	62,6
Персистирующая	21,9	20,2	27	33,8
Постоянная	28,9	35,1	43,3	3,7
Не установленная	2,5	2,7	1,2	0
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе				
Ишемический инсульт	5,6	5,8	10	10,3
ТИА	5,1	2,8	10	-
ИМ	14,5	-	-	9,3
Системные тромбоэмболии	12,3	-	-	-
Сопутствующие заболевания				
ИБС	32,7	25,4	34,5	24,1
АГ	63,8	69,3	83,6	74,8
ХСН	33,6	34	41,7	24,1
СД II типа	18,1	21,7	35,1	22,6
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
CHADS ₂ (средний балл)	-	3,7±1,0**	2,2±1,3	2,0±1,0
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c (средний балл)	-	-	3,8±1,7	3,0±1,0

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

Демографические данные больных ФП, включённых в регистры Euro Heart Survey, AFNET, ATRIUM и GLORIA-AF I фаза до внедрения в клиническую практику ПОАК значительно не различались (табл. 1). Во всех регистрах пациенты с постоянной ФП были значительно старше пациентов с остальными формами ФП.

Риск развития ТЭО у больных ФП в регистре AFNET оценивался по шкале CHADS₂, в ATRIUM и GLORIA-AF по шкалам CHADS₂ и CHADS₂DS₂-VAS_c (табл. 1). В регистре Euro Heart Survey оценка риска развития инсульта по данным шкалам не проводилась. Средний балл по шкале CHADS₂ был выше в регистре AFNET по сравнению с ATRIUM и GLORIA-AF. Напротив, средний балл по шкале CHADS₂DS₂-VAS_c был выше в регистре ATRIUM, чем в GLORIA-AF.

Клинико-anamnestические данные пациентов, включённых в регистры после внедрения в клиническую практику ПОАК, представлены в табл. 2 и 3.

Во всех регистрах риск развития ТЭО оценивался по шкале CHADS₂DS₂-VAS_c, риск развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. Анализ показал, что больше всего больных ФП с высоким риском ТЭО (CHADS₂DS₂-VAS_c≥2) было в регистре ORBIT-AF I. Кроме этого больные в регистре ORBIT-AF I значительно чаще имели высокий риск кровотечений (HAS-BLED>3).

Средний риск по шкале CHADS₂DS₂-VAS_c в обоих регистрах был приблизительно одинаковым и составил более 3. В обоих регистрах высокий риск развития ТЭО был значительно чаще ассоциирован с постоянной формой ФП.

Средний возраст больных ФП во всех отечественных регистрах соответствовал данным Европейских регистров [23—34] (табл. 4). Стоит отметить, что в отличие от данных крупных международных многоцентровых регистров [23—34], доля лиц женского

Таблица 2

Клинико-anamnestические данные пациентов с впервые выявленной ФП в регистрах после выхода ПОАК (% общего количества больных)

Показатель	Название регистра			
	GARFIELD-AF (n=51270)	ORBIT-AFI (n=10132)	ORBIT-AF II (n=11602)	GLORIA-AF II фаза (n=15092)
Демографические данные пациентов				
Средний возраст, годы	69,7	73,5	70,3	71
Женщины	44,2	42,4	41,6	45,5
Мужчины	55,8	57,6	58,4	54,5
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе				
Ишемический инсульт/ТИА	11,4	15,1	10,8	14,2
ИМ	-	-	-	10,6
Сопутствующие заболевания				
ИБС	19,4	36	26,6	20,3
АГ	76,3	83	79,6	74,6
ХСН	20	32,5	21	24,2
NYHA I ФК	19,2	31,9	33,2	-
NYHA II ФК	48,5	45,9	48,4	-
NYHA III ФК	27,8	20,2	17,3	-
NYHA IV ФК	4,5	2	1,1	-
СД II типа	22,1	29,4	26,2	23,1
Риск ТЭО и геморрагических осложнений				
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c				
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c =0	2,8	2,2	4,1	2,2
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c =1	12,2	7	10,9	11,7
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c ≥2	85	90,8	85	86,1
HAS-BLED				
HAS-BLED<3	88,8	75,7	85	79
HAS-BLED≥3	11,3	24,3	15	9,1

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

пола в отечественных регистрах РЕКВАЗА Рязань, Курск, Ярославль и региональном Омском регистре была значительно выше. Частота регистрации больных ФП женского пола в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и ПРОФИЛЬ соответствовала демографическим данным Европейских регистров, где доля лиц женского пола составляла менее 50 % всех пациентов с ФП [23—34]. Частота встречаемости постоянной ФП была максимальной в РЕКВАЗА Ярославль и Омском региональном регистре и почти в два раза превышала частоту встречаемости постоянной формы ФП в Европейских регистрах [23, 24, 26, 27, 33, 34]. В регистре ПРОФИЛЬ не было дифференцировки на персисти-

рующую и постоянную формы ФП, так как не всегда было возможно провести чёткую границу между ними в силу одномоментности проводимого исследования [39]. Стоит отметить очень высокий уровень кардиальной коморбидности у пациентов, включённых в отечественные регистры. Так, частота ФП ишемической этиологии в российских регистрах составляет более 95 %, в то время как в Европейских регистрах ИБС регистрируется лишь у трети больных ФП. Сочетание ФП и ХСН по данным отечественных регистров имеет место более чем у 90% больных, что в три раза выше аналогичного показателя в международных регистрах [23-34]. Самой распространённой кардиальной коморбидностью у больных ФП в России также является АГ, которая имеет место практически у каждого больного ФП. К данным, полученным в международных мультицентровых регистрах, близок регистр ПРОФИЛЬ, частота регистрации ИБС, ХСН и АГ в котором составила 36,4, 30,3 и 75,7 % соответственно [39]. Данные РЕКВАЗА-КЛИНИКА, РЕКВАЗА Курск, РЕКВАЗА Ярославль свидетельствуют о том, что практически у трети больных ФП в анамнезе имеются данные о перенесённом инсульте и ТИА [36-38]. Частота регистрации инсульта и ТИА в анамнезе у больных ФП в ПРОФИЛЬ, РЕКВАЗА Рязань и Омском региональном регистре не превышала 15 %, что соответствует данным о частоте регистрации ТЭО в анамнезе в международных регистрах. При оценке риска развития ТЭО по шкале CHADS₂DS₂-VAS_c в регистрах РЕКВАЗА, РЕКВАЗА-КЛИНИКА, РЕКВАЗА-Курск, ПРОФИЛЬ было выявлено, что практически у всех больных ФП, включённых в регистры, имелись показания к назначению ОАК [35—37, 39].

В регистр ЛИС-2 было включено 960 пациентов с МИ, у 26,8 % больных в анамнезе была ФП. У 74,2 % больных ФП регистрировалась постоянная форма, у 19,0 % — пароксизмальная, у 1,2 % — персистирующая форма ФП; у 5,6 % больных форма нарушения ритма не была известна. Больничная летальность составила 21,6 %, в группе умерших ФП регистрировалась у 40,6 % пациентов, что в два раза превышало частоту ФП у пациентов, выписанных из стационара.

Большинство пациентов, включённых в российскую популяцию регистра GLORIA AF, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний: 93,6 % пациентов имели артериальную гипертонию, 37,4 % — ишемическую болезнь сердца, 14,4 % имели инфаркт миокарда в анамнезе. 19,3 % пациентов имели диагноз сахарного диабета, 56,4 % — диагноз хронической сердечной недостаточности, 8,7 % пациентов имели в анамнезе инсульт. Оценка риска инсульта показала, что среднее количество баллов по шкале CHADS₂DS₂-VAS_c составило 3,2 балла, при этом 14,4 % пациентов имели риск 1 балл, 85,6 % пациентов — два и более балла, данный профиль риска сопоставим с данными полученными в общей популяции регистра GLORIA AF, а также близки к данным регистра GARFIELD [43].

Таблица 3

Клинико-анамнестические данные пациентов с ФП в регистрах после выхода ПОАК (% общего количества больных)

Показатель	Название регистра	
	ЕОРP-AF (n=11096)	PREFER in AF (n=7243)
Демографические данные пациентов		
Средний возраст, годы	69,17±11,42	71,5±11
Женщины	40,7	39,9
Мужчины	59,3	60,1
Тип ФП		
Впервые выявленная	15,6	-
Пароксизмальная	25,7	30
Персистирующая	19,1	24
Длительно-персистирующая	4,3	7,2
Постоянная	33,5	38,8
Не установленная	1,7	-
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе		
Ишемический инсульт/ТИА/ Системная эмболия	20,8	15,5
ИМ	12,1	10,7
Сопутствующие заболевания		
ИБС	29,3	23,4
АГ	62,1	72
ХСН	39,5	21,3
NYHA III-IVФК	35,9	-
СД II типа	23	22,4
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c (средний балл)	3,14±1,77	3,4±1,8
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c =0	Нет данных	4,4
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c =1	Нет данных	9,2
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c ≥2	Нет данных	77,3
HAS-BLED (средний балл)	1,56±1,07	2,0
Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.		

Таблица 4

Клинико-anamнестические данные пациентов с ФП, включенных в отечественные регистры

Показатель	Название регистра					
	РЕКВАЗА (n=530)	РЕКВАЗА- КЛИНИКА (n=285)	РЕКВАЗА- Курск (n=502)	РЕКВАЗА- Ярославль (n=215)	Профиль (n=99)	Омск (n=474)
Демографические данные пациентов						
Средний возраст, годы	72,3±10	73,9±10	70,9±10,3	73,9±11,1	69±10	73±6,2
Женщины	67	47,4	54,2	63,3	47,5	60,3
Мужчины	33	52,6	45,8	36,7	52,5	39,7
Тип ФП						
Впервые выявленная	0	-	-	4,2	0	1,7
Пароксизмальная	26,4	51,6	8,6	26	56,6	17,9
Персистирующая	24,7	-	33,9	4,2	43,4	28,9
Постоянная	43,2	-	48,8	65,6		51,5
Не установленная	5,7	-	-	0	0	0
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе						
МИ*	14,9	21,7	28,7	21,9	9,1	9,7
ТИА			-	3,3	1	
ИМ	20,2	58,9	30,3	-	-	20,9
ТЭЛА	-	-	-	2,3	-	-
Кровотечения	2,1	-	-	-	-	3,8
Сопутствующие заболевания						
ИБС	97,2	100	88	91,2	36,4	94,1
АГ	98,3	100	-	96,7	75,7	97
ХСН	96,8	100	90,2	91,6	30,3	
СД II типа	21,1	25,6	-	-	22,2	12
ФП+ИБС+АГ+ХСН	93,2	100	79,3	-	-	-
Риск ТЭО и геморрагических осложнений						
CHADS ₂ DS ₂ -VAS _c (средний балл)	4,62±1,57	5,14±1,5	3,8±1,7	-	3,4±1,8	-
HAS-BLED (средний балл)	2,99±1,02	1,59±0,79	-	-	-	-
HAS-BLED<3	69,2	-	-	-	-	90,8
HAS-BLED≥3	30,8	-	-	-	-	9,2

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

Таблица 5

Проводимая анти тромботическая терапия в соответствии с риском по шкале CHA₂DS₂-VAS_c (% общего количества больных)

Терапия	ATRIUM (n=3163)			GLORIA-AF I фаза (n=713)	
	CHADS ₂ DS ₂ - VAS _c =0 (n=68)	CHADS ₂ DS ₂ - VAS _c =1 (n=208)	CHADS ₂ DS ₂ - VAS _c ≥2 (n=2881)	CHADS ₂ DS ₂ - VAS _c =1 (n=184)	CHADS ₂ DS ₂ - VAS _c ≥2 (n=529)
Антиагреганты	39,7	27,8	22,4	44,5	56,9
АВК*	38,2	63,5	75,4	19	20,8
Отсутствие анти- тромботической терапии	22,1	8,7	2,2	36,4	22,3

Примечание: * — антагонисты витамина К.

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

Антитромботическая терапия по данным регистров

Данные регистров антитромботической терапии больных ФП до внедрения в клиническую практику ПОАК представлены в табл. 5.

Показания к назначению ОАК (по крайней мере один риск развития инсульта) в регистре Euro Heart Survey были определены у 86 % больных ФП, из них 67 % получали ОАК.

В регистре GLORIA-AF I фаза 100 % больных имели показания к назначению антикоагулянтов. При анализе структуры антитромботической терапии в данном регистре использовались данные только Китайской когорты ($n=713$), которые показали, что лишь 20,3 % больных ФП получали ОАК.

На момент поступления в регистре AFNET показания к назначению ОАК ($\text{CHADS}_2 \geq 2$) имели 84,5 % больных ФП с инсультом в анамнезе и 29,7 % больных ФП без инсульта в анамнезе. В данной группе больных с высоким риском развития ТЭО антикоагулянты получали 70,5 % больных с инсультом в анамнезе (81,4 % больных получали антагонисты витамина К (АВК), 5,2 % гепарин, 13,4 % получали комбинированную терапию антикоагулянтами и антиагрегантами) и 61,7 % больных ФП без инсульта в анамнезе. На момент включения в регистр ATRIUM 97,7 % больных имели показания к назначению ОАК (у 6,3 % были противопоказания), из них 74,6 % больных получали ОАК (изолированно или в сочетании с антиагрегантами).

На момент повторного наблюдения в регистре AFNET показания к назначению ОАК ($\text{CHADS}_2 \geq 2$) имели 85,4 % больных ФП с инсультом в анамнезе и 35,4 % больных ФП без инсульта в анамнезе. Из них антикоагулянты получали 76,4 % больных ФП с инсультом в анамнезе (95,3 % больных получали АВК, 4,6 % гепарин, 10,4 % АВК или гепарин + антиагреганты) и 69,2 % больных ФП без инсульта в анамнезе. Через год в регистре ATRIUM 97,8 % больных ФП имели показания к назначению ОАК (7,5 % имели противопоказания), из них 70,4 % больных получали ОАК (изолированно или в сочетании с антиагрегантами).

В группе больных, имевших показания к назначению ОАК, в регистре AFNET 17,6 % больных ФП с инсультом в анамнезе на момент включения и 15,9 % на момент повторного наблюдения получали терапию антиагрегантами. В регистре GLORIA-AF 53,7 % больных с умеренным и высоким риском ТЭО получали терапию антиагрегантами.

В группе больных, имевших показания к назначению ОАК, в Euro Heart Survey 7 % больных не получали какой-либо антитромботической терапии. Процент не назначения антитромботической терапии при наличии показаний к ОАК в регистре GLORIA-AF составил 26 %. На момент включения в ATRIUM 2,6 % больных с умеренным и высоким риском ТЭО не получали антитромботическую терапию. На момент включения в

регистр AFNET у 12 % больных ФП с инсультом в анамнезе и 7,7 % без инсульта в анамнезе отсутствовало назначение антитромботической терапии. На момент повторного наблюдения 3,6 % больных в ATRIUM не получали антитромботическую терапию при наличии показаний к её назначению. В регистре AFNET данный показатель составил 17,8 % в группе больных ФП и инсультом в анамнезе и 10,7 % у больных ФП без инсульта в анамнезе.

В группе низкого риска ТЭО в регистре Euro Heart Survey 49 % больных ФП получали ОАК, в GLORIA-AF — 20,3 %. В регистре ATRIUM данный показатель составил 38,2 и 33,3 % на момент включения и через год соответственно.

При анализе данных регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF было выявлено, что в среднем за 4 года частота назначения ОАК значительно увеличилась преимущественно за счёт прогрессивного увеличения частоты назначения ПОАК: в GLORIA-AF с 1,9 до 47,6 %; в GARFIELD-AF с 3 до 43 %, в ORBIT-AF с 2 до 71 %. Обратная тенденция отмечалась в отношении антиагрегантов, частота назначения которых снизилась в два раза во всех сравниваемых регистрах за тот же промежуток времени. В силу невысокого процента регистрации впервые выявленной ФП в регистре ORBIT-AF I данная когорта пациентов не была включена в анализ антитромботической терапии у пациентов с впервые выявленной ФП. В ходе анализа было выявлено, что около половины пациентов с низким риском развития ТЭО ($\text{CHADS}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c=0$) получали ОАК (46,1 % в GLORIA-AF, 47 % в GARFIELD-AF). Выше всего данный показатель был в регистре ORBIT-AF II, где 57 % с низким риском ТЭО получали ОАК. В группе пациентов с высоким риском ТЭО ($\text{CHADS}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c \geq 2$) 82,2 % в регистре GLORIA-AF, 69 % в GARFIELD-AF получали ОАК; в регистре ORBIT-AF количество пациентов, получающих ОАК по показаниям, было значительно выше и достигало 87 %.

Большинство пациентов в обоих регистрах EORP-AF и PREFER in AF получали терапию ОАК (табл. 6).

Таблица 6

Структура назначения антитромботической терапии
(n , % общего количества больных)

Показатель	Название регистра	
	EORP-AF ($n=11096$)	PREFER in AF ($n=7243$)
ОАК (изолированно или в сочетании с антиагрегантами)	84,5	82,3
Антагонисты витамина К	49,8	76,2
ПОАК	34,6	6,1
ОАК+антиагреганты	12,3	9,9
Антиагреганты	7,7	11,2
Отсутствие антитромботической терапии	6,4	6,5
Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.		

Данные регистра PREFER in AF свидетельствуют о том, что две трети больных ФП, получавших варфарин, имели контролируемые значения МНО в терапевтическом диапазоне. По данным EORP-AF варфарин значительно чаще назначался больным с постоянной ФП.

Около 62 % пациентов с низким риском развития ТЭО ($CHADS_2DS_2-VAS_c=0$) получали терапию ОАК в обоих регистрах. В группе пациентов с умеренным риском развития инсульта ($CHADS_2DS_2-VAS_c=1$) ОАК значительно чаще назначались в регистре EORP-AF, чем в PREFER in AF (80,9 и 70,1 % соответственно). Частота назначения ОАК пациентам с высоким риском ТЭО ($CHADS_2DS_2-VAS_c \geq 2$) была несколько выше в регистре PREFER in AF (85,6 %) по сравнению с EORP-AF (около 80 %).

Анализ антитромботической терапии в приведённых международных многоцентровых регистрах демонстрирует, что процент назначения ОАК по показаниям значительно возрос после выхода на рынок ПОАК. Однако данные, полученные из регистров GLORIA-AF, GARFIELD-AF, ORBIT-AF, EORP-AF и PREFER in AF, свидетельствуют о недостаточном использовании ОАК у пациентов с высоким риском развития инсульта, при этом около половины больных ФП с низким риском развития ТЭО получают ОАК. Кроме этого, анализ регистров показывает, что несмотря на данные РКИ о не меньшей эффективности ПОАК по сравнению с варфарином, ПОАК чаще применяются у более молодых пациентов с более низким риском развития инсульта и меньшей кардиальной коморбидностью, в то время как больные ФП с ТЭО в анамнезе, диабетом и ХСН чаще получают антагонисты витамина К.

По данным регистра FANTASIA (Испания), в котором обобщены данные 530 больных ФП, примерно 32 % пациентов получают ПОАК в неправильных (превышающих рекомендованные или меньше рекомендованных) дозах [44].

По данным одноцентрового регистра, включающего 2 272 больных ФП, которым были назначены

ПОАК, субоптимальные (ниже рекомендованных) дозы назначались 23 % пациентов, при этом частота тромботических событий и кровотечений не различались в группах пациентов, получавших рекомендованные и субоптимальные дозы ПОАК. Выделен ряд факторов, например, возраст и клиренс креатинина, ассоциированные с назначением субоптимальных доз ПОАК [45].

При анализе данных регистра ORBIT-AF II обнаружено, что значительное число больных ФП (примерно 1 из 8) в США получают ПОАК в отличных от рекомендованных дозах (больших или меньших рекомендованных), что ассоциируется с повышенным риском кровотечений или тромботических осложнений [46].

При анализе антитромботической терапии на момент включения в регистр было выявлено, что выше всего частота назначения ОАК была в регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и ПРОФИЛЬ (табл. 7), в то время как данные остальных регистров свидетельствуют об очень низком проценте назначения ОАК при наличии показаний к их применению. Стоит отметить отсутствие ПОАК в структуре назначений антикоагулянтов в Омском региональном регистре больных ФП. В регистрах РЕКВАЗА-КЛИНИКА и РЕКВАЗА-Курск в силу анализа терапии больных ФП, находившихся на лечении в стационаре, дополнительно была проанализирована антитромботическая терапия пациентов на момент выписки из стационара на амбулаторный этап и на постгоспитальном этапе. Частота назначения ОАК по показаниям на обоих этапах наблюдения была значительно выше в регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА и составляла 88,1 и 82 % соответственно. Данные регистра РЕКВАЗА-Курск свидетельствуют о тенденции к назначению антиагрегантов вместо антикоагулянтов у больных ФП с высоким риском развития инсульта как при выписке на амбулаторный этап (77 и 17 % соответственно), так и через два года после выписки из стационара (61 и 22,4 % соответственно).

Таблица 7

Структура антитромботической терапии больных ФП на момент включения в отечественные регистры (% общего количества больных)

Показатель	Название регистра				
	РЕКВАЗА (n=530)	РЕКВАЗА- КЛИНИКА (n=285)	РЕКВАЗА- Курск (n=502)	Профиль (n=99)	Омск (n=474)
ОАК	4,2	40,4	6,6	49	4,3
АВК	3,6	27,4	-	29	4,3
ПОАК	0,6	13	-	20	0
Антиагреганты	62,3	44,2	39,8	37	82,9
Отсутствие антитромботической терапии	33,8	15,4	-	-	-

Источник: Решетько О.В. и соавт., 2019 г.

В рамках регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА проводилась оценка антитромботической терапии у больных с мозговым инсультом в анамнезе и без него. Подобный подход к оценке антитромботической терапии был и в регистре AFNET. На момент включения в регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА частота назначения ОАК составила 49 % в группе больных с инсультом в анамнезе и 37,9 % без него. Полученные результаты значительно ниже аналогичных, полученных в AFNET, где 70,5 % больных с инсультом в анамнезе и 61,7 % без него получали терапию ОАК. Обратная тенденция наблюдалась на момент повторного наблюдения за пациентами. Так, в регистре РЕКВАЗА-КЛИНИКА в среднем через два года наблюдения частота назначения ОАК возросла до 83,7 % в группе инсульта и 80 % в группе его отсутствия, что значительно выше, чем в регистре AFNET (76,4 и 69,2 % соответственно). В обоих регистрах приблизительно 17 % больных с МИ в анамнезе не получали ОАК на момент повторного наблюдения.

Как было сказано выше, проблема недостаточно назначения антикоагулянтов при ФП была поднята и в регистрах пациентов с ОИМ (ЛИС) и МИ (ЛИС-2). Данные регистра ЛИС свидетельствуют о том, что ни один из 7,8 % больных ФП с ОИМ в анамнезе не получал терапию антикоагулянтами. При анализе терапии до референсного инсульта в ЛИС-2 было установлено, что лишь 5,7 % пациентов получали антиагреганты, а ОАК получали менее 1 % пациентов с ФП и высоким риском развития ТЭО.

Согласно данным о российской популяции регистра GLORIA AF, 88,36 % пациентов получали пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта, что примерно соответствует доле пациентов российской популяции исследования, у которых были зарегистрированы факторы риска инсульта. 11,14 % пациентов получали ацетилсалициловую кислоту и только 0,5 % не получали антитромботическую терапию вообще [43]. Авторы публикации отметили, что согласно данным регистра РЕКВАЗА, собранным в марте-мае 2012 г., частота назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП в реальной клинической практике Рязанской области составила 4,4 % [47]. По их мнению, отличия данных РЕКВАЗА и данных GLORIA AF в отношении частоты назначения антикоагулянтов могут быть объяснены региональными различиями подходов к профилактике инсульта у пациентов с ФП, временем сбора данных, спецификой исследовательских центров, принимавших участие в различных регистрах, а также различиями критериев отбора пациентов в исследования [43].

По данным небольшого одноцентрового регистра РОК-ФП-2013 частота применения ОАК в группе исследования составила 46,5 % (варфарин — 22,4 %, ПОАК — 20,7 %), антиагрегантов — 60,3 %. Причинами неназначения ОАК были противопоказания (высокий риск кровотечения или эпизод состояв-

шегося кровотечения) — 5,2 %; неспособность пациента соблюдать рекомендации и наличие клапанной ФП, не позволяющей рекомендовать НОАК — 25,8 %; предпочтение врача, основанное на отказе или предпочтении пациента — 22,4 %. Назначение ОАК у пациентов с постоянной формой ФП регистрировалось значительно чаще, чем при пароксизмальной форме ФП [48].

Обсуждение

Анализ международных и российских регистров пациентов с ФП показал существенное отличие практики назначения антитромботической терапии ФП в реальной клинической практике от современных рекомендаций по диагностике и лечению данного нарушения ритма сердца. Так выявлено совершенно недостаточное назначение антикоагулянтов больным с высоким риском развития инсульта и ТЭО, при этом отмечается высокий процент назначения антитромботической терапии больным с низким риском развития ТЭО. Данные многоцентровых проспективных международных регистров свидетельствуют об увеличении приверженности к назначению антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, в том числе с впервые диагностированной формой, за счёт внедрения в широкую клиническую практику ПОАК. В России подобную тенденцию отследить сложно в силу небольшой продолжительности сбора данных о реальной клинической практике антитромботической терапии ФП. В связи с этим необходимо развивать и расширять регистры пациентов с ФП, проводить анализ региональных особенностей терапии ФП, анализировать терапию ФП на различных уровнях оказания медицинской помощи (поликлинический этап, районные больницы, специализированные кардиологические стационары), оценивать приверженность пациентов к назначенной антикоагулянтной терапии. В совокупности полученные данные позволяют выяснить причину несоответствия реальной практики назначения антитромботической терапии современным рекомендациям. Данные о высокой частоте назначения ПОАК в дозах, отличающихся от РКИ и клинических рекомендаций, делает перспективным изучение влияния фармакокинетических и фармакодинамических особенностей ПОАК в зависимости от клинико-демографических особенностей больных ФП. Выбор подходящего орального антикоагулянта должен проводиться с учётом индивидуальных особенностей пациентов, факторов риска инсульта и кровотечений, клинической ситуации (наличие заболеваний периферических артерий, хронической болезни почек, поражения клапанов и т. д.) [52—54]. В качестве инструмента как для клинического аудита антикоагулянтной терапии, так и для повышения приверженности врачей клиническим рекоменда-

циям при назначении антикоагулянтов пациентам с ФП предлагается использовать системы поддержки принятия решений [55].

Анализ большинства международных и российских регистров выявил общие закономерности в клинико-демографических характеристиках больных ФП, такие как ассоциация высокого риска развития ТЭО с постоянной формой ФП, высокий риск коморбидности у больных ФП. При этом анализ ряда отечественных регистров показывает, что в России уровень кардиальной коморбидности у больных ФП гораздо выше, чем в западных странах. Это может быть связано с особенностями дизайна российских регистров, в которые изначально включались коморбидные пациенты с сочетанием трёх-четырёх кардиологических диагнозов. Тот факт, что перенесённые ТЭО в анамнезе имеют место почти у трети больных, включённых в российские регистры, в сравнении с вдвое меньшим показателем в европейских регистрах, указывает на недостаточное выявление ФП на амбулаторном этапе диагностики и вытекающую из этого ненадлежащую антикоагулянтную терапию, направлению на профилактику инсульта и ТЭО. Есть данные, что в Российской Федерации существуют различия между регионами по показателям заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [49, 50], которые могут быть обусловлены разницей в социально-экономическом статусе регионов и, следовательно, в какой-то мере с особенностями организации медицинской лечебно-профилактической помощи населению.

Согласно регистру GLORIA-AF Phase II, существуют различия антитромботической терапии на межрегиональном (регионы Европа, Азия, Северная Америка, Латинская Америка, Африка / Ближний Восток) и региональном (например, между странами региона Азия, в который авторы регистра включили Россию (404 пациента)) [51].

Заключение

Распространённость ФП стремительно возрастает в последние годы. В практику антикоагулянтной терапии в последнее время вошли ПОАК, которые по данным ряда РКИ не менее эффективны, чем варфарин в профилактике ТЭО, и обладают лучшим профилем безопасности и удобством применения. Проведённый анализ ряда крупных регистров пациентов с ФП показал, что имеются общие закономерности в клинико-демографических характеристиках больных ФП и выявил несоответствие практики антикоагулянтной терапии ФП в реальной клинической практике современным рекомендациям по лечению данной патологии, в том числе выявлены региональные различия тактики антиромботической терапии ФП. Полученные данные свидетельствуют о необходимости развития регистров больных ФП, в том числе в России. Причём несмотря на то, что российские центры принимали и принимают участие в крупных международных регистрах [43, 56], полностью территория страны не охватывается, поэтому проведение региональных регистров не утрачивает своей актуальности. Регистры ФП позволят проводить детальный фармакоэпидемиологический анализ терапии ФП в реальной клинической практике, выявлять существующие проблемы ее фармакотерапии, на основании чего разрабатывать подходы к ее оптимизации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье

Участие авторов. Соколов А.В. — написание текста, редактирование; Фурман Н.В. — написание текста, редактирование; Решетько О.В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Соколов Алексей Владимирович

аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Фурман Николай Викторович

к. м. н., зав. отделом неотложной кардиологии НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов

Reshetko Olga

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

MD, professor, Head of Department of Pharmacology, FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov

Sokolov Aleksey

postgraduate student of Department of Pharmacology, FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov

Furman Nikolay

PhD, Head of Emergency Cardiology Department, Research Institute of Cardiology, FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov

Литература / References

1. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrialfibrillation, strokerisk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103—8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002329.
2. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;21;4(1):e001486. DOI: 10.1161/JAHA.114.001486.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;9(16):1330—1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
5. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746—51. doi: 10.1093/eurheartj/ehz280. Conen D Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1323—1324. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy171.
6. Proietti M, Laroche C, Nieuwlaat R, et al. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. *Eur J Intern Med*. 2018;55:28—34. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.05.016.
7. Gadsbøl K, Staerk L, Fosbøl EL, et al. Increased use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: temporal trends from 2005 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J*. 2017;38(12):899—906. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw658.
8. Cowan JC, Wu J, Hall M, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2975—2983. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy411.
9. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al for the GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:307—314. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309832>.
10. Apenteng PN, Gao H, Hobbs FDR, et al. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry. *BMJ Open*. 2018;8:e018905. DOI:10.1136/bmjopen-2017-018905.
11. Papp J, Zima E, Bover R, et al. Changes in oral anticoagulation for elective cardioversion: results from a European cardioversion registry. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017;3:147—150. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pxh003>.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины*. — М.: Медиа Сфера; 1998. [Fletcher R, Fletcher C, Wagner E. *Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine*. Moscow: Media Sphere; 1998. (in Russ).]
13. Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation*. 2007;115(13):1819—22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618603.
14. 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;361:1139—51. DOI: 10.1056/NEJMoA0905561.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981—992. DOI: 10.1056/NEJMoA1107039.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883—891. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
17. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330—1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
18. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Mar 6;3:CD008980. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3.
19. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074. DOI: 10.1161/JAHA.115.003074.
20. Gliklich RE, Dreyer NA. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.
21. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №5. — С.567—573. [Martsevich SY, Kutishenko NP. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Racional'naâ Farmakoterapiâ v Kardiologii*. 2016; 12(5):567—573. (In Russ).] DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
22. Fanaroff AC, Steffel J, Alexander JH, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: re-defining 'real-world data' within the broader data universe. *Eur Heart J*. 2018;39:2932—2941 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy236>.
23. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422—2434.
24. Haeusler KG, Gerth A, Limbourg T, et al. Use of vitamin K antagonists for secondary stroke prevention depends on the treating healthcare provider in Germany — results from the German AFNET registry. *BMC Neurol*. 2015;5(15):129. DOI: 10.1186/s12883-015-0371-8.
25. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11:423—34. DOI: 10.1093/europace/eun369.
26. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRium registry. *Clin Cardio*. 2014;37:277—284. doi: 10.1002/clc.22272.
27. Huisman MV, Ma CS, Diener HC, et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. *Europace*. 2016;18(9):1308—18. DOI: 10.1093/europace/euw073.
28. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. *Thromb Haemost*. 2017 Dec;117(12):2376—2388. DOI: 10.1160/TH17-08-0555.
29. Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J*. 2011;162(4):606—612.
30. Cullen MW, Kim S, Piccini JP Sr, Ansell JE, et al. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):461—9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127.
31. Steinberg BA, Blanco RG, Ollis D, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II: rationale and design of the ORBIT-AF II registry. *Am Heart J*. 2014;168(2):160-7. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.04.005.
32. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, 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—19 e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011.
33. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018; 1;20(5):747—757. DOI: 10.1093/europace/eux301.
34. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6—14. DOI: 10.1093/europace/eut263.
35. Лукьянов 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. — Т.10. — №4. — С.366—77. [Boytsov SA, Luk'yanov 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).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-3-8>.

36. Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2017. — Т.13. — №2. — С.146—154. [Stepina EV, Lukyanov MM, Bichurina MA, et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(2):33—38. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-2-33-38>.
37. Михин В.П., Масленникова Ю.В., Лукьянов М.М. Структура госпитализации и антиромботической терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Курск) // *Архивъ внутренней медицины*. — 2017. — Т.7. — №3. — С.217—223 [Mihin VP, Maslennikova YV, Lukyanov MM. Struktura hospitalizacii i antitromboticheskaya terapiya u bol'nyh fibrillyaciej predserdij v sochetanii s ishemicheskoy bolezn'yu serdca (dannye registra REKVAZA FP-Kursk). *Arhivъ vnutrennej mediciny*. 2017;7(3):217—223. (In Russ.)]
38. 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. — Т.11. — №2. — С.149—152. [Yakusevich VV, Pozdnyakova EM, Yakusevich V, 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—152. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-2-149-152>.
39. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2014. — Т.13. — №2. — С.35—39. [Martsevich SY, Navasardian AR, Kutishenko NP, et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the "PROFILE" registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(2):35-39. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-35-39>.
40. Кореннова О.Ю., Мальцев С.Н., Петренко А.В., Булахова Е.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // *Трудный пациент*. — 2015. — Т.3. — №4. — С.8—11. [Korennova OY, Mal'cev SN, Petrenko AV, Bulahova EY. Fibrillyaciya predserdij v real'noj klinicheskoy praktike: uroki odnogo regional'nogo registra. *Tрудnyj pacient*. 2015;13(4):8—11. (In Russ.)]
41. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* — 2012. — Т.8. — №5. — С.681—84. [Martsevich SY, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. Lyubertsy Study of mortality in patients with acute myocardial infarction (LIS): the analysis of anamnestic predictors of in-hospital mortality. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(1):45—48. (In Russ.)]
42. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. Характеристики пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2015. — Т.11. — №1. — С.18—24. [Martsevich S.Y., Kutishenko N., Suvorov AY, 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. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24>.
43. Шляхто Е.В., Ежов А.В., Зенин С.А. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т.9. — №149. — С.21—27. [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. *Russ J Cardiol*. 2017;9(149):21—27. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-21-27>.
44. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20(10):1577—1583. DOI: 10.1093/eurpace/eux316.
45. Sato T, Aizawa Y, Fuse K et al. The Comparison of Inappropriate-Low-Doses Use among 4 Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: From the Database of a Single-Center Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(11):3280—3288. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.028.
46. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:2597—604. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.966>
47. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2013. — Т.9. — №1. — С.4—14 [Boytsov SA, Martsevich SYu, Loukianov MM, et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacother. Cardiol*. 2013;9(1):4—14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-53-62>.
48. Гайсенок О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т.12. — №4. — С.376—379. [Gaisenok OV, Leonov AS. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. *Rational Pharmacother. Cardiol*. 2016;12(4):376—379. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379>.
49. Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. Градиент смертности населения в возрасте 40—59 лет в субъектах Российской Федерации // *Вестник РАМН*. — 2014. — №7—8. — С.106—111. [Boytsov SA, Samorodskaya IV, Tretyakov VV Gradient of Mortality of Persons Aged 40—59 in Regions of the Russian Federation *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;7—8:106—111. (In Russ.)] URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/gradiyent-smertnosti-naseleniya-v-vozraste-40-59-let-v-subektah-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 06.01.2017).
50. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Суворов С.В. Почему в Москве смертность от сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем в других регионах Российской Федерации? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2015. — Т.14. — №2. — С.4—12. [Pogosova NV, Oganov RG, Suvorov SV. Why cardiovascular mortality in Moscow is lower than in other regions of the Russian Federation? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):4—12. (In Russ.)] DOI:10.15829/1728-8800-2015-2-4-12.
51. Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. *ThrombHaemost*. 2017;117:2376—2388. DOI:<https://doi.org/10.1160/TH17-08-0555>.
52. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330—1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
53. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017;38(12):852—859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv643.
54. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017;21;38(12):860-868. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069.
55. Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., и др. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* — 2018. — Т.14 — №4. — С.501—508. [Chernov AA, Kleymenova EB, Sychev DA, et al. Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):501—508. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508 DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508.
56. escardio.org [Internet]. European Society of Cardiology. Atrial Fibrillation III (AF III) Registry. Available from: <https://www.escardio.org/Research/Registries-&-surveys/Observational-research-programme/atrial-fibrillation-3-registry>.