

## Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF

Шляхто Е. В.<sup>1</sup>, Виллеальде С. В.<sup>1</sup>, Ежов А. В.<sup>2</sup>, Зенин С. А.<sup>3</sup>, Козилова Н. А.<sup>4</sup>, Кореннова О. Ю.<sup>5,6</sup>, Новикова Т. Н.<sup>7</sup>, Протасов К. В.<sup>8</sup>, Чумакова Г. А.<sup>9</sup>, Teutsch C.<sup>10</sup>, Lu S.<sup>11</sup>, Lip G. Y. H.<sup>12</sup>, Huisman M. V.<sup>13</sup>

**Цель.** Проанализировать клинические особенности российской популяции пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), включенных во II фазу международного регистра пациентов GLORIA-AF, в зависимости от получаемой антитромботической терапии, и оценить вероятность удержания пациентов на терапии дабигатрана этексилатом (далее — дабигатраном) в течение двухлетнего периода наблюдения.

**Материал и методы.** В Российской Федерации (РФ) во вторую фазу международного проспективного наблюдательного регистра пациентов с впервые диагностированной ФП GLORIA-AF включено 408 пациентов. Представлены характеристики пациентов в зависимости от получаемой антитромботической терапии (дабигатран, ингибиторы Ха фактора, антагонист витамина К, анти-тромбоцитарные препараты или без антитромботической терапии), режима дозирования дабигатрана (110 или 150 мг 2 раза/сут.). Проанализирована длительность удержания пациентов на терапии дабигатраном в течение двухлетнего периода наблюдения.

**Результаты.** Из 405 пациентов с недавно выявленной неклапанной ФП с повышенным риском инсульта, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, 358 (88%) больных получали пероральные антикоагулянты (ОАК), 47 (12%) — анти-тромбоцитарные препараты или не получали никакой антитромботической терапии. Большинство пациентов лечились дабигатраном (n=275, 68%), антагонист витамина К получали 75 (19%) пациентов. Клинико-демографические характеристики пациентов, получающих дабигатран, были сопоставимы с таковыми в общей группе российских пациентов. Средний возраст составил 63,5 года. Наиболее частыми сопутствующими состояниями у российских пациентов оказались артериальная гипертензия (93%), застойная сердечная недостаточность (57%), ишемическая болезнь сердца (35%). Инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе имели 12% и 10% пациентов, соответственно. Риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в среднем составил 3,2 балла, при этом 88% пациентов характеризовались высоким риском (2 и более балла). Из 275 больных ФП, получавших терапию дабигатраном, 164 (60%) получали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., 111 (40%) — 110 мг 2 раза/сут. Дозы дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. чаще назначались пациентам 65 лет и старше, женщинам, пациентам с анамнезом цереброваскулярных и коронарных событий и худшей функцией почек, у них был выше риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Пропорция пациентов с выраженными симптомами была выше в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. Медиана длительности лечения дабигатраном в соответствии с первоначально выбранным режимом дозирования составила 24 мес. Расчетная вероятность удержания на терапии дабигатраном через 6, 12 и 24 мес. наблюдения, соответственно.

**Заключение.** В РФ пациентам с недавно диагностированной ФП, имеющим повышенный риск инсульта, чаще по сравнению с глобальной когортой регистра GLORIA-AF назначается терапия ОАК и прямым ингибитором тромбина (дабигатраном), в частности. Пациенты российской когорты, получающие дабигатран, отличаются от пациентов глобальной когорты большей коморбидностью. Вместе с тем, пациенты, получающие сниженные дозы дабигатрана как в РФ, так и в глобальном регистре, характеризуются большей долей лиц ≥75 лет, более высокой частотой инфаркта миокарда в анамнезе, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, худшей функцией почек, более высоким риском инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Вероятность удержания на терапии дабигатраном через 24 мес. в РФ и в глобальной когорте была высокой и составила ~70%.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, регистр GLORIA-AF, дабигатрана этексилат, удержание на терапии.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. G.Y.H. Lip и M.V. Huisman — сопредседатели исследования GLORIA-AF и главные соавторы.

<sup>1</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ “Ижевская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия; <sup>3</sup>Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия; <sup>4</sup>Пермский Государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России, Омск, Россия; <sup>6</sup>БУЗОО Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия; <sup>7</sup>Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>8</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия; <sup>10</sup>Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Германия; <sup>11</sup>Boehringer Ingelheim Inc., Ridgefield, CT, США; <sup>12</sup>Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool & Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, Великобритания; <sup>13</sup>Leiden University Medical Centre, Leiden, Нидерланды.

Шляхто Е. В. — Генеральный директор, академик РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Виллеальде С. В.\* — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Ежов А. В. — д.м.н., профессор кафедры врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, ORCID: 0000-0002-2991-2172, Зенин С. А. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-1250-8799, Козилова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, член президиума Российского кардиологического общества, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Кореннова О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО; главный врач, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Новикова Т. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0003-4655-0297, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке и развитию, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-4725-318X, Teutsch C. — ORCID: 0000-0002-8494-2876, Lu S. — ORCID: 0000-0002-7209-5075, Lip G. Y. H. — ORCID: 0000-0002-7566-1626, Huisman M. V. — ORCID: 0000-0003-1423-5348.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): villevaldes@mail.ru

АБК — антагонисты витамина К, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, НОАК — пероральные

антикоагулянты не антагонисты витамина К, ОАК — пероральные антикоагулянты, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляцией предсердий.

Рукопись получена 22.10.2020

Рецензия получена 09.11.2020

Принята к публикации 11.11.2020



**Для цитирования:** Шляхто Е. В., Виллеальде С. В., Езов А. В., Зенин С. А., Козиолова Н. А., Кореннова О. Ю., Новикова Т. Н., Протасов К. В., Чумакова Г. А., Teutsch C., Lu S., Lip G. Y. H., Huisman M. V. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4179. doi:10.15829/1560-4071-2020-4179

## Clinical performance of the atrial fibrillation in the Russian population depending on the antithrombotic therapy: findings from the GLORIA-AF registry phase 2

Shlyakhto E. V.<sup>1</sup>, Villevalde S. V.<sup>1</sup>, Ezhov A. V.<sup>2</sup>, Zenin S. A.<sup>3</sup>, Koziołova N. A.<sup>4</sup>, Korennova O. Yu.<sup>5,6</sup>, Novikova T. N.<sup>7</sup>, Protasov K. V.<sup>8</sup>, Chumakova G. A.<sup>9</sup>, Teutsch C.<sup>10</sup>, Lu S.<sup>11</sup>, Lip G. Y. H.<sup>12</sup>, Huisman M. V.<sup>13</sup>

**Aim.** To analyze clinical characteristics of patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) in the Russian population, enrolled in the GLORIA-AF registry phase 2, depending on the antithrombotic therapy received, and to assess the potential for patient retention with dabigatran during a 2-year follow-up.

**Material and methods.** In the Russian Federation, 408 patients were included in the second phase of GLORIA-AF which is a global prospective observational registry of newly diagnosed patients with AF. The patient characteristics are presented depending on received antithrombotic therapy (dabigatran, factor Xa inhibitors, vitamin K antagonist, antiplatelet agents, or no antithrombotic therapy), with a dabigatran dosing regimen of either 110 mg or 150 mg twice daily. Duration of patient retention on dabigatran therapy was also analyzed during a 2-year follow-up.

**Results.** Of the 405 patients with recently diagnosed nonvalvular AF, 358 (88%) received oral anticoagulants (OAC), and 47 (12%) patients received antiplatelet drugs or received no antithrombotic therapy. Most patients were treated with dabigatran ( $n=275$ , 68%), and 75 (19%) patients received vitamin K antagonist. Clinical and demographic characteristics of patients receiving dabigatran were comparable with those in the general group of the Russian patients. The mean age was 63.5 years. The most common comorbidities in Russian patients receiving dabigatran were hypertension (93%), congestive heart failure (57%), coronary artery disease (35%). It is noteworthy that 12% and 10% of patients had a previous myocardial infarction and stroke, respectively. The mean CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score for stroke risk for these patients was 3.2; 88% of patients had a high stroke risk (score of  $\geq 2$ ). Of the 275 patients with AF who received dabigatran therapy, 164 (60%) patients received dabigatran at the dose of 150 mg twice daily, and 111 (40%) patients received 110 mg twice daily. Dabigatran doses of 110 mg twice daily were more frequently prescribed for female patients aged 65 years or older and patients with a previous coronary events and impaired renal function, who had a higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score for stroke risk. There was a higher proportion of AF patients with marked symptoms in the dabigatran 150 mg twice daily group. A median duration of treatment with dabigatran with the initial dosing regimen was 24 months. The estimated dabigatran therapy retention rate was 0.87, 0.81 and 0.73 after 6, 12 and 24 months of follow-up, respectively.

**Conclusion.** In the Russian Federation, patients with newly diagnosed AF who have an increased risk of stroke are more likely to receive OAC therapy, such as direct thrombin inhibitor (dabigatran), compared to the global cohort of the GLORIA AF Registry Program. Patients in the Russian cohort receiving dabigatran differ from the global cohort of patients by greater comorbidity. At the same time, patients receiving reduced doses of dabigatran, both in the Russian Federation and in the global Registry, are characterized by a greater proportion of patients aged  $\geq 75$  years, a higher incidence of previous myocardial infarction, coronary artery disease, heart failure, impaired renal function, higher CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score for stroke risk. The

potential dabigatran therapy retention rate after 24 months in the Russian Federation and in the global cohort was high and amounted to about 70%.

**Key words:** atrial fibrillation, GLORIA-AF registry, dabigatran etexilate, therapy retention.

**Relationships and Activities.** This study was supported by Boehringer Ingelheim. Lip G. Y. H. and Huisman M. V. are the GLORIA-AF co-chairs and joint senior authors.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; <sup>3</sup>Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia; <sup>4</sup>E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia; <sup>5</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia; <sup>6</sup>Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia; <sup>7</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>8</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia; <sup>9</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia; <sup>10</sup>Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; <sup>11</sup>Boehringer Ingelheim Inc., Ridgefield, CT, USA; <sup>12</sup>Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool & Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK; <sup>13</sup>Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Villevalde S. V.\* ORCID: 0000-0001-7652-2962, Ezhov A. V. ORCID: 0000-0002-2991-2172, Zenin S. A. ORCID: 0000-0002-1250-8799, Koziołova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Novikova T. N. ORCID: 0000-0003-4655-0297, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0003-4725-318X, Teutsch C. ORCID: 0000-0002-8494-2876, Lu S. ORCID: 0000-0002-7209-5075, Lip G. Y. H. ORCID: 0000-0002-7566-1626, Huisman M. V. ORCID: 0000-0003-1423-5348.

\*Corresponding author: villevaldes@mail.ru

**Received:** 22.10.2020 **Revision Received:** 09.11.2020 **Accepted:** 11.11.2020

**For citation:** Shlyakhto E. V., Villevalde S. V., Ezhov A. V., Zenin S. A., Koziołova N. A., Korennova O. Yu., Novikova T. N., Protasov K. V., Chumakova G. A., Teutsch C., Lu S., Lip G. Y. H., Huisman M. V. Clinical performance of the atrial fibrillation in the Russian population depending on the antithrombotic therapy: findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4179. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4179

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространённая аритмия, ассоциируется с повышением риска ишемического инсульта в 4-5 раз, который является одной из основных причин смерти и инвалидизации пациентов [1, 2]. Анти тромботическая тера-

пия с использованием пероральных антикоагулянтов (ОАК) снижает риск инсульта и смерти от любой причины на 64% и 26%, соответственно [3]. На протяжении десятилетий антагонисты витамина К (АВК) оставались единственным выбором для профилак-

тики инсульта у пациентов с ФП [3, 4], но при этом характеризовались высоким потенциалом лекарственных и пищевых взаимодействий и требовали частого лабораторного контроля. Пероральные антикоагулянты — не антагонисты витамина К (НОАК) лишены этих недостатков. По сравнению с варфарином НОАК обладают по крайней мере сопоставимой эффективностью и в целом превосходящим профилем безопасности в отношении риска кровотечений, особенно, внутримозговых [5-8]. Прямой ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы Ха фактора апиксабан, ривароксабан одобрены для применения в Российской Федерации (РФ).

Изменение клинических рекомендаций по ведению пациентов с ФП сопровождалось активным внедрением в клиническую практику НОАК для профилактики инсульта и системных эмболий как приоритетной перед АВК антитромботической стратегии. Действующие Европейские рекомендации по ведению пациентов с ФП предполагают назначение ОАК мужчинам с риском инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  балла и женщинам —  $\geq 2$  баллов [9, 10].

Согласно данным современных регистров частота назначения ОАК пациентам с ФП, имеющим повышенный риск инсульта и системных эмболий, составляет от 44% до 88% с региональными различиями [11, 12]. Увеличивается как количество пациентов, получающих терапию ОАК в целом, так и получающих терапию НОАК. Однако факторы, определяющие выбор антитромботической терапии, изучены недостаточно.

GLORIA-AF — крупная международная проспективная наблюдательная программа, представляющая собой регистр пациентов с впервые диагностированной ФП (спонсор — компания Берингер Ингельхайм). Программа GLORIA-AF включает в себя три фазы, которые были подробно описаны в более ранних публикациях [13]. Фаза I проводилась до регистрации дабигатрана и представляла собой поперечное исследование с целью описания клинического профиля и антитромботической терапии в популяции пациентов с неклапанной ФП до появления на рынке НОАК. Фаза II началась сразу после регистрации дабигатрана в участвующих в данном регистре странах и заключалась в сборе информации об исходных клинических характеристиках пациентов с неклапанной ФП и факторами риска инсульта независимо от назначенной им антитромботической терапии с последующим продолженным наблюдением и регистрацией информации об исходах лечения у пациентов, которым был назначен дабигатран. Задачей фазы III является оценка показателей эффективности и безопасности дабигатрана по сравнению с антагонистами витамина К.

В РФ в регистре GLORIA-AF участвовало 26 исследовательских центров из Москвы, Санкт-Петербурга, Рязани, Саратова, Самары, Краснодар, Ростова-на-Дону, Ижевска, Оренбурга, Перми, Екатеринбу-

рга, Челябинска, Омска, Новосибирска, Кемерово, Барнаула, Красноярска, Иркутска, Читы и Владивостока. Результаты анализа исходных клинических характеристик российских пациентов вне зависимости от получаемой антитромботической терапии, включенных во II фазу GLORIA-AF, были опубликованы ранее [14].

В настоящей статье представлены результаты изучения клинико-демографических характеристик пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ, в зависимости от получаемой антитромботической терапии. Проанализированы группы пациентов, получающих различные дозы дабигатрана, и оценена вероятность удержания пациентов на терапии при наблюдении в течение 24 мес.

### Материал и методы

Согласно протоколу, во II фазу регистра GLORIA-AF включали пациентов в возрасте 18 лет и старше с неклапанной ФП, диагностированной не ранее, чем за 3 месяца до исходного визита в рамках исследования, у которых риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составлял 1 балл или более. В регистр не включали пациентов с механическими протезами клапанов сердца или патологией клапанов, которая могла бы потребовать протезирования во время наблюдения в рамках регистра; пациентов, ранее получавших терапию АВК в течение >60 дней независимо от показаний; пациентов с ФП, вызванной обратимыми причинами; пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года; пациентов, имеющих иные, кроме ФП, показания к антикоагулянтной терапии. Исследователям было настоятельно рекомендовано последовательно включать в регистр всех пациентов, которые соответствовали критериям отбора. Во время исходных визитов в стандартной электронной индивидуальной регистрационной карте исследователи регистрировали клинические и демографические характеристики пациентов. В РФ с момента включения первого пациента (ноябрь 2012г) до закрытия базы данных (декабрь 2014г) в регистр было включено 408 пациентов.

Статистическая обработка данных. Для непрерывных величин рассчитывались среднее и стандартное отклонение и/или медиана и квартили. Для категориальных величин — распределения по категориям. Анализ Каплана-Мейера проводился для оценки вероятности продолжения лечения в конце каждого периода времени (6, 12 и 24 мес.). Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения SAS, версия 9.2 (SAS Institute Inc. Cary, NC).

### Результаты

#### Характеристика пациентов в зависимости от получаемой антитромботической терапии

Из 405 включенных в исследование пациентов 275 (68%) получали дабигатран и 75 (19%) — варфарин.

Таблица 1

**Характеристика пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ,  
в зависимости от получаемой анти тромботической терапии**

| Параметр                                          | Все пациенты | Дабигатран | Антагонист<br>витамина К | Ингибиторы<br>Ха фактора | Анти тромботические<br>препараты или без<br>анти тромботической<br>терапии |
|---------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Количество пациентов                              | 405          | 275        | 75                       | 8                        | 47                                                                         |
| <b>Характеристики пациентов</b>                   |              |            |                          |                          |                                                                            |
| Возраст, М±SD, лет                                | 63,5±10,1    | 63,5±10,1  | 64,6±9,0                 | 62,0±10,9                | 62,1±11,2                                                                  |
| Женщины, n (%)                                    | 204 (50,4)   | 134 (48,7) | 38 (50,7)                | 4 (50,0)                 | 28 (59,6)                                                                  |
| Индекс массы тела, М±SD, кг/м <sup>2</sup>        | 30,38±5,36   | 30,47±5,50 | 30,07±4,73               | 31,06±7,08               | 30,21±5,36                                                                 |
| Клиренс креатинина, М±SD, мл/мин                  | 86,8±30,9    | 88,5±32,1  | 81,0±27,2                | 86,3±41,7                | 86,3±26,7                                                                  |
| Клиренс креатинина <50 мл/мин, n (%)*             | 32 (7,9)     | 18 (6,5)   | 8 (10,7)                 | 1 (12,5)                 | 5 (10,6)                                                                   |
| Клиренс креатинина <60 мл/мин, n (%)*             | 71 (17,5)    | 47 (17,1)  | 15 (20)                  | 3 (37,5)                 | 6 (12,8)                                                                   |
| <b>Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)</b> |              |            |                          |                          |                                                                            |
| Инсульт в анамнезе                                | 36 (8,9)     | 28 (10,2)  | 3 (4,0)                  | 2 (25,0)                 | 3 (36,4)                                                                   |
| Транзиторная ишемическая атака в анамнезе         | 19 (4,7)     | 11 (4,0)   | 5 (6,7)                  | 1 (12,5)                 | 2 (4,3)                                                                    |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                       | 58 (14,3)    | 34 (12,4)  | 13 (17,3)                | 1 (12,5)                 | 10 (21,3)                                                                  |
| Ишемическая болезнь сердца                        | 151 (37,3)   | 97 (35,3)  | 28 (37,3)                | 2 (25,0)                 | 24 (51,1)                                                                  |
| Застойная сердечная недостаточность               | 228 (56,3)   | 157 (57,1) | 36 (48,0)                | 6 (75,0)                 | 29 (61,7)                                                                  |
| Функциональный класс (NYHA)                       |              |            |                          |                          |                                                                            |
| II                                                | 157 (68,9)   | 109 (69,4) | 22 (61,1)                | 3 (50,0)                 | 23 (79,3)                                                                  |
| III                                               | 52 (22,8)    | 33 (21,0)  | 12 (33,3)                | 3 (50,0)                 | 4 (13,8)                                                                   |
| Артериальная гипертензия                          | 380 (93,8)   | 256 (93,1) | 71 (94,7)                | 7 (87,5)                 | 46 (97,9)                                                                  |
| Систолическое АД >160 мм рт.ст.                   | 57 (15,0)    | 31 (12,1)  | 10 (14,1)                | 0 (0,0)                  | 16 (34,8)                                                                  |
| Сахарный диабет                                   | 78 (19,3)    | 53 (19,3)  | 11 (14,7)                | 5 (62,5)                 | 9 (19,1)                                                                   |
| Рак                                               | 22 (5,4)     | 16 (5,8)   | 5 (6,7)                  | 0 (0,0)                  | 1 (2,1)                                                                    |
| Прием анти тромботических препаратов              | 102 (25,2)   | 44 (16,0)  | 12 (16,0)                | 1 (12,5)                 | 45 (95,7)                                                                  |
| Кровотечения в анамнезе                           | 22 (5,4)     | 11 (4,0)   | 10 (13,3)                | 0 (0,0)                  | 1 (2,1)                                                                    |

**Примечание:** \* — доли представлены от количества пациентов, для которых были доступны данные.

**Сокращение:** АД — артериальное давление.

Таблица 2

**Риск инсульта и риск кровотечений у пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ,  
в зависимости от получаемой анти тромботической терапии**

| Параметр                                                                     | Все пациенты | Дабигатран | Антагонист<br>витамина К | Ингибиторы<br>Ха фактора | Анти тромботические<br>препараты или без<br>анти тромботической<br>терапии |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Количество пациентов                                                         | 405          | 275        | 75                       | 8                        | 47                                                                         |
| <b>Риск инсульта</b>                                                         |              |            |                          |                          |                                                                            |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, М±SD, баллы                          | 3,2±1,5      | 3,2±1,5    | 3,1±1,6                  | 4,3±1,7                  | 3,4±1,6                                                                    |
| <b>Категории риска инсульта по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, n (%)</b> |              |            |                          |                          |                                                                            |
| Умеренный риск (1 балл)                                                      | 58 (14,3)    | 34 (12,4)  | 16 (21,3)                | 1 (12,5)                 | 7 (14,9)                                                                   |
| Высокий риск (2 и более баллов)                                              | 347 (85,7)   | 241 (87,6) | 59 (78,7)                | 7 (87,5)                 | 40 (85,1)                                                                  |
| <b>Риск кровотечений</b>                                                     |              |            |                          |                          |                                                                            |
| HAS-BLED, М±SD, баллы                                                        | 1,0±0,8      | 0,9±0,8    | 0,9±0,7                  | 0,8±0,7                  | 1,8±0,6                                                                    |
| <b>Категории риска по HAS-BLED, n (%)</b>                                    |              |            |                          |                          |                                                                            |
| Низкий (<3 баллов)                                                           | 381 (94,1)   | 260 (94,5) | 72 (96,0)                | 8 (100,0)                | 41 (87,2)                                                                  |
| Высокий (3 и более баллов)                                                   | 12 (3,0)     | 7 (2,5)    | 1 (1,3)                  | 0 (0,0)                  | 4 (8,5)                                                                    |
| Нет данных                                                                   | 12 (3,0)     | 8 (2,9)    | 2 (2,7)                  | 0 (0,0)                  | 2 (4,3)                                                                    |

Из 55 оставшихся пациентов 47 получали анти тромботические препараты или не получали никакой анти тромботической терапии, а остальные 8 — один из ингибиторов Ха фактора.

Клинико-демографические характеристики пациентов, получающих различную анти тромботическую терапию, представлены в таблице 1. Поскольку группа пациентов, получающих терапию дабигатраном,

Таблица 3

**Характеристики ФП у пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ,  
в зависимости от получаемой антитромботической терапии**

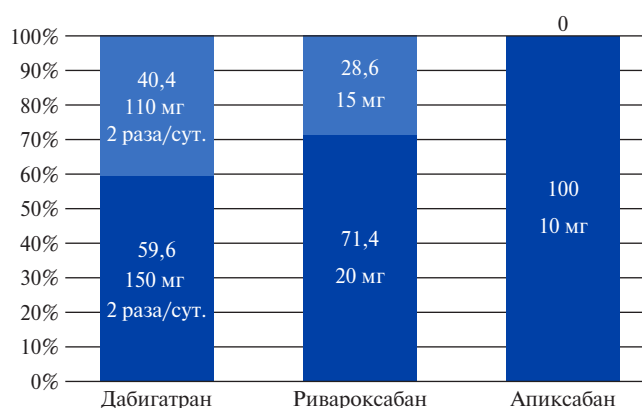
| Параметр                                   | Все пациенты | Дабигатран | Антагонист<br>витамина К | Ингибиторы<br>Ха фактора | Антитромбоцитарные<br>препараты или без<br>антитромботической<br>терапии |
|--------------------------------------------|--------------|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Количество пациентов                       | 405          | 275        | 75                       | 8                        | 47                                                                       |
| <b>Клинические проявления, n (%)</b>       |              |            |                          |                          |                                                                          |
| Симптомная                                 | 148 (36,5)   | 99 (36,0)  | 28 (37,3)                | 4 (50,0)                 | 17 (36,2)                                                                |
| Симптомы минимально выражены               | 200 (49,4)   | 138 (50,2) | 40 (53,3)                | 3 (37,5)                 | 19 (40,4)                                                                |
| Нет симптомов                              | 57 (14,1)    | 38 (13,8)  | 7 (9,3)                  | 1 (12,5)                 | 11 (23,4)                                                                |
| <b>Форма фибрилляции предсердий, n (%)</b> |              |            |                          |                          |                                                                          |
| Пароксизмальная                            | 220 (54,3)   | 146 (53,1) | 35 (46,7)                | 3 (37,5)                 | 36 (76,6)                                                                |
| Персистирующая                             | 123 (30,4)   | 88 (33,2)  | 25 (33,3)                | 5 (62,5)                 | 5 (10,6)                                                                 |
| Постоянная                                 | 62 (15,3)    | 41 (14,9)  | 15 (20,0)                | 0 (0,0)                  | 6 (12,8)                                                                 |
| Кардиоверсия в анамнезе, n (%)             | 103 (25,4)   | 69 (25,1)  | 18 (24,0)                | 4 (50,0)                 | 12 (25,5)                                                                |

была наибольшей, определение разницы между различными группами было ограничено из-за пересечения пациентов. Так, средний возраст составил 63,5 года в группе дабигатрана. Наиболее частыми сопутствующими состояниями оказались артериальная гипертензия (93%), застойная сердечная недостаточность (СН) (57%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (35%). Причем инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт в анамнезе имели 12% и 10% пациентов, соответственно.

В группе пациентов без терапии ОАК (т.е. получающих антитромбоцитарные препараты или не получающих никакой антитромботической терапии) по сравнению с другими группами (НОАК и АВК) обращает на себя внимание более высокая доля женщин, более высокая частота инсульта и ИМ в анамнезе, ИБС, артериальной гипертензии, в т.ч. неконтролируемой (систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.). Несмотря на малое абсолютное число пациентов с раком или кровотечением в анамнезе, их доля в группе без ОАК была ниже (табл. 1).

В таблице 2 показан риск инсульта и кровотечений. Средние значения по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в группе дабигатрана составили 3,2 балла, что несколько больше, чем в группе АВК (3,1) и меньше, чем в группе пациентов, не получающих ОАК (3,4). Доля пациентов, получающих терапию дабигатраном и имеющих по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc высокий риск инсульта, составила 88% vs 79% в группе АВК.

Следует отметить, что пациенты, получающие антитромбоцитарные препараты или не получающие никакой антитромботической терапии, характеризовались наибольшим средним количеством баллов по шкале HAS-BLED (1,8 vs 1,0 в общей группе, 0,9 в группах дабигатрана и АВК) и наибольшей долей пациентов с высоким (≥3 баллов) риском кровотечений (табл. 2).



**Рис. 1.** Распределение пациентов в зависимости от доз прямых ОАК.

Анализ характеристик ФП в зависимости от анти-тромботической терапии (табл. 3) выявил, что среди пациентов, получающих антитромбоцитарные препараты или не получающих никакой антитромботической терапии, по сравнению с другими группами значительно чаще встречалась бессимптомная и пароксизмальная ФП и значительно реже — персистирующая.

**Характеристика пациентов в группах с различными дозами дабигатрана**

Распределение пациентов в зависимости от доз НОАК представлено на рисунке 1.

Из 275 больных ФП, получавших терапию дабигатраном, 164 (59,6%) пациента получали дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., 111 (40,4%) — 110 мг 2 раза/сут. Проанализированы клинико-демографические характеристики пациентов в группах с различными дозами дабигатрана (табл. 4).

Пациенты, получавшие дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут., были старше, при этом доля больных ≥65

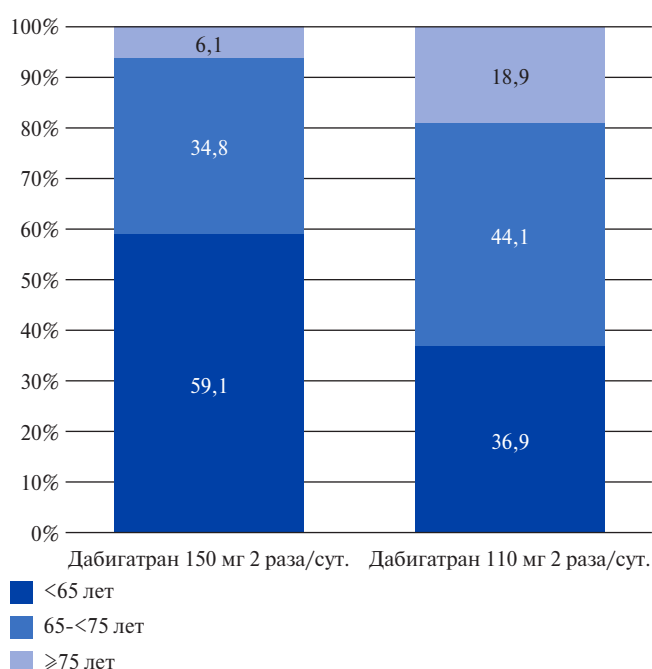
Таблица 4

**Характеристика пациентов, включенных во II фазу регистра GLORIA-AF в РФ,  
в зависимости от получаемой дозы дабигатрана**

| Параметр                                                             | Дабигатран<br>150 мг 2 раза/сут. | Дабигатран<br>110 мг 2 раза/сут. |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Количество пациентов                                                 | 164                              | 111                              |
| <b>Характеристики пациентов</b>                                      |                                  |                                  |
| Возраст, М±SD, лет                                                   | 61,5±9,7                         | 66,5±10,0                        |
| Женщины, n (%)                                                       | 76 (46,3)                        | 58 (52,3)                        |
| Индекс массы тела, М±SD, кг/м <sup>2</sup>                           | 31,32±5,76                       | 29,23±4,84                       |
| Клиренс креатинина, М±SD, мл/мин                                     | 93,9±32,7                        | 80,3±29,6                        |
| Клиренс креатинина <50 мл/мин, n (%)*                                | 6 (3,7)                          | 12 (10,8)                        |
| Клиренс креатинина <60 мл/мин, n (%)*                                | 23 (14,0)                        | 24 (21,6)                        |
| <b>Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)</b>                    |                                  |                                  |
| Инсульт в анамнезе                                                   | 16 (9,8)                         | 12 (10,8)                        |
| Транзиторная ишемическая атака в анамнезе                            | 6 (3,7)                          | 5 (4,5)                          |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                                          | 16 (9,8)                         | 18 (16,2)                        |
| Ишемическая болезнь сердца                                           | 42 (25,6)                        | 55 (49,5)                        |
| Застойная сердечная недостаточность                                  | 77 (47,0)                        | 80 (72,1)                        |
| Функциональный класс (NYHA)                                          |                                  |                                  |
| II                                                                   | 50 (64,9)                        | 59 (73,8)                        |
| III                                                                  | 20 (26,0)                        | 13 (16,3)                        |
| Артериальная гипертензия                                             | 153 (93,3)                       | 103 (92,8)                       |
| Систолическое АД >160 мм рт.ст.                                      | 16 (10,5)                        | 15 (14,6)                        |
| Сахарный диабет                                                      | 34 (20,7)                        | 19 (17,1)                        |
| Рак                                                                  | 9 (5,5)                          | 7 (6,3)                          |
| Длительный прием антитромбоцитарных препаратов наряду с дабигатраном | 33 (20,1)                        | 11 (9,9)                         |
| Прием антитромбоцитарных препаратов исходно                          | 35 (21,3)                        | 17 (15,3)                        |
| Кровотечения в анамнезе                                              | 6 (3,7)                          | 5 (4,5)                          |

**Примечание:** \* — доли представлены от количества пациентов, для которых были доступны данные.

**Сокращение:** АД — артериальное давление.

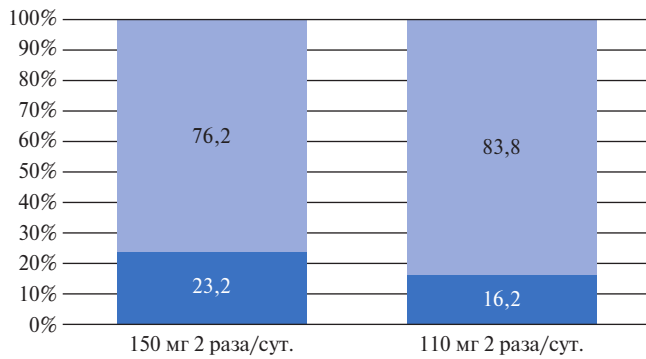


**Рис. 2.** Распределение пациентов по возрасту в группах с различными дозами дабигатрана.

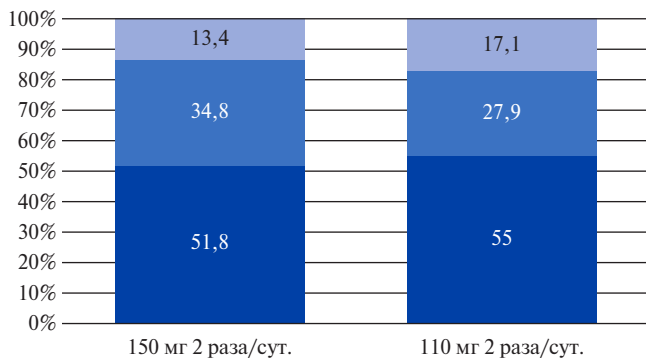
лет в этой группе составила 63% vs 40,9% среди получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., а ≥75 лет — 18,9% vs 6,1%, соответственно (рис. 2). В группе меньшей дозы дабигатрана также была выше пропорция женщин.

Пациенты, получавшие дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут., отличались худшей функцией почек (меньшим клиренсом креатинина), а доля пациентов с клиренсом креатинина <50 мл/мин была в 3 раза больше по сравнению с пациентами, получавшими дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. Кроме того, пациенты в группе меньшей дозы дабигатрана несколько чаще имели в анамнезе острые cerebrovasкулярные события (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) (15,3% и 13,5%), характеризовались более высокой частотой перенесенного ИМ (в 1,7 раза), ИБС (в 1,9 раза), неконтролируемой артериальной гипертензии (в 1,4 раза). Сахарный диабет и рак встречались с сопоставимой частотой.

Таким образом, анализ клинико-демографических показателей демонстрирует, что меньшие дозы дабигатрана (110 мг 2 раза/сут.) чаще назначались пациентам 65 лет и старше, женщинам, пациентам



**Рис. 3.** Распределение пациентов по риску инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в группах с различными дозами дабигатрана.



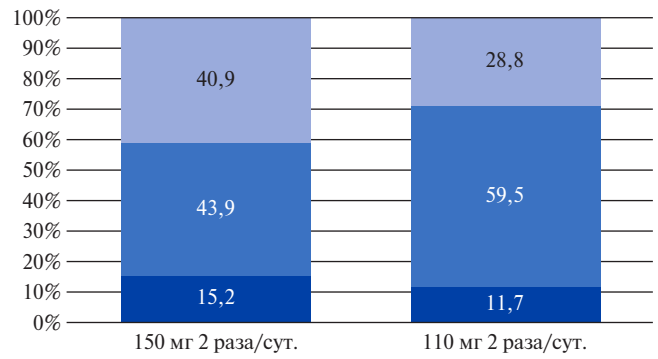
**Рис. 5.** Распределение пациентов по формам ФП в группах с различными дозами дабигатрана.

с анамнезом цереброваскулярных и коронарных событий и худшей функцией почек (табл. 4).

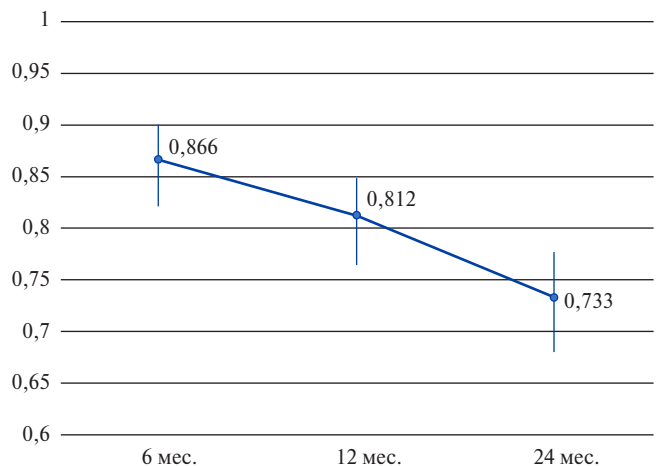
В группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. оказалось существенно больше пациентов как получавших антитромбоцитарные препараты исходно, так и длительно наряду с дабигатраном в период наблюдения (табл. 4).

Кровотечения в анамнезе встречались редко в обеих группах.

Тот факт, что пациенты, получавшие меньшую дозу дабигатрана, были клинически тяжелее, подтверждается и более высоким риском инсульта и системных эмболий. При оценке риска инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc средние значения у пациентов в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. составили  $3,0 \pm 1,5$ , а в группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут.  $3,6 \pm 1,5$  баллов. Таким образом, доля пациентов с высоким риском инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc была выше в группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. (рис. 3).



**Рис. 4.** Распределение пациентов по выраженности клинических проявлений ФП в группах с различными дозами дабигатрана.



**Рис. 6.** Вероятность продолжения приема дабигатрана.

Напротив, пациенты в группах с различными дозами дабигатрана были сопоставимы по риску кровотечений. Так, риск кровотечений по шкале HAS-BLED составил  $0,8 \pm 0,8$  и  $1,0 \pm 0,7$  баллов в группах дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. и 110 мг 2 раза/сут., соответственно. Высокий риск кровотечений ( $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED) отмечался у 4 (2,4%) и 3 (2,7%) пациентов в группах дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. и 110 мг 2 раза/сут.

Представляет интерес анализ характеристик ФП у пациентов, получающих различные дозы дабигатрана. Пропорция пациентов с выраженными симптомами была существенно выше в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. (рис. 4). В группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. чаще по сравнению с группой 150 мг 2 раза/сут. встречались пациенты с постоянной и пароксизмальной формами ФП, реже — с персистирующей (рис. 5).

Кардиоверсию чаще выполняли у пациентов в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут., чем в группе 110 мг 2 раза/сут.: в 31,6% и 20,7% случаев, соответственно.

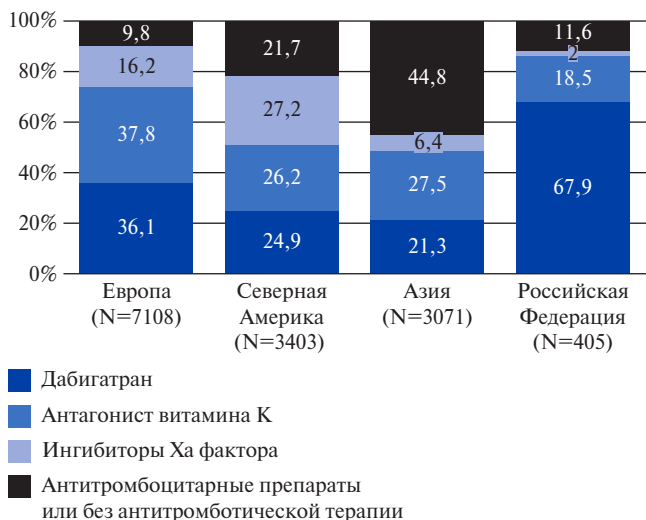


Рис. 7. Анти тромботическая терапия в зависимости от региона.

### Удержание пациентов на терапии

Медиана длительности лечения дабигатраном в рамках периода наблюдения составила 24,0 мес., среднее —  $19,7 \pm 8,09$  мес. Вероятность удержания на терапии дабигатраном 0,87 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,82–0,90), 0,81 (95% ДИ 0,76–0,85) и 0,73 (95% ДИ 0,67–0,78) через 6, 12 и 24 мес. наблюдения, соответственно (рис. 6).

### Обсуждение

У пациентов с недавно диагностированной неклапанной ФП с повышенным риском инсульта (по крайней мере 1 балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), включенных во II фазу глобального регистра GLORIA-AF в РФ, изучены клиничко-демографические характеристики в зависимости от получаемой анти тромботической терапии. При включении во II фазу исследования 88,4% пациентов российской когорты получали терапию ОАК, 11,6% — анти тромбоцитарными препаратами или не получали никакой анти тромботической терапии. При этом НОАК получали 69,9% пациентов (67,9% — дабигатран), АВК — 18,5%.

В программе GLORIA-AF большинство (90,0%) пациентов составили пациенты из Европы, Северной Америки и Азии. Следует отметить, что Россия была включена в когорту азиатского региона. Согласно данным глобального регистра, при включении во II фазу примерно половина (47,6%) пациентов получала терапию НОАК, 32,3% — АВК, 12,1% — анти тромбоцитарные препараты, 7,8% не получали никакой анти тромботической терапии (т.е. 19,9% пациентов не получали терапию ОАК) [15]. Обнаружены выраженные межрегиональные различия в частоте назначения анти тромботической терапии (рис. 7) [15, 16]. Частота назначения ОАК в целом наибольшая в Европе (90,1%), наименьшая — в Азии (55,2%). Несмотря

на то, что НОАК повсеместно замещают АВК и становятся приоритетной анти тромботической стратегией, межрегиональные различия в частоте назначения существенны. В европейских центрах больше пациентов получали НОАК, чем АВК (52,3% и 37,8%), в Азии доля пациентов, получающих НОАК, составила всего 27,7%. Результаты регистра GLORIA-AF также свидетельствуют о необходимости повышения приверженности врачей рекомендациям по ведению пациентов с ФП. 17,7% пациентов с высоким риском развития инсульта (8,8% в Европе, 18,9% в Северной Америке, 42,4% в Азии) не получают терапию ОАК.

Таким образом, в российской когорте выше доля пациентов, получающих терапию ОАК в целом, и НОАК, в частности. При этом пропорция пациентов, получающих АВК, анти тромбоцитарные препараты или не получающих никакой анти тромботической терапии, существенно меньше.

Гетерогенность полученных результатов может быть обусловлена различными исходными характеристиками пациентов, коморбидными состояниями, рисками инсульта и кровотечений. Тип центра и специальность врача, участвующего в программе GLORIA-AF, также могли оказать влияние. Большинство исследовательских центров в РФ работали на базе крупных городских или областных лечебно-профилактических учреждений, либо на академических клинических базах. С этим, вероятно, связана высокая доля пациентов, которые получали НОАК в РФ.

Характеристики российской когорты пациентов, получающих дабигатран, сопоставлены с параметрами пациентов, получающих дабигатран в целом во II фазе глобального регистра GLORIA-AF (n=2937) (табл. 5) [17]. Пациенты российской когорты были младше, доля женщин и больных <65 лет была выше, а 75 лет и старше — ниже, чем в глобальном регистре. Пациенты, включенные в регистр в РФ, характеризовались более высоким индексом массы тела и клиренсом креатинина, они чаще имели ИБС, ИМ в анамнезе, артериальную гипертензию, застойную СН. Следует отметить, что подобные отличия в частоте коморбидных состояний были характерны для всей российской когорты, а не только для пациентов, получающих терапию дабигатраном [14, 15].

Пациенты российской когорты, получающие терапию дабигатраном, характеризовались сопоставимой с пациентами глобального регистра частотой различных типов ФП. Анализ клинических проявлений ФП выявил, что в российской когорте симптомы (как выраженные, так и минимальные) встречались чаще, а бессимптомная ФП — в два раза реже, чем у пациентов глобального регистра. Сравниваемые группы характеризовались сопоставимым риском инсульта и системных эмболий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, в то время как риск кровотечений по шкале HAS-BLED у пациентов глобального регистра, так

Таблица 5

## Характеристики пациентов, получающих дабигатран, в РФ и в целом в глобальном регистре GLORIA-AF

| Параметр                                                                     | РФ                         | Глобальные данные          |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                              | Дабигатран<br>Все пациенты | Дабигатран<br>Все пациенты |
| Количество пациентов                                                         | 275                        | 2937                       |
| <b>Характеристики пациентов</b>                                              |                            |                            |
| Возраст, М±SD, лет                                                           | 63,5±10,1                  | 70,3±10,2                  |
| Возраст <65 лет, n (%)                                                       | 138 (50,2)                 | 790 (26,9)                 |
| Возраст 65–<75 лет, n (%)                                                    | 106 (38,5)                 | 1070 (36,4)                |
| Возраст 75 лет и старше, n (%)                                               | 31 (11,3)                  | 1077 (36,7)                |
| Женщины, n (%)                                                               | 134 (48,7)                 | 1314 (44,7)                |
| Индекс массы тела, М±SD, кг/м <sup>2</sup>                                   | 30,47±5,50                 | 29,2±6,1                   |
| Клиренс креатинина, М±SD, мл/мин                                             | 88,5±32,1                  | 83,2±35,9                  |
| Клиренс креатинина <50 мл/мин, n (%)*                                        | 18 (6,5)                   |                            |
| Клиренс креатинина <60 мл/мин, n (%)*                                        | 47 (17,1)                  |                            |
| <b>Анамнез и сопутствующие заболевания, n (%)</b>                            |                            |                            |
| Инсульт в анамнезе                                                           | 28 (10,2)                  | 296 (10,1)                 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                                                  | 34 (12,4)                  | 248 (8,4)                  |
| Ишемическая болезнь сердца                                                   | 97 (35,3)                  | 592 (20,2)                 |
| Застойная сердечная недостаточность                                          | 157 (57,1)                 | 732 (24,9)                 |
| Артериальная гипертензия                                                     | 256 (93,1)                 | 2317 (78,9)                |
| Сахарный диабет                                                              | 53 (19,3)                  | 666 (22,7)                 |
| Кровотечения в анамнезе                                                      | 11 (4,0)                   | 147 (5,0)                  |
| <b>Характеристики ФП, n (%)</b>                                              |                            |                            |
| <b>Тип ФП</b>                                                                |                            |                            |
| Пароксизмальная                                                              | 146 (53,1)                 | 1486 (50,6)                |
| Персистирующая                                                               | 88 (32,0)                  | 1063 (36,2)                |
| Постоянная                                                                   | 41 (14,9)                  | 388 (13,2)                 |
| <b>Клинические проявления</b>                                                |                            |                            |
| Симптомы выражены                                                            | 99 (36,0)                  | 779 (26,5)                 |
| Симптомы минимально выражены                                                 | 138 (50,2)                 | 1365 (46,5)                |
| Нет симптомов                                                                | 38 (13,8)                  | 793 (27,0)                 |
| <b>Риск инсульта и кровотечений</b>                                          |                            |                            |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC, М±SD, баллы                          | 3,2±1,5                    | 3,2±1,4                    |
| <b>Категории риска инсульта по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC, n (%)</b> |                            |                            |
| Умеренный риск (1 балл)                                                      | 34 (12,4)                  | 346 (11,8)                 |
| Высокий риск (2 и более баллов)                                              | 241 (87,6)                 | 2591 (88,2)                |
| HAS-BLED, М±SD, баллы                                                        | 0,9±0,8                    | 1,2±0,8                    |
| <b>Категории риска по HAS-BLED, n (%)</b>                                    |                            |                            |
| Высокий (3 и более баллов)                                                   | 7 (2,5)                    | 184 (6,3)                  |

**Примечание:** \* — доли представлены от количества пациентов, для которых были доступны данные.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, РФ — Российская Федерация, ФП — фибрилляцией предсердий.

же, как и доля пациентов с высоким риском кровотечений, были выше.

Таким образом, сравнение пациентов, получающих дабигатран в РФ, с глобальными данными демонстрирует ранее выявленные особенности российской популяции, включенной во II фазу регистра GLORIA-AF: более высокую частоту коморбидных состояний.

В программе GLORIA-AF дозы препаратов выбирались по усмотрению врача. Представляет интерес сравнение доли пациентов, получающих различные

дозы дабигатрана. В глобальном регистре дабигатран 150 мг 2 раза/сут. был назначен 1748 (59,5%) пациентам, дабигатран 110 мг 2 раза/сут. — 1106 (37,7%), дабигатран 75 мг 2 раза/сут. — 73 (2,5%) пациентам. В РФ дабигатран 150 мг 2 раза/сут. получали 164 (59,6%), что совпадает с глобальными данными.

Анализ характеристик пациентов, получающих сниженные дозы дабигатрана в РФ и в глобальном регистре, демонстрирует ряд схожих тенденций [17]. В РФ, как и в глобальном регистре GLORIA-AF, пациенты, которым был выбран режим дозирования

дабигатрана 110 мг 2 раза/сут., по сравнению с режимом 150 мг 2 раза/сут., были старше, характеризовались большей долей пациентов  $\geq 75$  лет, более высокой частотой ИМ в анамнезе, ИБС, СН, худшей функцией почек (меньшим клиренсом креатинина). Кроме того, пациенты в группе сниженной дозы дабигатрана имели более высокий риск инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Наряду с этим, между российской и глобальной когортами пациентов, получающих сниженные дозы дабигатрана по сравнению с режимом 150 мг 2 раза/сут., выявлены различия. В РФ частота перенесенного инсульта в группах пациентов, получающих дабигатран 150 мг 2 раза/сут. и 110 мг 2 раза/сут., была сопоставима, так же, как и риск кровотечений по шкале HAS-BLED. Напротив, в глобальном регистре в группе дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. доля пациентов с анамнезом инсульта, сумма баллов по шкале риска кровотечений HAS-BLED, доля пациентов с высоким риском кровотечений была выше, чем в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что выбирая режим сниженных доз дабигатрана врачи в РФ и в других регионах руководствуются схожими мотивами, в т.ч. принимаются во внимание выводы исследования RE-LY, требования локальных инструкций по применению.

Согласно инструкции по применению дабигатрана (Прадакса®), утвержденной в РФ, единственным фактором, определяющим у пациентов с ФП с целью профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности назначение дабигатрана в суточной дозе 220 мг (1 капс. по 110 мг 2 раза/сут.), является возраст старше 80 лет [18]. Также снижение дозы до 220 мг по усмотрению врача возможно при наличии у пациента одного или нескольких факторов риска кровотечений, таких как: возраст 75 лет и старше; умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина — 30–50 мл/мин); одновременное применение ингибиторов гликопротеина Р, одновременный прием антиагрегантов, указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) предписывает выбор суточной дозы дабигатрана 220 мг (110 мг 2 раза/сут.) двум группам пациентов: старше 80 лет, а также получающих терапию верапамилом [19]. Выбор суточной дозы 300 мг или 220 мг на основании индивидуальной оценки тромбоэмболического риска и риска кровотечений осуществляется у пациентов в возрасте 75–80 лет, с умеренным нарушением функции почек, пациентов с гастритом, эзофагитом, гастроэзофагеальным рефлюксом, других пациентов с повышенным риском кровотечений.

В исследовании RE-LY при длительном (в среднем ~20 мес.) применении у пациентов с ФП и умеренным или высоким риском инсульта или системных тромбо-

эмболий было показано, что дабигатран в дозе 110 мг, назначенный 2 раза/сут., не уступал варфарину по эффективности предотвращения инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП; также в группе дабигатрана было отмечено снижение риска внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений. Применение более высокой дозы (150 мг 2 раза/сут.) статистически значимо снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смертности, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений по сравнению с варфарином. Меньшая доза дабигатрана характеризовалась существенно более низким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином. Чистый клинический эффект оценивался путем определения комбинированной конечной точки, включавшей частоту инсульта, системных тромбоэмболий, легочных тромбоэмболий, острого ИМ, сердечно-сосудистой смертности и больших кровотечений. Ежегодная частота перечисленных событий у пациентов, получавших дабигатран, была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин [8].

Важнейшим условием эффективности и безопасности антитромботической терапии является приверженность к назначенному режиму приема. В РФ средняя длительность лечения дабигатраном в соответствии с первоначально выбранным режимом дозирования составила  $19,16 \pm 8,46$  мес., а вероятность удержания на терапии дабигатраном через 24 мес. — 73,3%. В глобальном регистре GLORIA-AF эти значения составили  $17,7 \pm 9,3$  мес. и ~70%, соответственно [17]. Недавно опубликованы глобальные результаты изучения удержания пациентов на терапии дабигатраном, причин прекращения приема и исходов после прекращения терапии [20]. В целом двухлетняя вероятность удержания на терапии дабигатраном во II фазе регистра GLORIA-AF составила 70,9% (95% ДИ 69,6–72,2). Вероятность удержания была ниже в первые 6 мес. (83,7% [82,7–84,8]), чем в последующие периоды (от 6 до 12 мес. 92,5% [91,6–93,3]; от 12 до 18 мес. 95,1% [94,3–95,8]; от 18 до 24 мес. 96,3% [95,6–96,9]). Из 1305 пациентов (26,9%), прекративших прием дабигатрана, у 457 (35,0%) в качестве причины прекращения приема были отмечены нежелательные явления. Стандартизированный показатель частоты инсульта после прекращения лечения (на 100 пациентов в год) у пациентов, прекративших лечение без перехода на другой ОАК, составил 1,76 (95% ДИ 0,89–2,76) и 1,02 (95% ДИ 0,43–1,76) у тех, кто перешел на другой ОАК, что соответствует ожидаемой пользе от продолжения лечения. Пациенты, продолжающие прием дабигатрана в течение 1 года, имели >90% вероятности удержания на терапии в течение 2 лет. Эти результаты свидетельствуют о необходимости сосредоточить усилия на мероприятиях по повышению приверженности к терапии на раннем периоде после начала лечения.

# ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#  
НОАК, сочетающий 4 преимущества  
по сравнению с хорошо  
контролируемым варфарином<sup>1</sup>:**

- ✓ Снижение на 24%\* риска ишемического инсульта<sup>1,2</sup>
- ✓ Снижение на 20%\*\* риска сердечно-сосудистой смерти<sup>3</sup>
- ✓ Снижение на 72%\*\* риска внутримозговых кровоизлияний<sup>3</sup>
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации<sup>4-6</sup>

\*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступным по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. \*\*Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. #Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf), дата доступа – 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®). Регистрационный номер:** ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексيلات. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, кровянистые артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дельтапарин и др.), производных гепарина (фондапаринус и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кетоназола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронадрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсулы по блистеру: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отставив фольгу; не выдавливайте капсулу через фольгу. **Побочное действие:** возможные побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ТГВ после ортопедических операций, для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** Особые указания: риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или эритроцитного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °C. Не помещайте капсулы в таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

**Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Регистрационный номер:** ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** в 1 флаконе: действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению:** препарат ПРАКСБАЙНД® – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация теста на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД® в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или Пациент нуждается во второй неотложной хирургической процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT), разведенное тромбиновое время (rTV) и эритроцитное время свертывания (ЭВС). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается. До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД® – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антигеморрагической терапии. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙНД® при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другие антигеморрагические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антигеморрагической терапии подвергает пациента риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность у пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требует. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД® была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °C в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Высокая вероятность удержания на терапии является потенциальным преимуществом НОАК перед АВК. По данным ретроспективного когортного исследования 58593 пациентов с неклапанной ФП, через 1 год после инициации терапии варфарином только 45% пациентов продолжали принимать АВК [21]. В проспективном исследовании с ривароксабаном с режимом приема 1 раз/сут. вероятность удержания на терапии через 1 год составила 80% (данные 24 мес. недоступны), что сопоставимо с вероятностью удержания на терапии дабигатраном с режимом приема 2 раза/сут. [22]. Результаты свидетельствуют о том, что режим дозирования 1 или 2 раза/сут. не оказывает значимого влияния на вероятность удержания на терапии НОАК.

### Заключение

В РФ пациентам с недавно диагностированной ФП, имеющим повышенный риск инсульта, чаще по срав-

нению с глобальной когортой регистра GLORIA-AF назначается терапия ОАК, и прямыми ОАК в частности. Пациенты российской когорты, получающие дабигатран, отличаются от пациентов глобальной когорты большей коморбидностью. Вместе с тем, пациенты, получающие сниженные дозы дабигатрана как в РФ, так и в глобальном регистре, характеризуются большей долей пациентов  $\geq 75$  лет, более высокой частотой ИМ в анамнезе, ИБС, СН, худшей функцией почек, более высоким риском инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Вероятность удержания на терапии дабигатраном через 24 мес. в РФ и в глобальной когорте была высокой и составила ~70%.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке компании Берингер Ингельхайм. G.Y.N. Lip и M. V. Huisman — сопредседатели исследования GLORIA-AF и главные соавторы.

### Литература/References

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8. doi:10.1161/01.str.22.8.983.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; Active Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
- 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(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Atrial fibrillation and flutter in adults. Clinical guidelines, Ministry of health of the Russian Federation, 2016. (In Russ.) Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru>.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, et al; GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(4):307-314. doi:10.1136/heartjnl-2016-309832.
- 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 (PREVER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6-14. doi:10.1093/europace/eut263.
- Huisman MV, Lip GY, 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. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.006.
- Shlyakhto EV, Yezhov AV, Zenin SA, et al. Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation. Data from the global register GLORIA AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):21-7. (In Russ.) Шляхто Е. В., Езов 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;(9):21-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-138-142.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):777-85. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.061.
- 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;117(12):2376-88. doi:10.1160/TH17-08-0555.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018;198:55-63. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.018.
- Instruction for use of the drug for medical use Pradaxa. (In Russ.) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса. <https://grls.rosminzdrav.ru/>, дата доступа 10 февраля 2020
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pradaxa#product-information-section>, дата доступа 10 февраля 2020
- Paquette M, França LR, Teutsch C, et al. Dabigatran Persistence and Outcomes Following Discontinuation in Atrial Fibrillation Patients from the GLORIA-AF Registry. *Am J Cardiol*. 2020;125(3):383-91. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.047.
- Spivey CA, Qiao Y, Liu X, et al. Discontinuation/Interruption of warfarin therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(7):596-606. doi:10.18553/jmcp.2015.21.7.596.
- Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.