



Обзор

Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии: роль суррогатных критериев

С.Р. Гиляревский✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉sgilarevsky@rambler.ru

Аннотация

Статья посвящена проблеме использования косвенных показателей, или суррогатных критериев (СК), как в рандомизированных клинических, так и в обсервационных исследованиях. Рассматриваются основания для более широкого использования СК при оценке результатов клинических исследований. Обсуждаются возможные отрицательные последствия широкого применения косвенных показателей и необходимость информирования врачей о получении доказательной информации с помощью СК, а не истинных клинических исходов. Приводятся данные анализов, посвященных выявлению наиболее важных проблем использования СК при оценке эффективности определенных вмешательств. Отдельно рассматривается проблема использования СК при оценке эффективности и безопасности применения антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий или венозными тромбоэмболическими осложнениями. Приводятся необходимые условия, обеспечивающие возможность применения СК в исследованиях по оценке эффективности вмешательств. Рассматриваются примеры использования как обоснованного, так и недостаточно обоснованного использования СК по оценке эффективности антикоагулянтов в различных клинических ситуациях. Обсуждаются результаты рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности приема антикоагулянта, основанного на выявлении СК фибрилляции предсердий с помощью имплантированных в сердце устройств. Отдельно рассматривается проблема использования СК при оценке риска развития кровотечений в исследованиях по оценке эффектов антикоагулянтов. Приводятся мнения экспертов, подчеркивающих необходимость осторожного использования СК при оценке частоты развития как венозных тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений, так как в таких случаях результаты сопоставления пользы и риска от вмешательства могут быть существенно искажены.

Ключевые слова: суррогатные критерии, фибрилляция предсердий, венозные тромбоэмболические осложнения, апиксабан, ривароксабан, варфарин.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Критерии оценки эффективности антикоагулянтной терапии: роль суррогатных критериев. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (2): 6–14. DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00382

Review

Criteria for evaluation of the anticoagulant therapy efficacy: the role of «surrogate criteria»

Sergey R. Gilyarevsky✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉sgilarevsky@rambler.ru

Abstract

The article is devoted to the problem of using indirect indicators, or surrogate criteria, both in randomized clinical and observational studies. The reasons for the increasing frequency of using surrogate criteria in assessing the results of clinical trials are considered. The possible negative consequences of the widespread use of proxy measures and the need to educate clinicians to obtain evidence-based information using surrogate criteria rather than true clinical outcomes are discussed. Data from analyzes aimed at identifying the most important problems in the use of surrogate criteria in assessing the effectiveness of certain interventions are presented. The problem of using surrogate criteria in assessing the effectiveness and safety of the use of anticoagulants in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolic complications is separately considered. The necessary conditions are provided to ensure the possibility of using surrogate criteria in studies assessing the effectiveness of interventions. Examples of the use of both justified and insufficiently justified use of surrogate criteria for assessing the effectiveness of anticoagulants in various clinical situations are considered. The results of a randomized clinical trial evaluating the effectiveness of an anticoagulant based on identifying surrogate criteria for atrial fibrillation using devices implanted in the heart are discussed. The problem of using surrogate criteria when assessing the risk of bleeding in studies assessing the effects of anticoagulants is discussed separately. The opinions of experts are presented, emphasizing the need for careful use of surrogate criteria when assessing the incidence of both venous thromboembolic complications and bleeding, since in such cases the results of comparing the benefits and risks of the intervention can be significantly distorted.

Keywords: surrogate criteria, atrial fibrillation, venous thromboembolic events, apixaban, rivaroxaban, warfarin.

For citation: Gilyarevsky S.R. Criteria for evaluation of the anticoagulant therapy efficacy: the role of «surrogate criteria». *Clinical analysis in general medicine.* 2024; 5 (2): 6–14. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.2.00382

Что такое суррогатные критерии и для чего их используют в клинических исследованиях?

В соответствии с мнением членов рабочей группы по использованию биомаркеров Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекар-

ственных препаратов и Национального института здоровья использование косвенных (или так называемых суррогатных) показателей допустимо в ходе выполнения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) как замена критериев оценки, отражающих

частоту развития значимых для пациента клинических исходов (например, таких как смерть или смерть от определенной причины, а также госпитализации, обусловленные определенными причинами) [1]. Однако для этого необходимо, чтобы такие критерии могли прогнозировать положительные или отрицательные последствия вмешательства. Выбор суррогатных критериев (СК) обычно основывается на результатах патофизиологических или эпидемиологических исследований, а также исследований по оценке терапевтических вмешательств или других источниках доказательной информации [2].

СК могут использоваться в качестве как дополнительных [3], так и основных показателей [4]. В последнем случае СК применяют для достижения следующих целей:

1) для облегчения получения результатов исследования, так как такие показатели могут отмечаться чаще и легче зарегистрировать их большее число;

2) для подтверждения эффектов препарата в ранних небольших исследованиях по оценке эффективности его применения;

3) чтобы ускорить получение одобрения использования вмешательства или лекарственного препарата в тех случаях, когда есть потребность в их применении (например, при угрожающих жизни или необратимых тяжелых заболеваниях, особенно в отсутствие доказанного стандартного лечения) [2, 5]. Во время пандемии COVID-19 нередко одобрение к применению препаратов было основано на исследованиях, в которых оценивали только СК [6].

Использование СК может становиться единственным возможным критерием для оценки эффектов вмешательства в тех случаях, когда в целом невозможно добиться достаточной статистической мощности исследования для оценки частоты развития неблагоприятных исходов из-за небольшой выборки. Одним из примеров может быть исследование по сравнительной оценке эффективности приема варфарина и апиксабана у пациентов с тромбозом левого желудочка, обусловленного инфарктом миокарда [7]. В исследование были включены всего 35 пациентов: 18 – в группу апиксабана и 17 – в группу варфарина. Полученные результаты свидетельствовали о сходной частоте растворения тромба в обеих группах (т.е. о сходной частоте СК), которая при приеме апиксабана и варфарина достигала 94 и 93% соответственно. В ходе выполнения исследования в группе варфарина у 2 пациентов развилось тяжелое кровотечение и у 1 пациента в отсутствие международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне развился эмболический инсульт. Несмотря на то, что такие данные о частоте клинических исходов представляются правдоподобными, так как в целом прием апиксабана по сравнению с варфарином в ходе выполнения крупных РКИ (ARISTOTLE, AMPLIFY) сопровождался меньшей частотой тяжелых кровотечений, трактовать частоту развития клинических исходов в таком небольшом исследовании невозможно в связи с его недостаточной статистической мощностью.

В то же время, несмотря на привлекательность и определенные преимущества СК, есть определенные опасения по поводу их широкого использования. Во-первых, сравнение результатов оценки вмешательств с помощью СК и клинических исходов свидетельствует о том, что косвенные показатели примерно на 46% переоценивают эффективность вмешательства [8]. Во-вторых, подтверждение эффективности вмешательств с помощью некоторых СК регуляторные органы используют для ускоренного одобрения вмешательства, что может приводить к внедрению в клиническую практику препарата, отрицательные эффекты которого могут преобладать над положительными, так как негативные эффекты не были в достаточной степени учтены в исследованиях с оценкой только СК [9–11].

В ходе выполнения систематического обзора, опубликованного в 2023 г., оценивали используемые определения СК, а также качество представления результатов исследований с оценкой СК [2]. Авторы обзора выявили существенные различия между исследованиями по используемым определениям СК, а также по указаниям на то, какие клинические исходы заменяют суррогатные показатели и каково их прогностическое значение. В табл. 1 представлены примеры наиболее часто приводимых в исследованиях определений СК. Полученные результаты во многом совпадали с данными анализа, которые были опубликованы почти 15 лет назад [12]. Такие данные также свидетельствовали о большом числе определений СК, которое достигало восьми, и они также различались по измеряемым показателям и наличию обоснований их использования в качестве СК. Авторы анализа отметили ограничения использования СК, в том числе необходимость соблюдения осторожности при экстраполяции данных об обоснованности СК в одной клинической ситуации на другую, так как СК всегда определяются клиническим контекстом [12].

Предлагаемые подходы к повышению обоснованности использования СК

На основании анализа данных об использовании СК в современных исследованиях были сформулированы два основных подхода к повышению обоснованности их использования в современных клинических исследованиях:

1) планирование и проведение исследований с одновременной оценкой как значимых клинических исходов, так и СК (в том числе и в подгруппах пациентов с определенными характеристиками);

2) обеспечение свободного доступа к таким данным [2].

Несмотря на трудности сбора дополнительной информации, считается важным получение доступа не только к результатам исследований в целом, но и к индивидуальным данным участников исследований с оценкой как СК, так и клинических исходов для более точной проверки степени соответствия таких показателей. Несмотря на то, что методы проверки соответствия СК и клинических исходов основываются в первую оче-

редь на данных, полученных в РКИ [13], представляют интерес и результаты обсервационных исследований клинической практики и других нерандомизированных исследований.

Считается, что при проведении исследований с использованием только СК необходимо информировать участников о том, что цель исследования состоит именно в оценке частоты развития СК, а не значимых для пациента клинических исходов. В связи с этим сами исследователи должны иметь информацию о возможных ограничениях использования СК, которые обусловлены невозможностью на их основании предсказать клиническую пользу вмешательства или предоставить данные о безопасности вмешательства [2].

Использование суррогатных показателей в исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Обсуждая проблему использования СК в РКИ, нельзя не остановиться на использовании таких критериев в крупных РКИ по оценке эффективности и безопасности приема прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в частности в таких ключевых РКИ, как ARISTOTLE [14] и ROCKET [15] по оценке эффектов апиксабана и ривароксабана соответственно.

В исследовании ARISTOTLE [14] для оценки безопасности применения апиксабана по сравнению с приемом варфарина использовали показатель частоты развития тяжелых кровотечений (в соответствии с определением Международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу такое кровотечение диагностируют при развитии клинически явного кровотечения, которое сопровождается снижением концентрации гемоглобина не менее чем на 2 г/дл или переливанием не менее 2 доз эритроцитной массы, а также при развитии кровотечения в жизненно важные органы или приведшем к смерти [16]). Комбинированный показатель частоты развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений в исследовании ARISTOTLE использовали только в качестве дополнительного показателя безопасности. Статистически значимые преимущества применения апиксабана по сравнению с варфарином были отмечены как по основному показателю тяжелых кровотечений (отношение риска – ОР 0,69 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$), так и по дополнительному комбинированному показателю безопасности (ОР 0,68; 95% ДИ 0,61–0,75; $p < 0,001$). Так что данные о преимуществах приема апиксабана по показателям безопасности в соответствии с современными представлениями можно считать надежными даже по строгим формальным критериям, так как они были подтверждены с помощью значимого для пациента показателя частоты тяжелого кровотечения. Частота исходов, включенных в дополнительный комбинированный показатель безопасности, была почти

в 2 раза выше, чем изолированная частота развития тяжелых кровотечений (в группе апиксабана 2,13 и 4,07% в год, в группе варфарина – 3,09 и 6,01% в год соответственно), что, впрочем, не повлияло на выявление статистически значимых преимуществ приема апиксабана.

В то же время в РКИ ROCKET в качестве главного показателя безопасности использовали комбинированный показатель частоты развития тяжелых и нетяжелых клинически значимых кровотечений (КЗК), т.е. показателя, в который был включен не только истинный клинический исход, но и СК. Полученные результаты свидетельствовали о том, что безопасность приема ривароксабана не отличалась от таковой при приеме варфарина (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96–1,11; $p = 0,44$). Более того, обращает на себя внимание, что верхняя граница ДИ в большей степени отклоняется вправо, чем нижняя граница – влево, т.е. была более отчетливая тенденция к увеличению риска развития кровотечений в группе ривароксабана. Таким образом, в исследовании ROCKET полученные данные о частоте развития кровотечений менее надежны, так как их оценивали с помощью основного комбинированного показателя безопасности, включающего не только частоту тяжелых кровотечений, но и СК частоты развития нетяжелых КЗК. Нельзя не отметить, что результаты анализа частоты развития тяжелых кровотечений были сходными с данными, полученными при анализе основного комбинированного показателя (ОР 1,04; 95% ДИ 0,90–1,20; $p = 0,58$). И в данном случае отклонение 95% ДИ вправо от 1,0 было более выраженным, чем нижней границы влево, что может указывать на тенденцию к увеличению риска развития кровотечений при приеме ривароксабана по сравнению с применением варфарина.

Следует отметить, что при выполнении обсервационных исследований, основанных на анализе баз данных страховых заявок или других административных баз данных, а также данных регистров, обычно используют не СК, а клинические значимые исходы (смерть, инфаркт миокарда или инсульт), которые можно надежно оценить с использованием таких источников информации о пациентах.

Очевидно, что сравнение частоты развития кровотечений у пациентов с тяжелой хронической болезнью почек представляет наиболее трудную задачу, так как такие пациенты не включались в крупные РКИ. Недавно была предпринята попытка оценить риск развития кровотечений у таких пациентов при приеме апиксабана, ривароксабана и варфарина с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП [17]. Исследование было основано на анализе информации, полученной в 2 базах данных страховых заявок и 2 других административных базах данных США. В анализ были включены данные о пациентах с ФП и хронической болезнью почек стадии 4/5, которые в период с 2013 по 2022 г. начинали прием апиксабана, ривароксабана или варфарина. Группы сравнения формировали с помощью метода propensity score-matched с

целью максимального соответствия групп по основным демографическим и клиническим характеристикам (учитывали 80 характеристик пациентов). Оценку безопасности терапии проводили с помощью показателя частоты развития тяжелых кровотечений. Эффективность терапии оценивали с помощью показателя частоты развития инсульта. Когорта для сравнения эффектов апиксабана и варфарина включала 12 488 пациентов, а когорта для сравнения эффектов ривароксабана и апиксабана – 5720 пациентов.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что прием варфарина по сравнению с приемом апиксабана сопровождался более высокой частотой развития не только тяжелых кровотечений (ОР 1,85; 95% ДИ 1,59–2,15), но и кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ОР 1,86; 95% ДИ 1,53–2,25) и внутричерепных кровоизлияний (ОР 2,15; 95% ДИ 1,42–3,25). Прием ривароксабана по сравнению с приемом апиксабана также сопровождался более высоким риском развития тяжелых кровотечений (ОР 1,69; 95% ДИ 1,33–2,15). Не было отмечено статистически значимых различий между группами по риску развития ишемического инсульта, но 95% ДИ для такого показателя были достаточно широкими, что могло быть обусловлено небольшим числом инсультов. Таким образом, полученные с помощью определенного клинического исхода частоты развития тяжелых кровотечений результаты свидетельствуют о более высокой безопасности приема апиксабана по сравнению с применением как варфарина, так и апиксабана у пациентов с более тяжелым нарушением функции почек, чем было нарушение функции почек у пациентов, включавшихся в крупные РКИ по оценке эффектов ПОАК по сравнению с эффектами варфарина у пациентов с ФП [17].

Использование СК ФП в исследованиях по оценке эффективности ПОАК

Обсуждая проблему использования СК в клинических исследованиях, нельзя не остановиться на использовании субклинической ФП в качестве СК клинически явной ФП (т.е. зарегистрированной с помощью стандартной электрокардиографии). Имплантированные в сердце устройства позволяют регистрировать эпизоды частого ритма предсердий, который предположительно может расцениваться как эпизоды ФП. Несмотря на то, что такой СК не всегда абсолютно точен, особенно при использовании двухкамерных устройств [18], тем не менее, по-видимому, использование такого СК клинически явной ФП в сочетании с оценкой дополнительных факторов риска помогает отобрать группу пациентов с субклинической ФП и имплантированными в сердце устройствами, у которых применение антикоагулянтов будет эффективно для профилактики развития инсульта.

В ходе выполнения исследования ARTESIA (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients with Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation), результаты которого были опубликованы в 2024 г. [19], были

получены данные о том, что у пациентов пожилого возраста (в среднем $76,8 \pm 7,6$ года) с эпизодами субклинической ФП с продолжительностью эпизодов частого ритма предсердий от 6 мин до 24 ч и повышенным риском развития инсульта (средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc $3,9 \pm 1,1$ балла) прием апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки (или 2,5 мг 2 раза в сутки) был более эффективен по сравнению с приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) по 81 мг 1 раз в сутки для профилактики инсульта или эмболии сосудов большого круга кровообращения (ЭСБКК), несмотря на низкую в целом частоту развития таких исходов (ОР 0,63; 95% ДИ 0,45–0,88; $p=0,007$). Следует отметить, что, несмотря на использование СК субклинической ФП в качестве критерия включения в исследование, показатели эффективности и безопасности включали определенные значимые для пациента клинические исходы частоты развития инсульта/ЭСБКК и тяжелых кровотечений соответственно. Несмотря на то, что по сравнению с приемом АСК прием апиксабана сопровождался увеличением риска развития тяжелых кровотечений, увеличение риска было небольшим (на 0,42% на пациенто-лет) и достигало лишь пограничного уровня статистической значимости (ОР 1,36; 95% ДИ 1,01–1,82; $p=0,04$). Такие данные в целом совпадают с небольшим увеличением частоты развития кровотечений в другом исследовании по сравнительной оценке приема апиксабана и АСК у пациентов с ФП (0,2% в год в РКИ AVERROES [20]).

Использование СК при оценке эффективности профилактики венозных тромбоемболических осложнений

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) занимают третье место среди наиболее частых тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, а частота развития ВТЭО в западных странах достигает 1–2 случая на 1 тыс. человеко-лет [21, 22].

ВТЭО характеризуются высокой смертностью, заболеваемостью в отдаленные сроки после ее развития, высокой частотой госпитализаций и рецидивов, а также существенными расходами здравоохранения. Факторы риска развития ВТЭО были установлены во многих популяциях [23]. Было проведено большое число исследований по оценке различных методов профилактики ВТЭО в разных клинических ситуациях.

Очевидно, что выполнение РКИ остается основным подходом к оценке эффективности вмешательств, а их результаты занимают наивысшее положение в иерархии доказательств [24]. Однако принципиальным для получения результатов РКИ, которые можно использовать для определения показаний к использованию лекарственного препарата, является выбор критериев оценки, достаточно полно отражающих значимые для пациента клинические исходы. Определенные клинические исходы почти всегда используют в так называемых прагматических исследованиях, так как в таких исследованиях именно такие клинические исходы можно

Таблица 1. Определения, которые использовались не менее чем в двух клинических исследованиях
Table 1. Definitions used in at least two clinical trials

Источник, год	Определение СК	Число исследований, в которых использовалось такое определение
NIN, 2001 [52]	Биомаркер, который используется с целью заменить клинический исход. На основании результатов эпидемиологических и клинических исследований или других научных данных предполагается, что использование такого критерия позволит прогнозировать развитие неблагоприятного клинического исхода (или вред или отсутствие преимущества или вреда)	38%
R. Temple, 1999 [53]	Лабораторные показатели и данные физического исследования, которые используются в клинических исследованиях для замены клинических исходов, которые непосредственно измеряют самочувствие пациента, а также его функционирование или выживаемость, также которые предположительно позволяют прогнозировать эффективность терапии	31%
R. Prentice, 1989 [54]	Показатель, использующийся для проверки нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами сравнения, который также может считаться надежным тестом для соответствующей нулевой гипотезы, основанной на оценке клинических исходов	19%
BEST, 2021 [1]	Показатель, который используется в клинических исследованиях в качестве замены прямого измерения самочувствия пациентов, их функционирования и выживаемости. Суррогатная конечная точка сама по себе не измеряет клиническую пользу, представляющую основной интерес для исследователя, а, скорее, предназначена для прогнозирования клинической пользы или вреда на основе эпидемиологических, терапевтических, патофизиологических или других научных данных	9%

оценить с помощью соответствующих регистров и/или административных баз данных. В то же время в исследованиях, основанных на регистрах, а в последнее время и в РКИ, выполненных с использованием более совершенных протоколов, нередко используют СК, что позволяет (особенно при использовании анализа Win ratio) формально получать доказательства эффективности вмешательства даже в отсутствие статистически значимого влияния на риск развития клинических исходов [25]. Считается, что СК могут выступать в качестве альтернативы оценки клинических исходов в тех случаях, когда частота клинических исходов невысока и ее трудно измерить. Очевидно, что в таких случаях можно использовать комбинированные показатели, включающие как клинические исходы, так и СК [26]. Такой подход позволяет сократить размер выборки в РКИ, который необходим для достижения адекватной статистической мощности исследования.

Стандартные клинические исходы, которые оценивают в исследованиях по оценке эффективности вмешательств, включают частоту развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и эмболии легочной артерии (ЭЛА) [27]. К другим оцениваемым в таких исследованиях показателям относят тромбоз, связанный с катетером, а также частоту развития ТГВ верхних конечностей и тромбоза вен внутренних органов [28–32].

К наиболее значимым для пациентов исходам в исследованиях по оценке эффективности применения антикоагулянтов при ВТЭО относят симптомные ВТЭО, развитие которых должно быть подтверждено с помощью методов визуализации. В качестве СК в таких случаях используют частоту развития бессимптомных ВТЭО, которые обычно регистрируются при обследовании в период амбулаторного наблюдения. Для увеличе-

Таблица 2. Показатели, частоту которых оценивали в ходе выполнения 209 РКИ

Table 2. Indicators, the rate of which was assessed in 209 RCTs

Критерий оценки	Число РКИ (%)
Любые ВТЭО	148 (71%)
Бессимптомные ВТЭО	3 (1,4%)
Симптомные ВТЭО	24 (11,5%)
Симптомные и бессимптомные ВТЭО	121 (58%)
Повторные ВТЭО	14 (6,7%)
Бессимптомные ВТЭО	–
Симптомные ВТЭО	13 (6,2%)
Симптомные и бессимптомные повторные ВТЭО	1 (0,5%)
Только ТГВ	46 (22%)
Бессимптомные ТГВ	7 (3,3%)
Симптомные ТГВ	1 (0,5%)
Симптомные и бессимптомные ТГВ	38 (18,2%)
Только ЭЛА	1 (0,5%)

ния частоты развития ВТЭО и уменьшения выборки исследования в ходе выполнения РКИ могут комбинировать оценку симптомных и бессимптомных ВТЭО. Однако обоснованность использования частоты развития бессимптомных ВТЭО и их клиническая значимость подвергаются сомнениям, особенно при сопоставлении пользы профилактики ВТЭО и риска развития кровотечений. В отличие от бессимптомных ВТЭО кровотечение обычно представляет собой клинически значимое осложнение даже в тех случаях, когда его выявляют с помощью периодически выполняемых лабораторных

исследований (например, при периодической оценке концентрации гемоглобина в крови) [33].

С целью описания современных тенденций в использовании СК в РКИ по оценке эффективности вмешательств для профилактики ВТЭО был выполнен систематический обзор [27]. Поиск статей с отчетом о результатах РКИ по оценке эффектов вмешательств для профилактики развития ВТЭО выполняли в базах данных Ovid MEDLINE, Embase и Cochrane (CENTRAL), которые были опубликованы на английском языке в период с января 2000 г. по октябрь 2020 г. В анализ включали только исследования, включавшие более 150 пациентов.

В анализ было включено 209 РКИ. Медиана числа включенных в исследование пациентов достигала 662 человек (МКД от 318 до 1761). Эффекты медикаментозной профилактики ВТЭО изучали в 79,4% РКИ, эффекты механических методов профилактики – 13,9% и комбинированных методов – 6,7%. В группах контроля медикаментозная профилактика, механические методы профилактики, плацебо, отсутствие профилактики или комбинированные методы применяли в 59,3, 8,1, 20,6, 5,3 и 6,7% РКИ соответственно.

В ходе выполнения 209 РКИ оценивали частоту развития любых ВТЭО, повторных ВТЭО, только частоту ТГВ или только ЭЛА в 70,8, 6,7, 22 и 0,5% РКИ соответственно. В 4,8% исследованиях анализировали только бессимптомные ВТЭО, в 18,7% РКИ – только симптомные ВТЭО и в 76,6% – комбинированный показатель частоты развития как симптомных, так и бессимптомных ВТЭО (табл. 2).

Только в 34 (20%) из 170 отчетов об РКИ с использованием суррогатных или комбинированных показателей для оценки частоты развития ВТЭО такой подход был указан авторами в качестве возможного ограничения исследования. В 152 (89%) из 170 отчетов обсуждалось соотношение между риском развития кровотечения и тромбоза. Не было отмечено статистически значимой связи между использованием суррогатного показателя и числом цитирований статей (отношение шансов – ОШ 0,99; 95% ДИ 0,99–1,00; $p=0,248$) или размеров выборки (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,99–1,00; $p=0,320$). Однако имелась статистически значимая связь между импакт-фактором журнала, в котором опубликована статья, и использованием суррогатного результата (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,97–0,99; $p<0,05$).

Следует также отметить, что во многих исследованиях с использованием ультразвукового исследования для диагностики ТГВ не разделяли случаи тромбоза в проксимальных и дистальных глубоких венах. В то же время имеются данные о том, что тромбоз в проксимальных венах, а не дистальных, по данным ультразвукового исследования может считаться более надежным СК, так как при такой локализации ТГВ имеется более высокая вероятность прогрессирования до клинически значимых исходов [34].

Таким образом, авторы систематического обзора впервые количественно определили частоту использо-

вания СК при оценке результатов профилактики развития ВТЭО. Почему такие данные могут иметь важное значение как для врачей, так и для исследователей? Дело в том, что при сопоставлении риска развития кровотечений и риска развития тромбозов использование СК может ошибочно повышать предполагаемый риск клинически значимых тромботических осложнений. В таких случаях сопоставление исходов становится особенно трудным, так как кровотечения редко используют в качестве СК. Тем не менее, по-видимому, в будущем СК или комбинированные показатели, включающие СК и клинические исходы, будут все чаще использоваться при проведении РКИ, так как такой подход позволяет уменьшить объем выборки, который необходим для обеспечения статистической мощности исследования. Следует отметить, что в отчете о результатах исследования крайне важно указывать на ограничения исследования в связи с использованием СК, особенно в тех случаях, когда в выводах отмечаются результаты сопоставления риска тромботических осложнений и кровотечений.

В целом СК широко распространены в отчетах о результатах РКИ по оценке эффективности вмешательств для профилактики ВТЭО, но такое ограничение исследований редко признается авторами. Несмотря на это в отсутствие таких указаний в статьях часто обсуждается соотношение риска развития кровотечений и тромбоза. Считается, что при интерпретации результатов исследования и их использовании в клинической практике врачам следует осознавать такие ограничения, а исследователям необходимо указывать на использование СК при анализе результатов РКИ, особенно если они используются при подготовке клинических рекомендаций.

Оценка риска развития кровотечений с помощью СК

В ходе выполнения большого числа РКИ эффекты приема ПОАК для профилактики ВТЭО сравнивали с эффектами стандартной тактики лечения с помощью низкомолекулярного гепарина и АВК или с отсутствием профилактики.

К преимуществам применения ПОАК перед традиционными профилактическими и терапевтическими тактиками относят их пероральный прием и отсутствие необходимости лабораторного контроля. Основная цель большинства исследований по оценке эффектов ПОАК состояла в подтверждении гипотезы о не менее высокой эффективности их использования по сравнению со стандартной тактикой, включающей АВК. В связи с очень низкой частотой тяжелых кровотечений в группах сравнения такие исследования, как правило, не имели достаточной статистической мощности для выявления статистически значимых различий по частоте развития данного исхода. В то же время для оптимальной оценки соотношения пользы и риска вмешательства объем выборки в исследовании должен рассматриваться на основе анализа различий между частотой

той развития тромботических осложнений и частотой развития тяжелых кровотечений. Например, выборка в исследовании ARISTOTLE была рассчитана для обеспечения 90% статистической мощности исследования для оценки тромбоэмболических осложнений, а не кровотечений. Выполнение исследования с достаточной статистической мощностью для оценки частоты развития как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений может быть неприемлемо дорогостоящим.

В качестве компромисса в 2003 г. была предложена оценка не только риска развития тяжелых кровотечений, но и оценка риска КЗК, который в качестве СК должен был отражать частоту развития истинного исхода, т.е. тяжелого кровотечения [35]. КЗК включает как тяжелое кровотечение, так и клинически значимое небольшое кровотечение, определяемое как любое кровотечение, не отвечающее критериям тяжелого кровотечения, но связанное с необходимостью медицинского вмешательства [36].

Частота развития КЗК в ходе выполнения современных исследований по оценке эффективности применения антикоагулянтов в период выполнения ортопедических операций достигала не менее 3% [37–39], а исследований по оценке эффектов антикоагулянтов для лечения и профилактики развития ВТЭО или профилактики развития инсульта и ЭСБКК у пациентов с ФП – 8–12% [40, 41]. В то же время частота развития тяжелых кровотечений в таких исследованиях составляла лишь 1,5 и 2,5% соответственно [36, 42–46]. Считается, что использование СК для учета риска развития кровотечений может быть единственной возможностью оценить риск развития таких осложнений при проведении исследований фазы II, выполняемых для определения оптимальной дозы препарата по показателям как эффективности, так и безопасности. Если бы в исследованиях II фазы оценивали частоту развития тяжелых кровотечений, то вследствие недостаточно большой выборки нельзя было бы даже ориентировочно установить оптимальные дозы исследуемых антикоагулянтов.

Как уже указывалось ранее, для оценки результатов, полученных с помощью СК, необходимо предоставить данные о высокой и статистически значимой связи между частотой СК с частотой развития наиболее важных клинических исходов. Только в таком случае данные, полученные с использованием СК, позволят прогнозировать клиническую пользу терапии. Однако такая проверка никогда не выполнялась для кровотечений. В то же время было разработано несколько методов подтверждения обоснованности СК с помощью метааналитических подходов, основанных на оценке силы связи между влиянием терапии как на СК, так и на частоту развития истинных клинических исходов [47–50].

Был выполнен метаанализ РКИ III фазы для оценки эффективности применения антикоагулянтов по трем показателям: профилактика ВТЭО в период выполнения ортопедических операций с большим объемом вме-

шательства, лечение пациентов в острой фазе ВТЭО и профилактика инсульта или ЭСБКК у пациентов с ФП [51]. Основная цель метаанализа состояла в оценке обоснованного использования КЗК в качестве СК, который позволяет прогнозировать развитие тяжелых кровотечений. В анализ были включены 32 РКИ, в которых для оценки риска развития кровотечений использовали частоту развития КЗК и тяжелых кровотечений. Из 32 РКИ 26 были двойными слепыми (n=125 828) и 6 – открытыми, но оценка клинических исходов выполнялась с использованием слепого метода (n=20 190). Частота развития тяжелых кровотечений и КЗК в 13 исследованиях по оценке эффектов антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО в послеоперационном периоде составляла 1,12 и 3,56% соответственно, в 12 РКИ по оценке эффектов применения антикоагулянтов в острой фазе ВТЭО составляла 1,87 и 9,07% соответственно, а в 7 РКИ для оценки эффектов при ФП – 4,82 и 15,3% соответственно. На основании выполненного анализа авторы сделали вывод о том, что несмотря на отчетливые связи между частотой развития КЗК и тяжелых кровотечений, которые отмечались в ходе выполнения РКИ по оценке эффектов применения антикоагулянтов в период выполнения ортопедических операций с большим объемом вмешательства, а также у пациентов с ФП и в двойных слепых РКИ по оценке эффектов антикоагулянтов в острой фазе лечения ВТЭО, широкий диапазон ДИ для показателей такой связи позволяет предположить, что частота развития КЗК не может считаться надежным и обоснованным критерием оценки риска развития кровотечений в таких исследованиях [51].

Заключение

Таким образом, обеспечение обоснованного использования СК представляет собой одну из важных задач современной доказательной медицины. Такие показатели используются все чаще, так как позволяют уменьшить объем выборки РКИ и, соответственно, сократить период включения пациентов в исследование, а также уменьшить расходы на его выполнение. Однако в каждом случае использования таких критериев необходимо предоставлять данные о том, что СК позволяют более или менее точно прогнозировать развитие истинных клинически значимых для пациентов исходов. РКИ, в которых для оценки эффективности и безопасности терапии используют клинические исходы, а не СК или комбинированные показатели, включающие клинические исходы и СК, предоставляют более обоснованную доказательную информацию.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер», но это не повлияло на результаты систематического обзора и мнение автора.

Conflict of interests. The article was prepared with the support of Pfizer, but this did not affect the results of the systematic review and the author's opinion.

Литература / References

- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (biomarkers, endpoints, and other tools) resource; 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>. Accessed: 06.08.2023.
- Manyara AM, Davies P, Stewart D et al. Definitions, acceptability, limitations, and guidance in the use and reporting of surrogate end points in trials: a scoping review. *J Clin Epidemiol* 2023;160:83-99. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2023.06.013
- Olivetto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R et al; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:759-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X
- Mann DL, Greene SJ, Givertz MM et al; LIFE Investigators. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the LIFE Trial. *JACC Heart Fail* 2020;8(10):789-99. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.05.005
- Spertus JA, Fine JT, Elliott P et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10293):2467-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00763-7
- Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(1):105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8(7):660-7. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab057
- Ciani O, Buyse M, Garside R et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomized controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f457. DOI: 10.1136/bmj.f457
- Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848. DOI: 10.1136/bmj.c4848
- Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125(7):605-13. DOI: 10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00011
- Kumar S, Rajkumar SV. Surrogate endpoints in randomised controlled trials: a reality check. *Lancet* 2019;394(10195):281-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31711-8
- Shi Q, Sargent DJ. Meta-analysis for the evaluation of surrogate end-points in cancer clinical trials. *Int J Clin Oncol* 2009;14(2):102-11. DOI: 10.1007/s10147-009-0885-4
- Ciani O, Buyse M, Drummond M et al. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health* 2017;20(3):487-95. DOI: 10.1016/j.jval.2016.10.011
- 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
- Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3(4):692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Fu EL, Desai RJ, Paik JM et al. Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2024;83(3):293-305.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.08.017
- Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY et al. Subclinical and device-detected atrial fibrillation: pondering the knowledge gap: a scientific statement of the American Medical Association. *Circulation* 2019;140:e944-963. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000740
- Healey JS, Lopes RD, Granger CB et al; ARTESIA Investigators. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2024;390(2):107-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2310234
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007432
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370-2. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.162545
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016;118(9):1340-7. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306841
- Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 2007;44(2):62-9. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004
- Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
- James S, Erlinge D, Storey RF et al. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid* 2024;3(2):EVIDo2300286. DOI: 10.1056/EVIDo2300286
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
- Eshaghpour A, Li A, Park J et al. Assessing Use of Surrogate Outcome Measures in Randomized Controlled Trials Investigating Venous Thromboembolism Prophylaxis [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(Suppl 2). DOI: 10.21203/rs.3.rs-1582705/v1
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;380(8):711-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;380(8):720-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1814630
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine* 2020;382(17):1599-607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
- Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2001;345(23):1683-8. DOI: 10.1056/NEJMra010076
- Kassai B, Shah NR, Leizorovicza A et al. The true treatment benefit is unpredictable in clinical trials using surrogate outcome measured with diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):1042-51. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2005.02.024
- Robert-Ebadi H, Righini M. Should we diagnose and treat distal deep vein thrombosis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):231-6. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.231
- Büller HR, Davidson BL, Decousus H et al; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695-702. DOI: 10.1056/NEJMoa035451. Erratum in: *N Engl J Med* 2004;350(4):423.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13(11):2119-26. DOI: 10.1111/jth.13140
- Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2010.01162.x
- Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:257-64. DOI: 10.1302/0301-620x.94b2.27850
- Nieto JA, Espada NG, Merino RG, Gonzalez TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res* 2012;130:183-91. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.011

40. Burgess S, Crown N, Louzada ML et al. Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major bleeding events in patients receiving warfarin. *J Thromb Haemost* 2013;11:1647-54. DOI: 10.1111/jth.12352
41. Camm AJ, Amarenco P, Haas S et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv466
42. Wells PS, Forgie MA, Simms M et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003;163:917-20. DOI: 10.1001/archinte.163.8.917
43. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I et al. Bleeding risk in atrial fibrillation patients taking vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:367-75. DOI: 10.1038/clpt.2013.99
44. You JJ, Singer DE, Howard PA et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e531S-75S. DOI: 10.1378/chest.11-2304
45. Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK et al; American College of Chest Physicians. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e185S-94S. DOI: 10.1378/chest.11-2289
46. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl.):e419S-94S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
47. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics* 2000;1:49-67. DOI: 10.1093/biostatistics/1.1.49
48. Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2005-. Validity of surrogate endpoints in oncology: Executive summary of rapid report A10-05, Version 1.1. 2011 Nov 21.
49. Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006;5:173-86. DOI: 10.1002/pst.207. PMID: 17080751.
50. Buyse M, Sargent DJ, Grothey A et al. Biomarkers and surrogate endpoints – the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:309-17. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.43
51. Laporte S, Chapelle C, Bertoletti L et al. Assessment of clinically relevant bleeding as a surrogate outcome for major bleeding: validation by meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017;15(8):1547-58. DOI: 10.1111/jth.13740
52. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
53. Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? *JAMA* 1999;282(8):790-5. DOI: 10.1001/jama.282.8.790
54. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8(4):431-40. DOI: 10.1002/sim.4780080407

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Гиларевский Сергей Руджерович – вед. науч. сотр. ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; SPIN-код: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Поступила в редакцию: 29.02.2024

Поступила после рецензирования: 06.03.2024

Принята к публикации: 07.03.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Sergey R. Gilyarevsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Gerontological Clinical and Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-8505-1848; SPIN code: 1683-2709; RESEARCH ID: AAN-4179-2021

Received: 29.02.2024

Revised: 06.03.2024

Accepted: 07.03.2024