

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Чашкина Мария Игоревна

**Безопасность и эффективность ривароксабана у пациентов с поздними
стадиями хронической болезни почек, имеющих показания к
антикоагулянтной терапии**

3.1.20. Кардиология

3.1.32. Нефрология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Андреев Денис Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор
Козловская Наталья Львовна

Москва — 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и хронической болезни почек.....	12
1.2 Профилактика тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий.....	16
1.2.1 Антагонисты витамина К	16
1.2.2 Прямые пероральные антикоагулянты.	19
1.2.2.1 Апиксабан.....	19
1.2.2.2 Дабигатран	20
1.2.2.3 Ривароксабан.....	21
1.3 Применение антикоагулянтов при хронической болезни почек поздних стадий.....	22
1.4 Оценки риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений при хронической болезни почек продвинутых стадий.....	26
1.5 Оценка функции почек.....	26
1.6 COVID-19 при хронической болезни почек	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1 Дизайн и характеристика первого этапа исследования.....	28
2.2 Дизайн и характеристика второго этапа исследования	29
2.2.1 Критерии включения и исключения.....	30
2.2.2 Описание подгрупп.....	32
2.2.3 Оценка скорости клубочковой фильтрации.....	36
2.2.4 Оценка риска тромбоэмболических событий и кровотечений	36
2.2.5 Статистическая обработка данных	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	38
3.1 Результаты первого (регистрового) этапа исследования.....	38
3.1.1 Сопутствующие заболевания.....	39

3.1.2	Оценка риска инсульта и кровотечений	40
3.1.3	Антикоагулянтная терапия.....	41
3.2	Результаты второго (рандомизированного) этапа исследования.....	43
3.2.1	Клинико-демографические характеристики пациентов	44
3.2.2	Сопутствующая терапия.....	45
3.2.3	Конечные точки.....	47
3.2.4	Оценка динамики функции почек.....	49
3.2.5	Динамика уровня гемоглобина.....	54
3.2.6	Влияние COVID-19 на отдаленные исходы в исследовании	55
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	59
4.1	Распространенность хронической болезни почек	59
4.2	Особенности назначения антикоагулянтной терапии.....	60
4.3	Конечные точки.....	63
4.4	Оценка динамики функции почек	65
4.5	Смертность в эпоху COVID-19.....	70
	ВЫВОДЫ.....	71
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	72
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	73
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	75
	Приложение А.....	89
	Приложение Б.....	90
	Приложение В.....	91
	Приложение Г.....	93
	Приложение Д.....	94
	Приложение Е.....	95
	Приложение Ж.....	96
	Приложение И.....	97
	Приложение К.....	99
	Приложение Л.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) – широко распространённые осложнения ведущих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца [2]. По мере ухудшения функции почек повышается риск развития ФП [82]. В то же время у пациентов с ФП значительно повышен риск развития терминальной стадии ХБП [20]. Сочетание ФП и ХБП, с одной стороны, приводит к повышенному риску тромбоэмболических осложнений, а с другой - является фактором риска кровотечений [71]. Пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) является стандартом профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО), и, в первую очередь, инсульта при ФП. При ФП и ХБП 1-3 стадий прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) не уступают антагонистам витамина К по эффективности и превосходят в безопасности (некоторые представители этой группы) [38, 46, 52, 54, 57]. Пациенты с ХБП 4-5 ст. не включались в исследования ПОАК при ФП, тем не менее, на основании фармакокинетических исследований прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан одобрены для использования при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 30 - 15 мл/мин/1,73 м² [15, 107]. Клинические данные по использованию ПОАК в данной группе пациентов с ФП ограничены, что определяет актуальность проведения исследований в сопоставлении с антагонистами витамина К. Практически не исследован вопрос осложнений АКТ и алгоритм мониторинга функции почек у больных с впервые выявленным снижением рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² и «плавающей» рСКФ, что часто встречается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Другая недостаточно исследованная область – изменение почечной функции на фоне терапии антикоагулянтами у пациентов с ФП и ХБП продвинутой стадии [14].

Степень разработанности темы исследования

В исследовании проведен анализ данных пациентов с диагнозом ФП и ХБП поздних стадий, а также обследование и лечение пациентов с ФП и ХБП продвинутых стадий. Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с ФП и ХБП продвинутых стадий. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты диссертационной работы научно обоснованы.

Цель исследования

В ходе исследования проведено клиническое обследование и наблюдение за 107 пациентами с ФП и ХБП продвинутых стадий. Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с ФП и ХБП. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность хронической болезни почек продвинутых стадий (3б-5 стадии) и впервые выявленного устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м² при неклапанной фибрилляцией предсердий.

2. Оценить особенности назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек продвинутых стадий и впервые выявленным устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м²

3. Сравнить безопасность и эффективность ривароксабана у пациентов с показаниями к антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий и хронической болезни почек 4 стадии и/или впервые выявленным устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м² в течение 18 месяцев наблюдения.

4. Оценить и сравнить динамику креатинина, скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина у пациентов с хронической болезнью почек 4 стадии и/или впервые выявленным устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м², принимающих ривароксабан или варфарин, в течение 18 месяцев.

Научная новизна

Получены данные по распространенности ХБП при ФП на выборке из 10 тыс. пациентов кардиологических отделений стационаров г. Москвы.

Выделена группа пациентов с впервые выявленным устойчивым снижением рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м².

Оценена безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ХБП 4 ст и впервые выявленным устойчивым снижением рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м².

Оценена динамика уровня сывороточного креатинина и рСКФ у пациентов с ФП и снижением рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² на фоне приема ривароксабана 15 мг/сут по сравнению с варфарином.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продемонстрированы эффективность и безопасность приема ривароксабана 15 мг/сут по сравнению с варфарином у пациентов с хронической болезнью почек продвинутых стадий (4 ст. и впервые выявленным снижением скорости

клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м²), а также положительная динамика функции почек (креатинина, скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина) при сопутствующей медикаментозной нефропротекции.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа состоит из двух этапов. Первый этап представляет собой регистровое исследование, в котором проанализированы данные историй болезни и выписных эпикризов 9725 пациентов, госпитализированных в кардиологические стационары г. Москвы, ориентированные на оказание экстренной медицинской помощи, в период с 2016 по 2017 гг [15]. Из них были отобраны пациенты с ФП и ХБП 3б-5 ст. или ВСС СКФ рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², проанализирована рекомендованная АКТ и сопутствующие заболевания.

Второй этап представляет собой проспективное рандомизированное интервенционное исследование. На данном этапе дополнительно проанализированные данные включенных в первый этап пациентов, а также 499 пациентов (всего n=10 224), госпитализированных в те же кардиологические стационары г. Москвы в период с 2017 по 2019 гг. Из них отобраны больные с диагнозом ФП и ХБП 4 ст. или ВСС СКФ рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Всего в проспективную часть исследования отобрано 109 пациентов, соответствовавшим критериям включения (пациенты ранее не принимали оптимальную АКТ), 73 из них рандомизированы в группу ривароксабана в редуцированной дозе, 36 – в группу варфарина, средний срок наблюдения составил 18 месяцев. Оценивалось количество больших, малых и малых клинически значимых кровотечений, а также частота развития ТЭО (ОНМК, системные эмболии), инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертности от всех причин. Помимо этого, проанализирована динамика уровня сывороточного креатинина на фоне принимаемого АК: уровня креатинина сыворотки крови, рСКФ, а также динамика уровня гемоглобина. Дополнительно проведен субанализ второго этапа

исследования и проанализировано влияние перенесенного COVID-19 на смертность в период с 2019 по 2022 гг.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с ФП и продвинутыми стадиями ХБП (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73м²), госпитализированных в кардиологические отделения, ориентированные на оказание экстренной медицинской помощи, наиболее часто встречаются пациенты с умеренно сниженной рСКФ (соответствующие 3б стадии ХБП, рСКФ 30 – 44 мл/мин/1,73 м²).
2. У пациентов с рСКФ 15-29 мл/мин/1,73м² на фоне приема ривароксабана 15 мг/сут отмечалась положительная динамика функции почек (уровня креатинина, рСКФ по формулам СКD-EPI и Кокрофта-Голта) по сравнению с группой варфарина.
3. Ривароксабан в дозе 15 мг/сут может быть назначен пациентам с ХБП 4 ст и впервые выявленным устойчивым снижением рСКФ 15-29 мл/мин/1,73м² при условии регулярной оценки функции почек и надлежащего контроля за пациентами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.20. Кардиология и 3.1.32. Нефрология. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 13, 14, 15 паспорта кардиологии, пунктам 1, 9, 11 паспорта нефрологии.

Степень достоверности и апробации результатов работы

Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящем исследовании, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с ФП и ХБП. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными и базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствования знаний.

Исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 08-18 заседания от 05.09.2018).

Материалы диссертации были доложены на Российском конгрессе кардиологов (Екатеринбург 2019 г.), конгрессе Европейского кардиологического сообщества (Мюнхен 2018 г, on-line 2020 г.).

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 4 от 19 апреля 2022 г.).

Внедрение результатов в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, применяются в УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные результаты используются в лекционных материалах на кафедре кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Исследование было выполнено на базе УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, ГКБ имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, ГКБ №4 Департамента здравоохранения г. Москвы, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в теоретическом обосновании (поиск и анализ литературы по теме диссертации) и практической реализации поставленных задач (разработка дизайна исследования, отбор пациентов, формирование базы данных, обобщение и анализ полученных результатов, статистическая обработка, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику). Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 101 странице печатного текста, иллюстрирована 19 рисунками и 21 таблицей. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 113 источников, из них 16 отечественных и 97 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

Фибрилляция предсердий является «глобальной эпидемией» ввиду своей широкой распространенности по всему миру [34]. По оценкам Global Burden of Disease 2010 Study на момент 2010 г. ФП диагностирована у 33,5 млн человек (20,9 млн мужчин) [1]. В период с 1990 по 2010 гг. распространенность ФП росла и была выше в развитых странах Западной Европы и США [1, 42]. Существенно затрудняет оценку истинной распространенности ФП ее бессимптомный характер – по некоторым данным до 40% [1, 29, 111].

Наличие ФП повышает уровень смертности [24]. При этом смертность при ФП в условиях эффективной антикоагуляции преимущественно обусловлена отнюдь не развитием ТЭО, а прогрессированием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [71].

Распространенность ХБП довольно широка и увеличивается с более старшим возрастом - диагностируется у 10-15% взрослого населения планеты [15], после 60 лет превышает 20%, после 75 лет – 35% [35, 51]. рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² указывает на существенно сниженную функцию почек, и именно со стадии 3б (рСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²) риск прогрессирования ХБП выше, чем риск сердечно-сосудистых осложнений [1, 7, 15].

В основе классификации ХБП лежит стадирование по причинам развития, уровню рСКФ (приложение А) и категории альбуминурии, однако при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² диагноз ХБП правомочен без признаков повреждения почек (альбуминурия ≥ 30 мг/сут или альбумин/креатинин соотношение в моче ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль и т.д.) [1, 3].

Как при ФП, так и при ХБП вне зависимости от их связи друг с другом увеличивается риск ССО и смерти от всех причин [2, 16, 100]. По данным

эпидемиологических исследований ФП диагностируется у каждого пятого пациента с ХБП, не получающего диализ [2, 19], и у каждого третьего пациента на гемодиализе [108]. По данным Watanabe et al. распространенность ФП увеличивается по мере снижения рСКФ: среди пациентов (n=235828), находившихся под наблюдением в течение 6 лет, случаи впервые диагностированной ФП регистрировались на 57% и 32% чаще при снижении рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² и 30-59 мл/мин/1,73 м², соответственно [2, 105]. В то же время риск развития терминальной ХБП увеличивается при сопутствующей ФП на 67% в течение 5-ти лет [109]. В регистре ORBIT-AF (n=9019) частота случаев снижения клиренса креатинина (КК) <60 мл/мин среди пациентов с ФП составила 39%, из которых в 84,0% случаев (n=2930) выявлено умеренное снижение рСКФ [2, 104].

Патогенез развития аритмий при ХБП может быть связано с формированием аритмогенного субстрата [2] в виде интерстициального фиброза и апоптоза кардиомиоцитов в предсердиях путем активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [32], а также с процессами воспаления [2, 41] и оксидативного стресса [102]. В качестве потенциальных механизмов возникновения ФП также обсуждаются нарушения минерального обмена и электролитного баланса, увеличение активности симпатической нервной системы и субклиническая гиперволемиа [2, 63].

Наличие ХБП является независимым фактором риска развития инсульта - по мере снижения рСКФ на 10 мл/мин/1,73 м² вероятность возникновения инсульта увеличивается на 7% [2, 71]. При снижении функции почек у пациентов с ФП наблюдается сопоставимое увеличение риска больших кровотечений при назначении антикоагулянтов: в регистре ORBIT-AF их частота составила 2,7% у пациентов без ХБП и 7,1% у больных с ХБП 4-5 стадий на протяжении 3 лет наблюдения [2, 104].

Вероятность развития сердечно-сосудистых событий также увеличивается по мере ухудшения функции почек. Так, по данным Wilson LE et al. у пациентов с ФП и ХБП старше 66 лет (n=198280) наличие ХБП 5 стадии было ассоциировано

с увеличением риска смерти (ОР 1,47; 95% ДИ 1,42-1,52), инфаркта миокарда (ОР 1,48; 95% ДИ 1,33-1,64), инсульта (ОР 1,23; 95% ДИ 1,11-1,37), а также больших кровотечений (ОР 1,44 95% ДИ 1,36-1,53) по сравнению с начальными стадиями ХБП [2, 109].

Имеются данные о нарушениях гемостаза как при остром почечном повреждении, так и при ХБП. Масштабные эпидемиологические исследования демонстрируют, что пациенты с терминальной ХБП, в том числе нуждающиеся в ЗПТ, имеют примерно в 2 раза более высокий риск инсульта или системной тромбоэмболии по сравнению с пациентами без заболевания почек [29, 77]. Пациенты с терминальной ХБП также имеют примерно в 3 раза более высокий риск кровотечения по сравнению с популяцией без заболевания почек [77]. Нарушения гемостаза у больных с ХБП являются следствием системного накопления уремических токсинов и метаболитических соединений, вызывающих активацию коагуляционного каскада, фибринолитической системы, гиперактивацию тромбоцитов и повреждение эндотелия [74]. Кроме того, почечная недостаточность связана с хроническим воспалением, усугубляющим порочный круг дисфункционального гемостаза [73]. У некоторых больных одновременно могут развиваться кровотечения и тромбоэмболические эпизоды. Нарушения гемостаза при ХБП представлены на Рисунке 1.

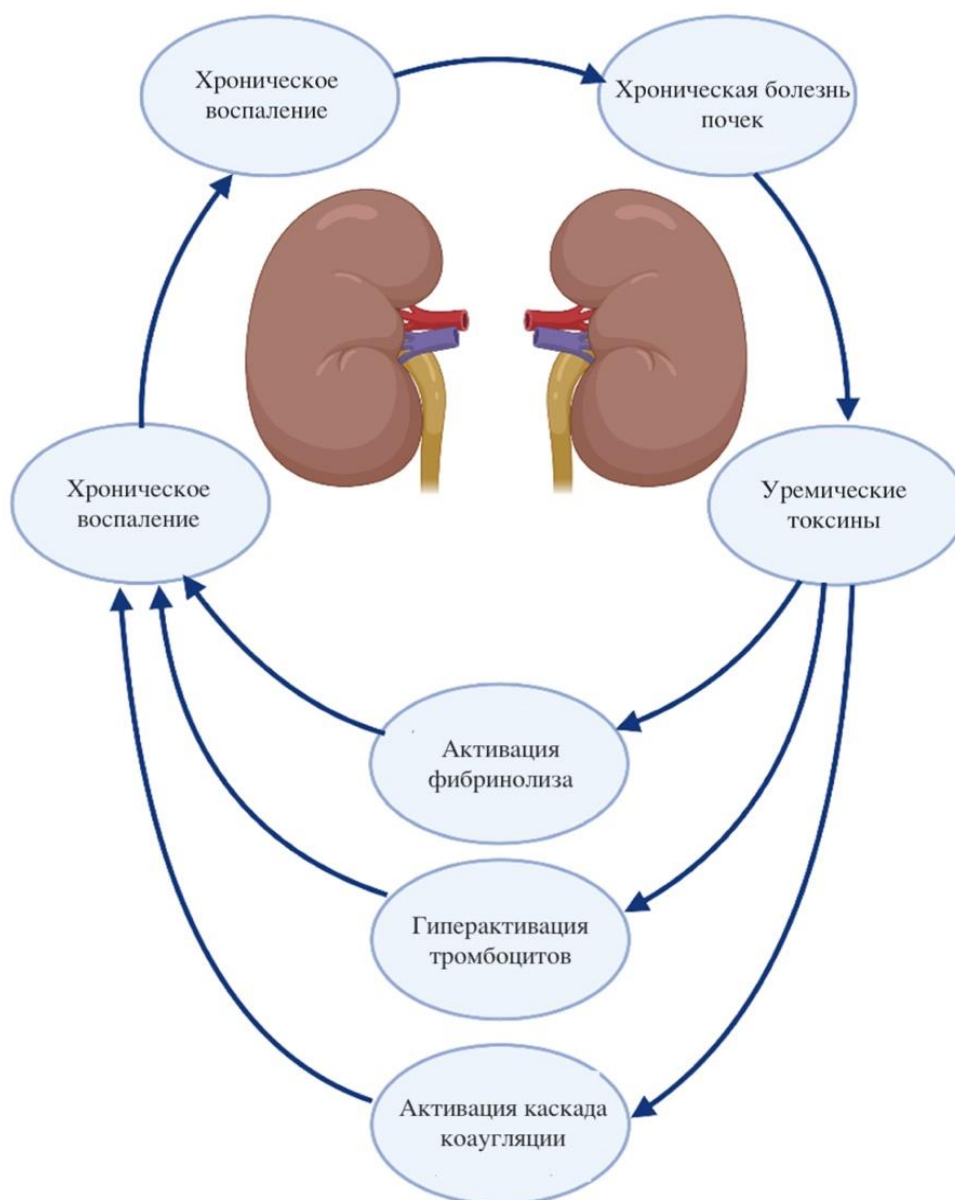


Рисунок 1 - Нарушения гомеостаза при ХБП

В наше время невозможно точно прогнозировать, у кого из пациентов разовьется кровотечение или эмболические события, тем не менее, пациентам с ХБП и ФП требуется антикоагулянтная терапия для предотвращения тромбоэмболических осложнений.

1.2 Профилактика тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Для профилактики ТЭО в настоящее время в РФ используются пероральные антикоагулянты: антагонисты витамина К (АВК) и ПОАК.

1.2.1 Антагонисты витамина К

В течение многих лет в качестве пероральных антикоагулянтов для длительной АКТ использовались только АВК и, в частности, варфарин. Его эффективность и безопасность при среднем времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) $\geq 70\%$ показана в нескольких РКИ – достоверное снижение риска системных эмболий и инсульта на 60-86% в исследованиях AFASAK, SPAF, BAATAF, SPINAF и на 45% в исследовании SAFA [1, 36]. При высокой эффективности в профилактике и лечении ВТЭО и артериальных тромбозов, варфарин имеет ряд ограничений: узкое терапевтическое окно, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия и необходимость в частом мониторинге МНО [18, 58, 77, 110] (приложение Б).

Витамин К является важным кофактором в гамма-карбоксилировании нескольких остатков глютаминовой кислоты в производимых печенью витамин К-зависимых прокоагулянтных факторов II, VII, IX, X, а также антикоагулянтных белков С и S. Варфарин препятствует рециркуляции витамина К в печени путем ингибирования витамин К-эпоксид-редуктазы. Накопление этого фермента снижает эффективную концентрацию витамина К и уменьшает синтез факторов свертывания крови. Концентрация факторов свертывания II, VII, IX и X снижается со скоростью, соответствующей их периоду полувыведения (приложение В) [18].

Для достижения устойчивой антикоагуляции потребуется порядка 5-7 дней после начала терапии варфарином, поскольку препарат не влияет на ранее существующую концентрацию факторов свертывания [65].

В метаболизме препарата участвуют печеночные ферменты, преимущественно изоферменты Р-450 (СYP450): СYP2С9, 2С19, 2С8, 2С18, 1А2, и 3А4. Основную долю вариабельности при подборе дозы варфарина определяют генетические полиморфизмы изофермента СYP2С9, участвующего в метаболизме S-изомера, а также в гене VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1), [1, 36].

Поскольку пациенты с ХБП были недостаточно изучены в клинических испытаниях, сравнивающих ПОАК и АВК, АВК традиционно используются у пациентов с прогрессирующей ХБП на основе консенсуса экспертов. Вместе с тем прием варфарина сопряжен с рядом неудобств. По данным исследования AVERROES из всех пациентов, принимавших АКВ, 40% прекратили прием, 42% из которых из-за невозможности достичь нахождения МНО в целевом диапазоне [37].

У пациентов с ФП и ХБП поддерживать эффективную концентрацию варфарина в крови еще сложнее из-за лабильности креатинина сыворотки крови. Кроме того, АВК ингибируют активацию витамин К-зависимых ингибиторов кальцификации. Один из таких ингибиторов - матриксный белок Gla (MGP), ингибитор кальцификации сосудов [30, 92]. Ингибирование MGP приводит к ускоренной кальцификации сосудов и образованию уязвимых бляшек [91]. Наиболее тяжелым осложнением сосудистой кальцификации является кальцифицирующая уремическая артериопатия (кальцифилаксия). Смертность из-за кальцифилаксии достигает 80%, часто в течение нескольких месяцев после начала заболевания [75].

Существуют данные о более быстром прогрессировании ХБП у пациентов, МНО которых при приеме варфарина превышало целевое терапевтическое окно (2,0–3,0). Это наблюдение можно объяснить повторяющимися субклиническими кровотечениями в систему почечных канальцев и последующим канальцевым некрозом [26]. Кроме того, варфарин может вызывать острую почечную недостаточность у пациентов с МНО > 3,0 из-за гломерулярных кровотечений [29].

Недостатки лечения АВК у пациентов с прогрессирующей ХБП представлены на Рисунке 2 [89].

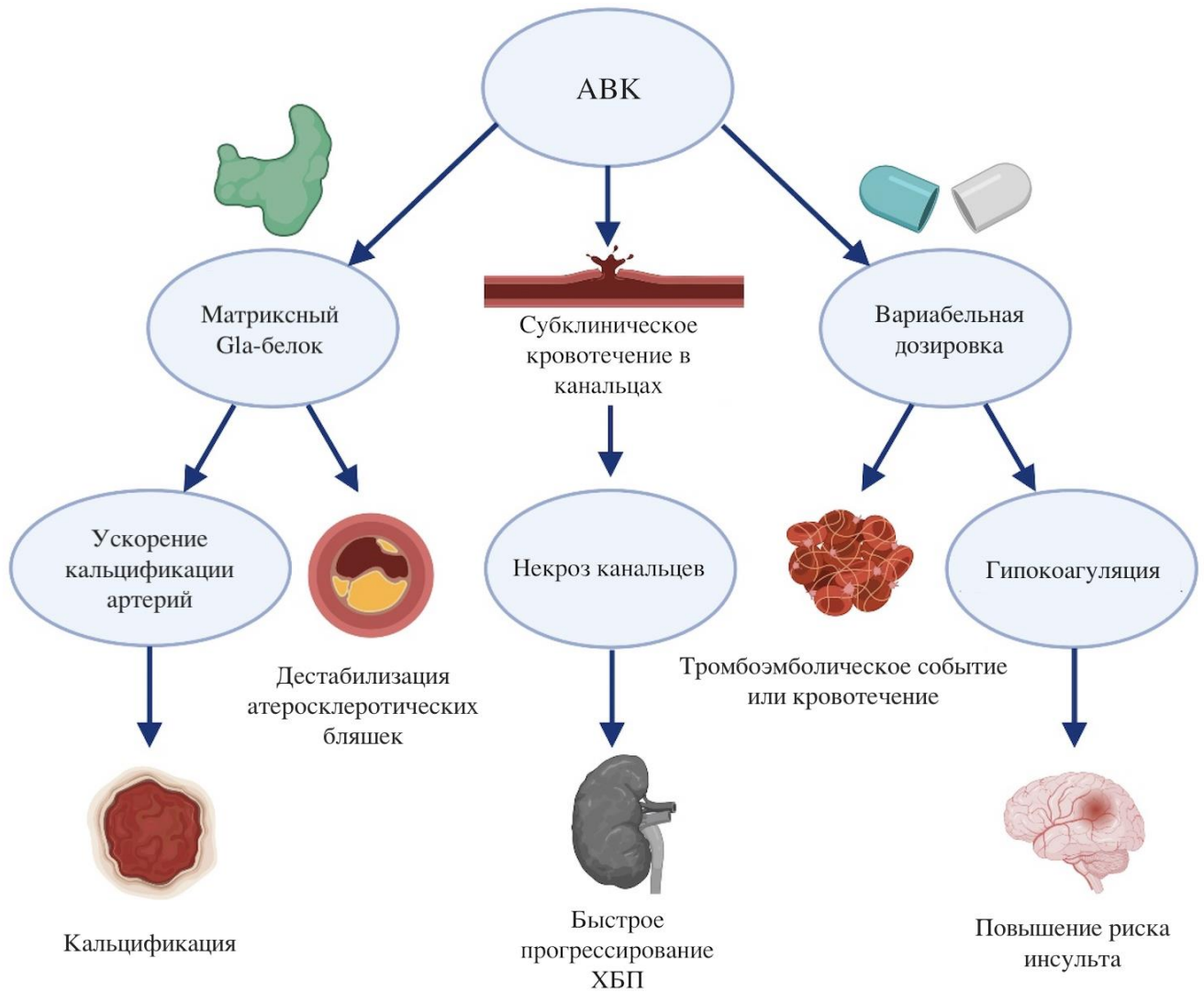


Рисунок 2 - Недостатки лечения АВК у пациентов с прогрессирующей ХБП

Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости альтернативных способов пероральной антикоагуляции у пациентов с ФП и ХБП продвинутых стадий.

1.2.2 Прямые пероральные антикоагулянты

Внедрение ПОАК в клиническую практику устранило многие трудности, связанные с применением АВК. ПОАК имеют лучший фармакокинетический профиль из-за быстрого начала действия и поэтому не требуют переходной терапии гепарином в первые несколько дней лечения [113]. Индивидуальная вариабельность ответа на ПОАК ниже по сравнению с АВК, что приводит к более широкому терапевтическому диапазону [53].

Крупномасштабные РКИ, посвященные ПОАК (апиксабану, ривароксабану, дабигатрану и эдоксабану), продемонстрировали профиль эффективности этих препаратов не хуже, чем у варфарина, и более высокий профиль безопасности [37, 50, 51, 78].

Кроме того, ПОАК не требуют контроля МНО, имеют более быструю фармакокинетику и фармакодинамику и меньше взаимодействуют с лекарственными препаратами и пищей по сравнению с варфарином.

Согласно текущим рекомендациям по лечению ФП для эффективной антикоагуляции следует выбрать ПОАК [57].

1.2.2.1 Апиксабан

Прямой пероральный обратимый и селективный ингибитор Ха фактора. апиксабан связывается с белками плазмы на 87%, биодоступность составляет 50%. Почечный клиренс препарата - 27%, время полувыведения - 12 часов [1, 57, 66].

Применение апиксабана приводило к значимому снижению частоты инсульта и кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов с ФП по результатам РКИ ARISTOTLE. В исследование включен 18301 пациент, проведена рандомизация в группу апиксабана (5 мг 2 р/сут (2,5 мг 2 р/сут у пациентов \geq 80 лет, с весом \leq 60 кг, креатинином плазмы \geq 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) – 4,7% пациентов из группы апиксабана) и варфарина (МНО 2,0 – 3,0), изучался вопрос

эффективности и безопасности при ФП для профилактики инсультов и системных ТЭО, средний балл по CHADS₂=2,1 [1, 57]. Частота первичной конечной точки (ишемический/геморрагический инсульт или системные эмболии) составила 1,27% в группе апиксабана по сравнению с 1,60% в группе варфарина (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66 – 0,95, $p<0,001$ для анализа «не хуже»; $p=0,01$ для превосходства) [1, 57]. Также в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина была ниже частота геморрагического инсульта: 0,24 против 0,47% в год, соответственно (ОР 0,51; $p<0,001$). Частота ишемического и неуточненного инсультов достоверно не различалась (0,97% против 1,05% в год на апиксабана против варфарина, соответственно). Частота первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения) в группах апиксабана и варфарина составила 2,13 против 3,09% в год, соответственно (ОР 0,69; $p<0,001$) [1, 57, 66].

1.2.2.2 Дабигатран

Дабигатран – прямой обратимый конкурентный ингибитор свободного и связанного тромбина. Препарат назначается в виде пролекарства (дабигатрана этексилат) и быстро превращается в активное вещество, достигая максимальной концентрации в крови через 2 часа после приема внутрь. Дабигатран на 35% связывается с белками плазмы и на 80% выводится почками, время полувыведения – 15-17 ч. [66].

На основании результатов РКИ RE-LY дабигатран был одобрен для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП. В исследование включено более 18 тыс. человек, которые были рандомизированы в группу приема дабигатрана 150 мг 2 р/сут, 110 мг 2 раза/сут или варфарина (МНО 2-3). Пациенты с рСКФ менее 30 по Кокрофту-Голту были исключены. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в день был не хуже (частота инсультов и системных эмболий 1,53% в год vs. 1,69%, ОР 0,91, $p=0,34$), а в дозе 150 мг дважды в день – эффективнее (частота ишемических, геморрагических инсультов и системных эмболий 1,11% vs.

1,69%, ОР 0,66, $p < 0,001$) варфарина [37]. При применении дабигатрана выявлена статистически более низкая частота внутречерепных кровотечений (0,23% при дозе 110 мг дважды в сутки, 0,30% при дозе 150 мг дважды в сутки vs. 0,74% на варфарине, ОР 0,31 (ДИ 0.20-0.47), при этом регистрировалась более высокая частота желудочно-кишечных кровотечений (1.12%, 1.51% vs. 1,02 ОР 1.10 (ДИ 0.86-1.41) [37, 66].

С учетом высокого почечного клиренса, исключение из РКИ, дабигатран в дозе 110 мг и 150 мг дважды в день противопоказан для пациентов с ХБП 4-5 ст.

1.2.2.3 Ривароксабан

Ривароксабан — еще один представитель ингибитора Ха факторы. Время полувыведения составляет 11-13 часов, применение диализа для выведения препарата неэффективно ввиду высокого связывания с белками плазмы (95%). При ФП ривароксабан применяется в дозе 20 мг 1 р/сут (редуцированная доза 15 мг при клиренсе креатинина < 50 мл/мин). Почечный клиренс составляет 35%. Биодоступность препарата возрастает при приеме его с пищей (с 66% практически до 100%) [97].

Ривароксабан в дозе 20 мг/сут (15 мг/сут при КК 30-49 мл/мин) исследован в РКИ ROCKET-AF, включившем 14 264 пациента, и оказался не хуже варфарина в отношении первичной конечной точки (инсульт и системные эмболии): 1,7% в год vs. 2,2% в год, соответственно (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66 – 0,96, $p < 0,001$). Средний балл по CHADS₂ составил 3,5 [1, 78].

Следует отметить, что исследование не охватывает популяцию пациентов с продвинутыми стадиями ХБП и экстраполировать полученные данные о профиле безопасности и эффективности ривароксабана и других ПОАК неверно.

1.3 Применение антикоагулянтной терапии при хронической болезни почек поздних стадий

Нарушение функции почек приводит как к развитию протромботических сдвигов в системе гемостаза, так и к повышению вероятности кровотечений путем ряда патофизиологических механизмов, причем риски геморрагических и тромбозэмболических событий могут увеличиваться параллельно друг другу [2, 63]. Наличие ХБП приводит к изменениям фармакокинетики АКТ и увеличению вероятности развития кровотечений [20]. Из всех доступных антикоагулянтов варфарин выводится почками в наименьшей степени, поскольку подвергается печеночному метаболизму [1, 33]. Дабигатран имеет наиболее высокий почечный клиренс - 80%, ривароксабан и апиксабан в значительно меньшей степени – 35% и 27%, соответственно. Этот факт существенно усложняет подбор и проведение адекватной АКТ при ХБП продвинутых стадий, так как при снижении функции почек существует риск задержки и накопления препаратов, что может обусловить повышение риска кровотечений [1].

В недавнем метаанализе, который включал пять основных РКИ, сравнивающих ПОАК с АВК (RELY, ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48, J-ROCKET AF, ARISTOTLE), был проведен субанализ подгрупп пациентов с ХБП. В этот анализ были включены 12 155 пациентов с ХБП 3 стадии и 390 пациентов с ХБП 4 стадии. По результатам, применение ПОАК приводило к снижению частоты всех инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином как на 3-й стадии ХБП (ОР 0,82, 95% ДИ 0,66–1,02), так и на 4-й стадии (ОР 0,68, 95% ДИ от 0,23 до 2,00) [63]. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению смертности от всех причин при приеме ПОАК по сравнению с варфарином в общей популяции пациентов с ХБП 3-4 ст. (0,91, 95% ДИ от 0,78 до 1,05) [9, 63]. Относительно безопасности, наблюдалась тенденция к снижению частоты больших кровотечений при приеме ПОАК по сравнению с варфарином при ХБП 3 ст. (ОР 0,80, 95% ДИ от 0,62 до 1,03) [9, 63]. ПОАК при ХБП 4 ст. при сравнении с варфарином снижали

количество больших кровотечений (ОР 0,30, 95% ДИ от 0,11 до 0,80). Кроме того, ПОАК, по-видимому, снижали частоту внутричерепных кровоизлияний по сравнению с варфарином в общей популяции пациентов с ХБП (ОР 0,43, 95% ДИ от 0,27 до 0,69), но вместе с тем приводили к несколько большему количеству желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,40, 95% ДИ от 0,97 до 2,01) [2, 63]. Основываясь на этих результатах, ПОАК кажутся столь же эффективными, как и варфарин, для предотвращения инсульта и других ТЭО, не увеличивая риск больших кровотечений у пациентов с ФП и ХБП.

ПОАК демонстрируют ряд плеiotропных эффектов, один из которых – противовоспалительный. Противовоспалительная активность ПОАК была продемонстрирована во многих исследованиях. Было показано, что дабигатран и ривароксабан снижают концентрацию провоспалительных маркеров в плазме, включая молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1), цитокины (интерлейкин [IL]-8), хемоаттрактанты хемокины (CCL2, CXCL2) и тканевой фактор [46]. Кроме того, ривароксабан снижал экспрессию матричной РНК, кодирующей провоспалительные медиаторы: фактор некроза опухоли α и IL-6 в гладкомышечных клетках, стимулированных сгустком. Также показано, что ривароксабан и дабигатран предотвращали образование тромбина в первичных эндотелиальных клетках пуповины человека, что приводило к подавлению опосредованной тромбином экспрессии провоспалительных цитокинов в той же степени, что и антагонисты рецепторов, активируемых протеазой 1 (PAR-1) [89]. Получены данные, что апиксабан в свою очередь оказывает противовоспалительное действие за счет снижения продукции свободных радикалов в модели ишемического стресса *in vitro* [89]. В этом исследовании концентрация ИЛ-6 и пентраксина 3 в присутствии апиксабана снижалась в той же степени, что и в присутствии антиагрегантов. Поскольку пентраксин 3 связан с воспалением сосудов [89], вероятно, апиксабан может проявлять противовоспалительные эффекты, сравнимые с антиагрегантами [89]. В другом исследовании было показано, что апиксабан и дабигатран ингибируют агрегацию

тромбоцитов после стимуляции агонистами *in vitro*, что указывает на антитромбоцитарное действие ПОАК [89].

Противовоспалительные эффекты ПОАК также были продемонстрированы в клинических исследованиях. В группе из 93 пациентов с неклапанной ФП лечение ривароксабаном в течение 24 недель сопровождалось повышением концентрации противовоспалительного тромбомодулина и тенденцией к снижению провоспалительной матриксной металлопротеиназы 9 по сравнению с варфарином [89]. У 26 пациентов с острым ишемическим инсультом дабигатран и апиксабан уменьшали воспалительную реакцию, вызванную инсультом, что отражалось в снижении концентрации ИЛ-6 и высокочувствительного С-реактивного белка через 1 неделю лечения [89].

Повреждение эндотелия является частью триады Вирхова. ПОАК ослабляют воспаление, тем самым оказывая протективное действие на эндотелиальные клетки сосудов. Было также показано, что ПОАК вызывают вазорелаксацию из-за повышенной активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [89]. Поскольку высвобождение NO снижает активацию и агрегацию тромбоцитов, ПОАК-опосредованное увеличение высвобождения NO эндотелиальными клетками может также способствовать эффективности этих препаратов при ВТЭ и профилактике инсульта [89]. Плейотропные эффекты ПОАК представлены на Рисунке 3.

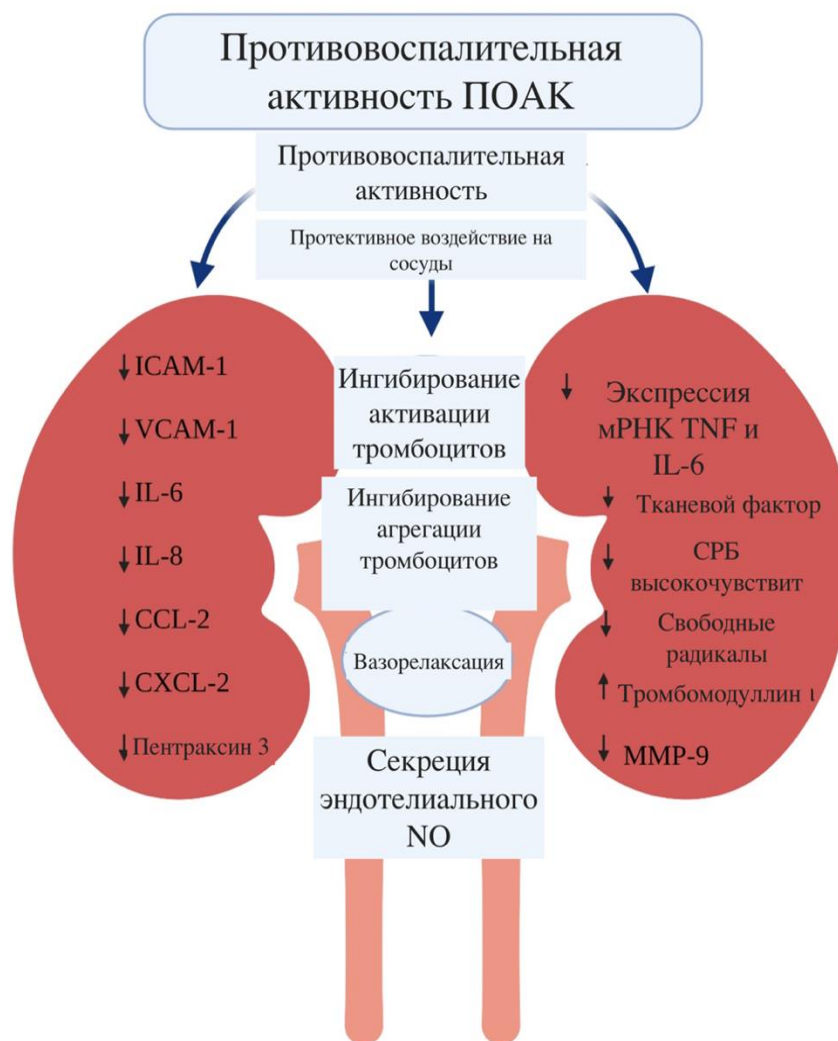


Рисунок 3 – Плейотропные эффекты ПОАК

Применение АВК у пациентов с поздними стадиями ХБП сопряжено с рядом неудобств – необходимостью в более частом контроле МНО и коррекции дозы при сочетании с многими классами препаратов и т.д. Нередко у этих больных большой проблемой становится подбор эффективной и безопасной дозы АВК, при приеме которой МНО находится в терапевтическом диапазоне.

В настоящий момент клинические исследования ПОАК при ХБП поздних стадий ограничены. При сравнении аписабана в дозе 5 (2,5) мг 2 раза/сут (n=82) и варфарина (n=72) в рамках открытого РКИ у пациентов с ФП, находящихся на гемодиализе, частота кровотечений не отличалась между препаратами, однако исследование было закончено преждевременно из-за отсутствия финансирования

[2, 9, 24]. Другое исследование по изучению эффектов апиксабана 2,5 мг 2 раза/сут. и АВК в схожей популяции пациентов AXADIA-AFNET еще не завершено [2, 86], а изучение окклюзии ушка левого предсердия в сравнении с антикоагулянтной терапией у больных ФП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² прекращено из-за сложностей набора пациентов [2, 86].

1.4 Оценки риска тромбоэмболических событий и кровотечений при хронической болезни почек продвинутых стадий

Распространенные шкалы для оценки риска ТЭО и кровотечений: (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, RCHADS₂, ATRIA, ORBIT, HEMORR₂HAGES) не были валидированы для популяции пациентов с ФП и ХБП [109]. К примеру, шкала RCHADS₂ не изучалась среди пациентов с ХБП 4 ст. (КК<30 мл/мин), а шкала ATRIA имеет только одно пороговое значение рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², указывающее на наличие высокого риска [2]. Шкалы R₂CHADS₂ [81] и ATRIA [94] продемонстрировали пограничное повышение прогностической ценности по сравнению с традиционными шкалами CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc [1, 109]. В настоящий момент для стратификации риска эмболических событий и инсульта наиболее предпочтительной является шкала CHA₂DS₂-VASc [57]. Шкалы оценки вероятности кровотечений включают в себя нарушение функции почек без количественных критериев. Также важно отметить, что все используемые шкалы не учитывают ухудшения функции почек в динамике и получения пациентами заместительной почечной терапии [2, 64].

1.5 Оценка функции почек

По данным Hijazi et al, корреляция между рСКФ, рассчитанной разными методами, у пациентов с ФП на фоне АКТ существенно различалась [55]. В исследовании сравнили различные методы оценки рСКФ и их связь со смертью от

ССЗ и большими кровотечениями у 14 980 пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE. Медиана рСКФ была самой высокой в группе Кокрофта-Голта (74,1 мл/мин) и СКД-EPICysC (74,2 мл/мин), а самая низкая — в группе MDRD (66,5 мл/мин). Корреляция между методами колебалась от 0,49 (Кокрофт-Голт и СКД-EPICysC) до 0,99 (MDRD и СКД-EPI). Уравнения для расчета СКФ, основанные на цистатине С, продемонстрировали самые высокие С-индексы для сердечно-сосудистой смерти и больших кровотечений: 0,628 (СКД-EPICysC) и 0,612 (СКД-EPICysC+креатинин) соответственно. рСКФ на основе цистатина С, по-видимому, предоставляют наиболее надежную информацию для прогнозирования смертности и кровотечения [55].

В соответствии рекомендациям KDIGO [62], для оценки функции почек у пациентов с ХБП предпочтительно использовать формулу СКД-EPI. Расчет рСКФ с учетом Цистатина С рекомендован при рСКФ, соответствующей ХБП 4 ст. (СКД-EPI), для подтверждения диагноза ХБП и при ОПП. В нашем исследовании для расчета рСКФ при включении пациентов использована формула СКД-EPI, в случае «плавающей» рСКФ и при ОПП проводился расчет с помощью цистатина С. Для сравнения полученных результатов оценки функции почек мы также использовали формулу Кокрофта-Голта.

1.6 COVID-19 при хронической болезни почек

Последние два года помимо факторов риска на распространение ХБП с ССЗ повлияла новая коронавирусная инфекция (COVID-19). COVID-19 создал новые проблемы как для кардиологов, так и для нефрологов. Известно, что COVID-19 увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и некоторые аспекты заболевания могут сочетаться с существующими факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП. Течение заболевания у уязвимой группы пациентов с ХБП и ФП в сочетании с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, протекает сложнее, поскольку почки являются органом-мишенью для коронавируса SARS-CoV2.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и характеристика первого этапа исследования

Проведен анализ историй болезни и выписных эпикризов пациентов кардиологических отделений. На первичном этапе отобраны все пациенты с диагнозом ФП. На вторичном этапе из них были отобраны больные с поздними стадиями ХБП – 3б ст. (рСКФ 45–30 мл/мин/1,73 м²), 4 ст. (рСКФ 29–15 мл/мин/1,73 м²), 5 ст. (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²) и ВВС рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (снижение рСКФ, зарегистрированное во всех (не менее, чем в трех) определениях в период госпитализации) [15]. Проводилась оценка распространенности ХБП 3б–5 стадий и ВВС рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² у пациентов с ФП в клинической практике, а также уточнение особенностей назначения АКТ и распространенность сопутствующих заболеваний [4, 15].

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на использование медицинской документации в исследовательских целях.

Были отобраны все истории болезни пациентов, в диагнозе которых фигурировала ФП неклапанной этиологии (подтвержденная данными суточного мониторирования или сериями 12-ти канальной ЭКГ), ХБП 3б-5 ст и/или по данным лабораторных исследований в рамках текущей госпитализации был выявлен повышенный уровень креатинина (рСКФ менее 15-29 мл/мин/1,73 м²). По уровню рСКФ, рассчитанной с использованием формулы СКД-ЕРІ, и анамнезу заболевания почек пациенты разделялись на группы ХБП 3б-5 ст. или ВВС рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² в рамках текущей госпитализации. ХБП учитывалась при наличии этого диагноза в предшествующей медицинской документации или на основании уровня креатинина в сыворотке крови, исследованного не менее чем за три месяца до настоящей госпитализации [15]. Затем проанализированы сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа),

указанные в диагнозе, и рекомендации к приему антикоагулянтной терапии в заключении выписного эпикриза. Дизайн исследования приведен на Рисунке 4.

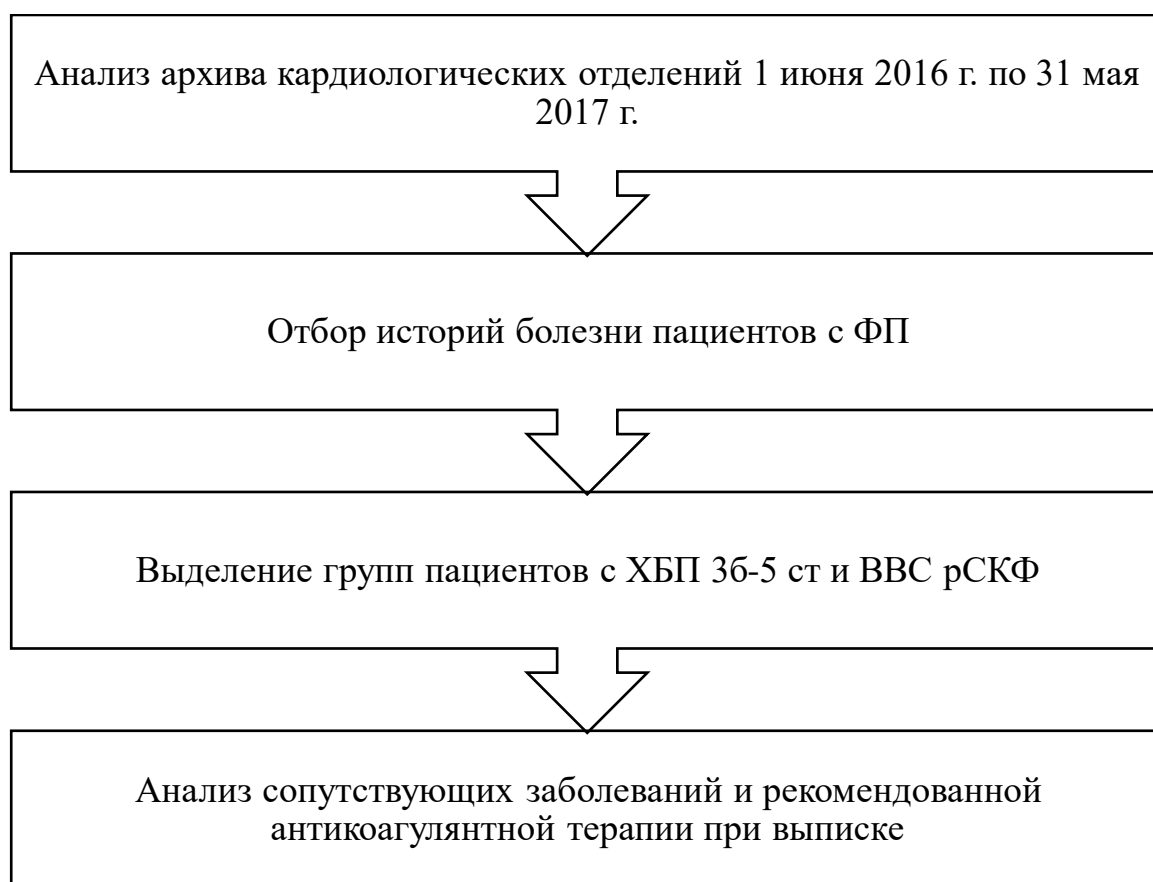


Рисунок 4 - Дизайн первого этапа исследования

2.2 Дизайн и характеристика второго этапа исследования

На втором этапе проводилось исследование в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с показаниями к антикоагулянтной терапии и ХБП 4 ст. или ВВС рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м².

В период 2017-2019 гг. проводился отбор пациентов, рандомизация в группу варфарина или ривароксабана 15 мг/сут, наблюдение в динамике и анализ полученных данных.

В исследование включались пациенты с ФП неклапанной этиологии и устойчивым снижением рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4 ст или ВВС рСКФ),

госпитализированные в кардиологические отделения в УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, ГКБ имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, ГКБ №4 Департамента здравоохранения г. Москвы, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 2017 по 2019 гг. Все пациенты до включения в исследование ранее либо не принимали оптимальную терапию ПОАК, либо в случае приема варфарина TTR был ниже 60%.

2.2.1 Критерии включения и исключения

В исследование включались пациенты с подтвержденной ФП, диагноз ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [12]. Помимо расчета рСКФ по рекомендованной в настоящее время формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) также была использована формула Кокрофта-Голта, чтобы корректно сравнить полученные результаты с результатами проводимых ранее исследований [15].

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины от 18 лет;
2. Подтвержденная неклапанная фибрилляция предсердий
3. Показания к назначению антикоагулянтной терапии – перенесенные тромбоэмболические события (ТЭЛА, периферические эмболии, тромбозы камер сердца) и риск ТЭО при ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 баллов для женщин, для мужчин - ≥ 2 баллов
4. ХБП 4 ст. (рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕПИ));
5. Впервые выявленное устойчивое снижение рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕПИ) (не менее 3-х последовательных измерений в течение госпитализации);
6. Подписанное информированное согласие пациентом.

Критерии невключения:

1. Острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 месяцев;
2. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в течение месяца;
3. Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу вне зависимости от срока давности;
4. Невозможность достичь систолическое артериальное давление ниже 160 мм рт. ст.;
5. Заболевания почек, требующее лечения глюкокортикоидами;
6. Снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л;
7. Снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$;
8. Постоянный прием лекарственных средств, увеличивающих риск кровотечений (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), а также ингибиторов СYP3A4 (амиодарон, клотримазол, циклоспорин, дексаметазон, дилтиазем, преднизолон, верапамил, итраконазол, кетоконазол, метронидазол, норфлуоксетин);
9. Показания к приему антиагрегантной терапии;
10. Цирроз печени (Чайлд-Пью класс С);
11. Беременные женщины;
12. Ожидаемая некомплаентность пациента или наличие расстройств, ;
13. Алкогольная и наркотическая зависимость.
14. Пациент страдает расстройствами, которые ставят под угрозу его способность дать письменное информированное согласие и/или выполнять процедуры исследования (на основании официального заключения психиатра).

2.2.2 Описание подгрупп

Проанализированы данные 10 224 пациентов, из них у 3 517 диагностирована ФП. На следующем этапе проводился скрининговый визит с 502 (14% от всех больных с ФП) пациентами, диагноз которых соответствовал критериям ХБП или выявлено устойчивое снижение рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² в течение госпитализации. Из них 109 (3%) больных соответствовали критериям включения и были рандомизированы с помощью генератора случайных чисел в программе Excel в отношении 2:1 в группу приема ривароксабана 15 мг (n=73) или варфарина (n=36). Терапия варфарином была инициирована по алгоритму, основанному на более низкой стартовой дозе (2,5 мг/сут) и более частому (каждые 2–3 сут.) контролю МНО на этапе подбора оптимальной дозы (Рисунок 5). Алгоритм описан в работе Салпагаровой З.К. «Оптимизация антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике» в 2017 г. и скорректирован для пациентов с ХБП 4 ст.

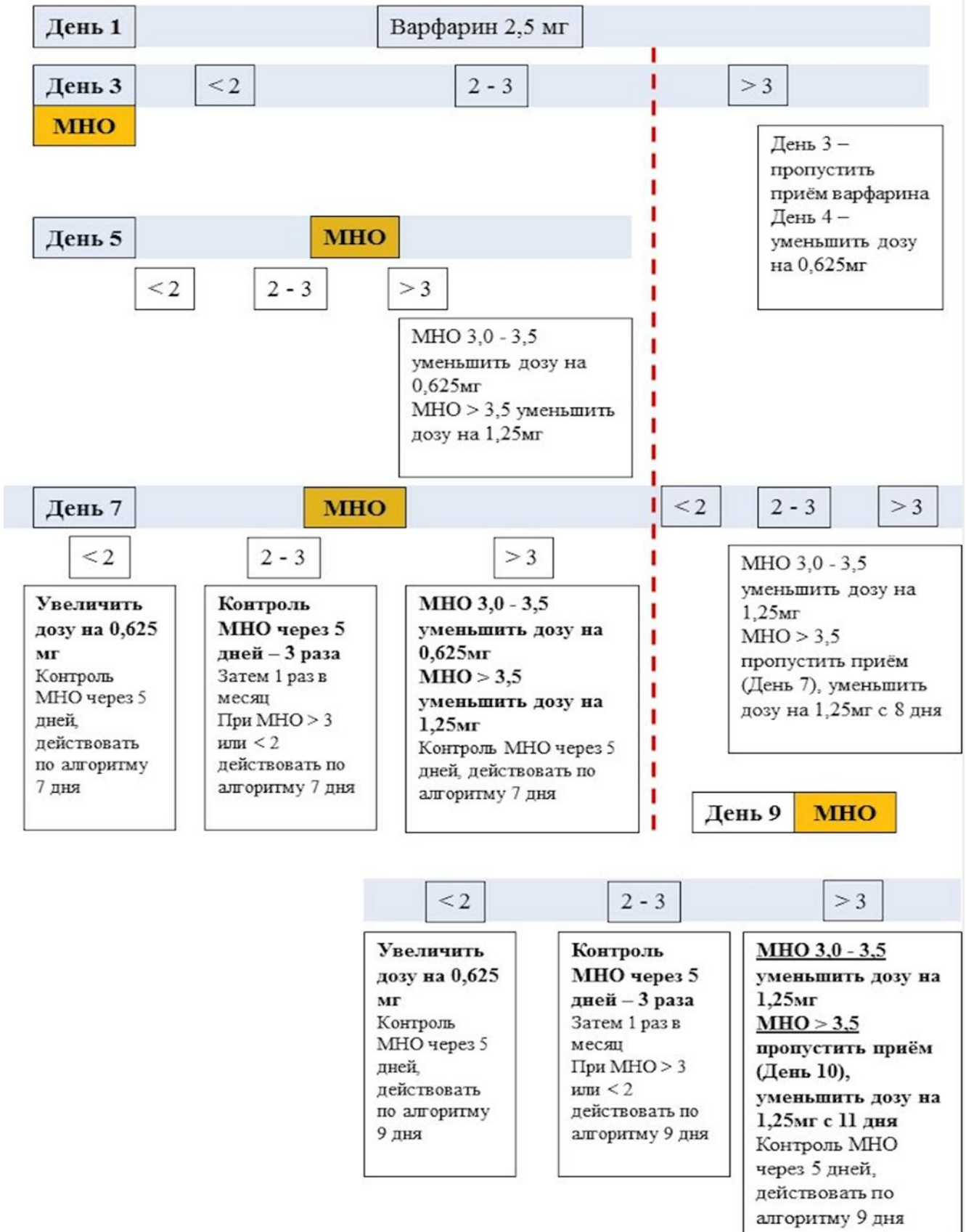


Рисунок 5 - Титрование дозы варфарина при рСКФ 15-29 мл/мин/1,73м²

Визиты назначались не реже, чем один раз в три месяца, в группе варфарина количество визитов зависело от необходимости контроля МНО и коррекции дозы варфарина (не реже одного раза в три недели). Проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений. Помимо расчета рСКФ по рекомендованной в настоящее время формуле СКД-ЕРІ, также была использована формула Кокрофта-Голта, чтобы корректно сравнить полученные результаты с результатами проводимых ранее исследований. Для контроля МНО и экстренных консультаций допускались телефонные звонки, SMS-сообщения и сообщения по электронной почте. Оценка МНО осуществлялась в сертифицированных лабораториях. Допускалось использование портативного коагулометра CoaguChek XS Plus и CoaguChek XS (Roche).

На скрининговом визите проводились сбор анамнеза и физикальный осмотр, расчет рисков по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, а также расчет рСКФ. Оценивалось наличие коморбидностей: АГ, ИБС, ХСН, СД 2 типа. По показаниям выполнялись лабораторные (исследование уровня сывороточного железа и ферритина, стандартного биохимического анализа крови, уровня паратгормона, витамина Д, фолиевой кислоты, тиреотропного гормона, Т4 св., Т3 св., коагулограммы, исследование кала на скрытую кровь (количественный тест FOB GOLD) и инструментальные методы обследования (суточное мониторирование ЭКГ, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия). У пациентов с пограничными значениями рСКФ исследовался уровень цистатина С и проводился перерасчет рСКФ по формуле СКД-ЕРІ.

Конечные точки

Первичная конечная точка: развитие больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкале BARC и ISTH [50]. Вторичные конечные точки: 1. развитие тромбоэмболических событий (ОНМК, системные эмболии), инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии; 2. смертность от всех причин.

Проводился анализ динамики креатинина, рСКФ и гемоглобина в обеих группах. Медиана наблюдения составила 18 месяцев. Схематически дизайн исследования представлен на Рисунке 6.

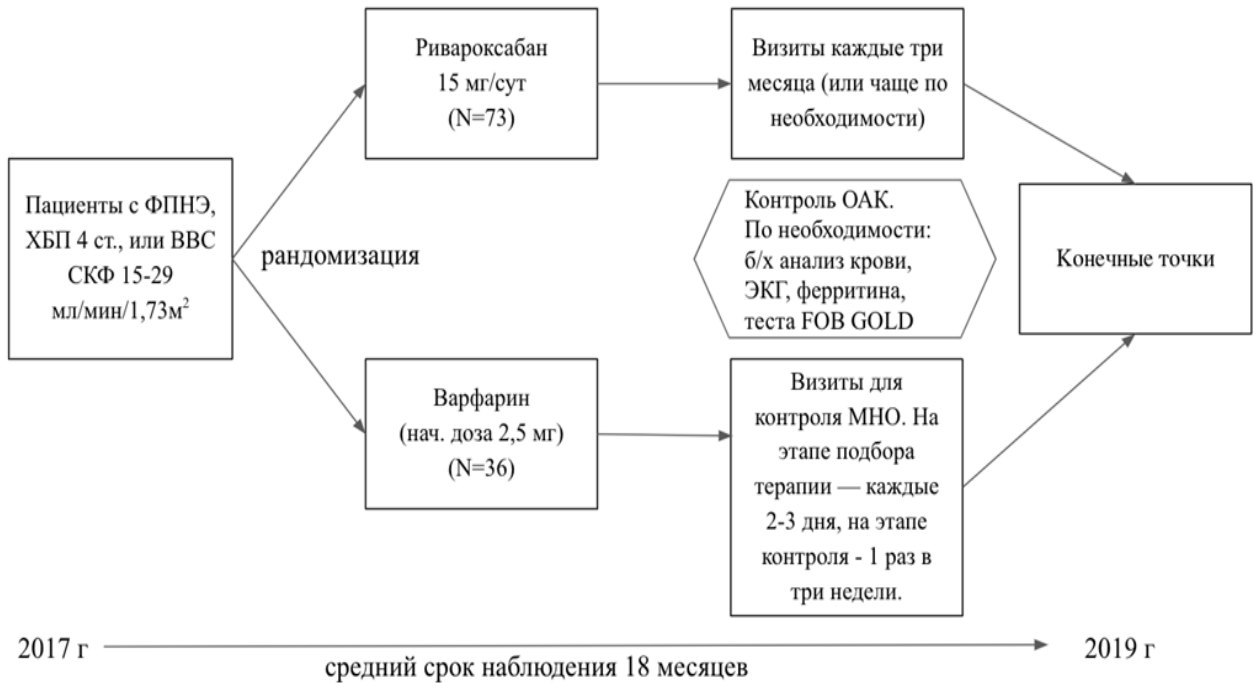


Рисунок 6 - Дизайн исследования

Для оценки риска инсульта и системных эмболий использовалась шкала CHA₂DS₂-VASc (Приложение Г) согласно рекомендациям по лечению ФП Европейского кардиологического общества [57].

Для стратификации риска кровотечений использовалась шкала HAS-BLED (Приложение Д), поскольку данная шкала повсеместно использовалась в исследованиях, посвященных АКТ. Оценка риска по шкале HAS-BLED позволяет индивидуально стратифицировать пациента по степени риска кровотечений, однако не является определяющей в решении назначения или отмены АКТ [57]. В соответствии с текущими рекомендациями, риск кровотечений считался высоким при наличии ≥ 3 баллов.

2.2.3 Оценка скорости клубочковой фильтрации

Для расчета СКФ применялась формула СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), у ряда пациентов с использованием параметра цистатина С [69, 93] (приложение Е) и по формуле Кокрофта-Голта [69] (Приложение Ж).

ХБП 4 ст. диагностировалась при повышении уровня сывороточного креатинина в течение 3-х месяцев (рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²).

Под устойчивым снижением рСКФ принималось значение рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² на момент включения и в период госпитализации (не менее трех последовательных значений) у пациентов, не имеющих в анамнезе данных о ХБП и уровне креатинина [15].

2.2.4 Оценка риска тромбоэмболических событий и кровотечений

Для оценки кровотечений использовались шкалы BARC (Bleeding Academic Research Consortium, Приложение 3) и ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis, Приложение И) [50].

2.2.5 Статистическая обработка данных

Набор и отображение базы данных проводились с помощью программы MS Excel. Для обработки данных использовался язык программирования R. Использованы стандартные методы описательной статистики: оценена нормальность распределения непрерывных переменных (тест Шапиро - Уилка), данные представлены в виде медианы и 25/75 перцентилей, для категориальных и порядковых переменных определены доли. Сравнительный анализ непрерывных числовых переменных проведен с помощью U-критерия Манна-Уитни, порядковых и категориальных - с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, если он не мог быть

применен в силу небольших значений - с помощью точного теста Фишера. Связь и влияние факторов на зависимые переменные были оценены с помощью логистических регрессий, представлены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал с указанием значимости полученных регрессий. Факторы, оказавшие значимое влияние на зависимые переменные, были включены в многомерные регрессии с проведением пошагового анализа и выявления моделей с наименьшим АIC. Качество моделей также было оценено с помощью ROC-анализа.

Для оценки динамики изменений уровня креатинина и рСКФ во времени по каждой группе были построены линейные смешанные модели. В качестве фиксированных эффектов выбрано время в месяцах и принимаемый антикоагулянт (ривароксабан или варфарин). Оценка различий динамики в каждой группе представлена в виде коэффициента взаимодействия между переменными времени и группы. Значимость коэффициента предполагала наличие различной динамики изменения уровня креатинина и рСКФ в каждой из групп.

Оценка влияния наличия COVID-19 на летальность была проведена с помощью логистической регрессии с поправками на возраст и мужской пол. Регрессия Кокса в данном случае не применима, т.к. влияние COVID-19 длилось не в течение всего времени наблюдения. Вычисления проводились с использованием языка программирования R v.4.1.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Результаты первого (регистрационного) этапа исследования

С 1 июня 2016 г. по 31 мая 2017 г. в кардиологические отделения госпитализированы 9725 пациентов. ФП диагностирована у 2983 (31%) из них, рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² выявлена у 27% (n=794, 47% мужчины). Из них у 516 (65%) человек диагностирована ХБП 3б—5 ст., у 278 (35%) — ВВС рСКФ (Рисунок 7) [15].

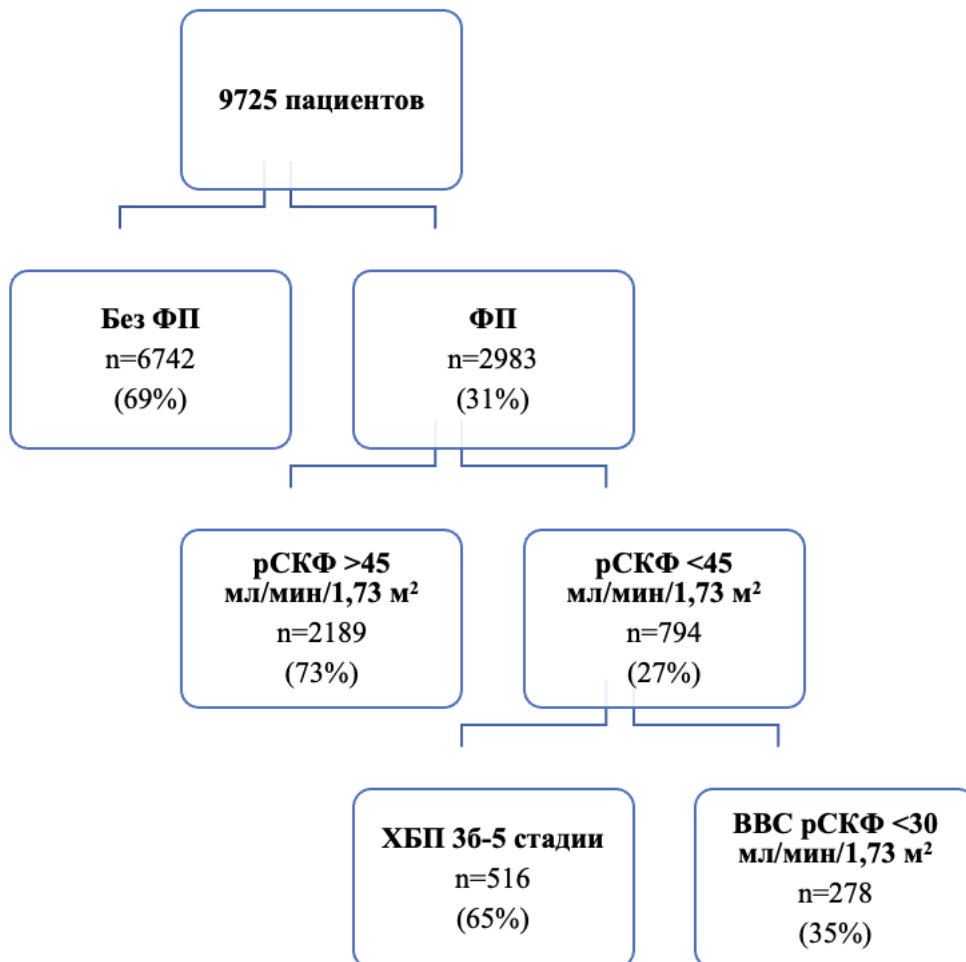


Рисунок 7 - Распределение пациентов по наличию в анамнезе ФП и ХБП

Среди пациентов с ФП и рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² преобладали больные с ХБП 3б ст. (44%) и ВВС рСКФ (35%) (Рисунок 8) [15].

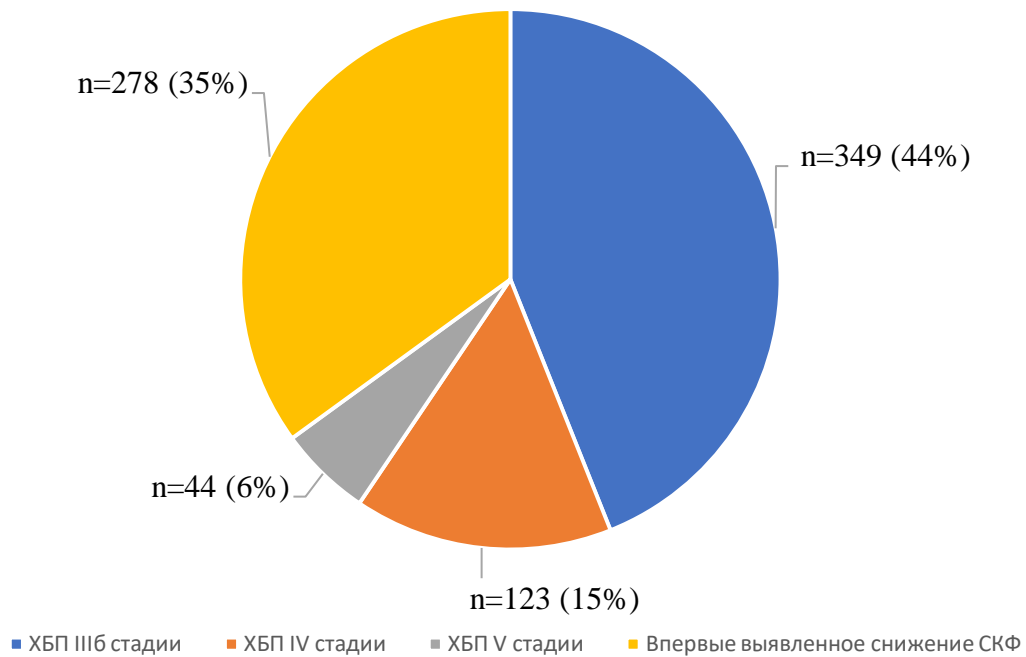


Рисунок 8 - Распространенность ХБП и ВВС рСКФ у пациентов с ФП (n=794)

3.1.1 Сопутствующие заболевания

У большинства пациентов с ФП имелась гипертоническая болезнь (n=2804, 94%), хроническая сердечная недостаточность (n=2117, 71%), ишемическая болезнь сердца (n=1938, 65%), у 686 (23%) — сахарный диабет 2-го типа [15].

У 63% больных с ФП и рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² диагностирована анемия, из них у 39% — средней и тяжелой степени (Таблица 1) [15].

Таблица 1 - Распространенность анемии у пациентов с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²

Степень тяжести анемии (гемоглобин, г/л)		ХБП 3 стадии	ХБП 4 стадии	ХБП 5 стадии	ВВС рСКФ
Легкая	М <129	47 (13)	16 (13)	3 (7)	43 (15)

Продолжение Таблицы 1

Легкая	Ж <119	38 (11)	12 (9)	6 (13)	32 (11)
Средняя (< 109)		86 (25)	60 (48)	29 (66)	64 (23)
Тяжелая (< 80)		36 (10)	22 (19)	5 (11)	6 (2)
Всего		207 (59)	110 (89)	43 (97)	145 (51)

Примечание: данные представлены в виде абс. числа больных (%). М - мужчины; Ж - женщины.

Всего среди пациентов с ХБП 3 ст. анемия выявлена у 207 (59%) больных, с ХБП 4 ст. — у 110 (89%), с ХБП 5 ст. — у 43 (97%), с ВВС рСКФ — у 145 (51%) [15].

3.1.2 Оценка риска инсульта и кровотечений

Как в группе пациентов с ФП, так и с ФП и ХБП преобладали больные с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по шкале HAS-BLED) — 1850 (62%) и 612 (77%) соответственно и высоким риском развития ТЭО (2—5 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) — 1789 (60%) и 420 (53%) соответственно. Пациентов с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 6 баллов было больше в группе ФП и ХБП [15]. Распределение больных по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED представлено в Таблице 2 [15].

Таблица 2 - Характеристика пациентов с ФП и рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² по рискам тромбоэмболических осложнений и кровотечений

Шкала	ФП (2983)	ФП + ХБП (794)	p
HAS-BLED			
0—1 балл	342 (11)	64 (8)	<0,001
2 балла	791 (27)	118 (15)	
≥ 3 баллов	1850 (62)	612 (77)	

Продолжение Таблицы 2

CHA ₂ DS ₂ -VASc			
0—1 балл	269 (9)	11 (1)	<0,001
2—5 баллов	1789 (60)	420 (53)	
≥ 6 баллов	2058 (31)	363 (46)	

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

3.1.3 Антикоагулянтная терапия

Проанализированы данные рекомендованной АКТ пациентам исследуемой группы при выписке из стационара. Из 2983 больных с ФП АКТ была рекомендована 1938 (65%); среди больных с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² антикоагулянты назначены 711 (89%) больным. Распределение рекомендованных антикоагулянтных препаратов для каждой исследуемой стадии ХБП и ВВС рСКФ представлено на Рисунках 9, 10 и в Таблице 3 [15].

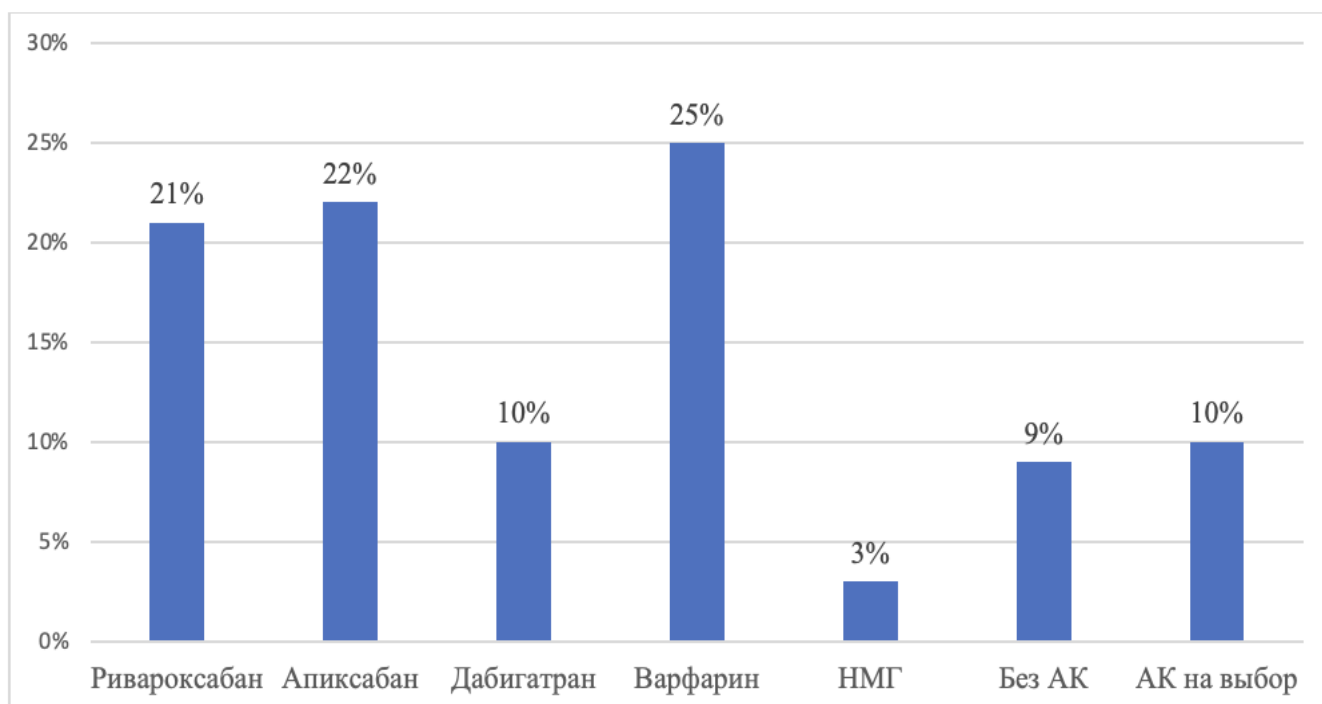


Рисунок 9 - Частота назначения антикоагулянтов при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²

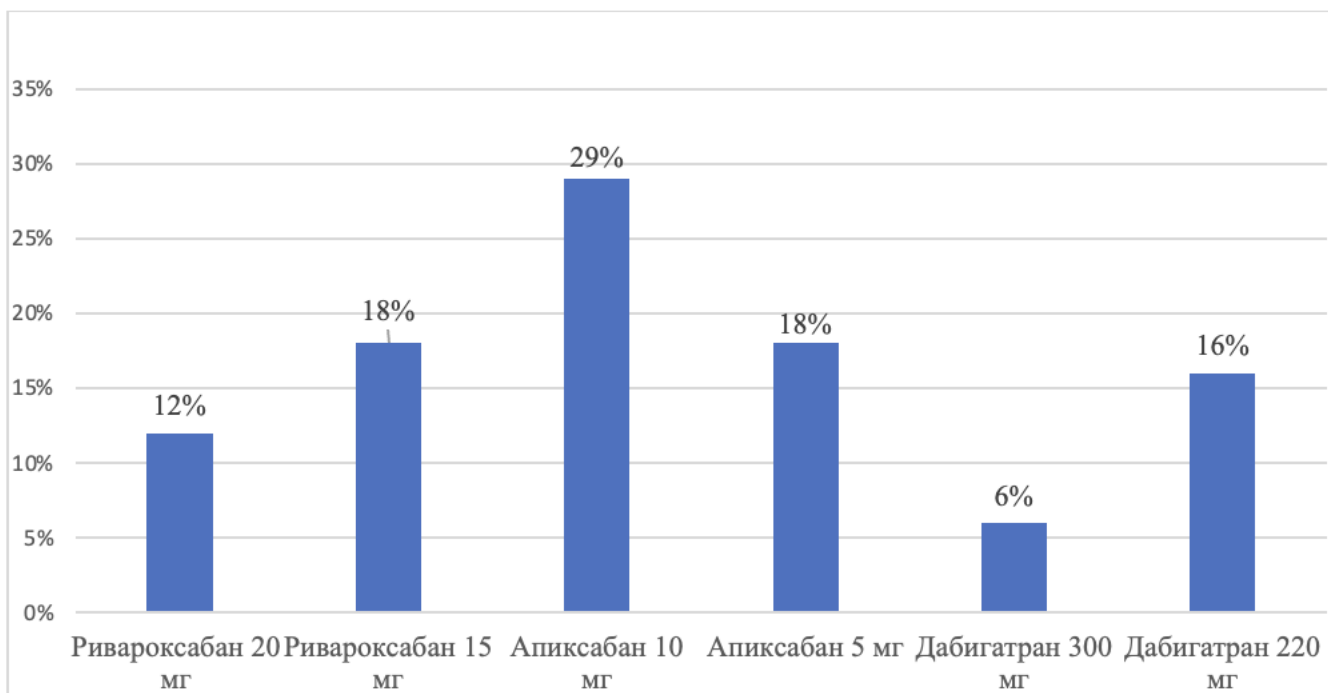


Рисунок 10 - Дозы прямых ПОАК при ХБП 4 стадии и ВВС рСКФ

Примечание: на графике приведены суточные дозы ПОАК.

Как видно на графике, наиболее часто из ПОАК в данной выборке пациентов назначался апиксабан в суточной дозе 10 мг [15].

Таблица 3 - Дозы антикоагулянтов, назначенных пациентам с ФП и рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м²

	Группа 1 ХБП 3б ст.	Группа 2 ХБП 4 ст.	Группа 3 ХБП 5 ст.	Группа 4 ВВС рСКФ	р 1,2	р 1,3	р 1,4	р 2,3	р 2,4	р 3,4
Ривароксабан 15 мг/сут	101 (29)	9 (7,4)	-	26 (9,1)	<0,001	<0,001	<0,001	0,06	0,56	0,036
Ривароксабан 20 мг/сут	6 (1,7)	2 (1,6)	-	21 (7,4)	0,95	0,37	0,005	0,39	0,021	0,06
Апиксабан 5 мг/сут	51 (14)	13 (10,6)	-	22 (7,6)	0,43	0,03	0,016	0,06	0,017	0,004
Апиксабан 10 мг/сут	34 (9)	9 (7,4)	-	46 (16,2)	0,27	0,006	0,006	0,023	0,33	0,06

Продолжение Таблицы 3

Дабигатран 220 мг/сут	30 (8,6)	3 (2,4)	-	27 (9,5)	0,02	0,04	0,7	0,29	0,01	0,03
Дабигатран 300 мг/сут	9 (2,6)	1 (0,8)	-	12 (4,2)	0,24	0,27	0,25	0,07	0,54	0,16
Варфарин	79 (22,8)	59 (48)	11 (25)	51 (18)	<0,001	0,74	0,13	0,006	<0,001	0,27
НМГ/НФГ	7 (2)	4 (3,3)	9 (20,5)	4 (1,4)	0,72	0,13	<0,001	0,17	0,001	0,005
АК на выбор*	17 (4,9)	5 (4,1)	-	43 (15,1)	0,42	<0,001	0,56	0,003	0,21	<0,001
АК не рекомендован	12 (3,4)	16 (13,2)	24 (54,5)	31 (10,9)	0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,51	<0,001

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

*АК на выбор — рекомендован один из новых пероральных антикоагулянтов или варфарин.

Доля пациентов, которым рекомендована антикоагулянтная терапия, высока. На представленной таблице проведен попарный анализ групп ХБП в зависимости от рекомендованного антикоагулянта (ХБП 3 б ст. сравнили с группой ХБП 4 ст., затем с группой ХБП 5 ст. и ВВС рСКФ и т.д. для каждого антикоагулянта). По результатам полученных данных ривароксабан в дозе 15 мг/сут значимо чаще был рекомендован пациентам с ХБП 3б ст. ($p < 0,001$), варфарин – при ХБП 4 ст. ($p < 0,01$), ни один из антикоагулянтов – при ХБП 5 стадии ($p < 0,005$). Всем больным с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² варфарин назначался чаще, чем пациентам с ВВС рСКФ.

В целом, ПОАК были назначены 53% больных с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м², 42% пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [15].

3.2 Результаты второго (рандомизированного) этапа исследования

Проанализированы данные первого раздела исследования и еще 499 пациентов (суммарно 10 224 больных) с 2016 по 2019 гг, из них у 3 517 диагностирована ФП. На следующем этапе проводился скрининговый визит с 502 (15%) пациентами, у которых выявлено устойчивое снижение рСКФ до 29-15 мл/мин/1,73 м² в течение госпитализации. Из них 109 (3%) больных соответствовали критериям включения и были рандомизированы в отношении 2:1 в группу приема ривароксабана 15 мг ($n=73$) или варфарина ($n=36$), Рисунок 11 [14].



Рисунок 11 - Дизайн исследования

3.2.1 Клинико-демографические характеристики пациентов

Не получено достоверных различий по клинико-демографическим характеристикам пациентов, за исключением ишемического ОНМК в анамнезе – в группе варфарина его частота выше, однако риски ТЭО (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и кровотечений (шкала HAS-BLED) оказались сопоставимы (Таблица 4) [14].

Таблица 4 - Характеристика пациентов

		Группа ривароксабана (n=73)	Группа варфарина (n=36)	p
Возраст (годы)		77.0 [72.0;81.0]	78.0 [74.0;83.2]	0.38
Мужчины, n (%)		32 (44)	14 (39)	
Вес (кг)		76.0 [70.0;84.0]	76.5 [68.8;82.5]	0.49
Гипертоническая болезнь		72 (98)	34 (96)	0.28
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	Перенесенный инфаркт миокарда	29 (40)	16 (44)	0.23
	ЧКВ или АКШ	4 (5.5)	0	
Хроническая сердечная недостаточность		41 (56)	16(44)	0.62
Ишемическое ОНМК, n (%)		7 (10)	13 (36)	<0.01
Венозная тромбоземболия, n (%)		6 (8,2)	1 (2,8)	0.69
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		27 (37)	16 (44)	0.51
Анемия, n (%)	Легкой степени	19 (26)	11 (31)	0.88
	Средней степени тяжести	15 (20)	7 (19)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы)		4.6 (среднее)	4.7 (среднее)	0.58
HAS-BLED (баллы)		3.0 (среднее)	3.1 (среднее)	0.6

3.2.2 Сопутствующая терапия

Прием лекарственных препаратов контролировался на каждом визите и при необходимости корректировался. Подавляющее большинство включенных в исследование пациентов получали статины как в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, так и для нефропротекции. При стабилизации

функции почек пациентам также с целью нефропротекции назначались иАПФ/БРА. Учитывая немалую распространенность анемии, ряду больных рекомендованы препараты железа, а также терапия препаратами эритропоэтина по согласованию с врачом-нефрологом. В случае острого почечного повреждения, необходимости назначения парентеральных препаратов железа и/или эритропоэтина проводилась совместная консультация с врачом-нефрологом. Всем пациентам было рекомендовано наблюдение в региональном нефрологическом центре. Перечень групп препаратов, применяемых для лечения, и частота их использования представлены в Таблице 5 [14].

Таблица 5 - Перечень групп принимаемых препаратов

Фармакологическая группа	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
иАПФ/БРА II	30 (41)	15 (42)	0.67
Блокатор кальциевых каналов	51 (70)	25 (69)	1.00
Петлевой диуретик	30 (41)	19 (53)	0.34
Тиазидный диуретик	16 (22)	11 (31)	0.45
β-адреноблокатор	57 (78)	33 (92)	0.13
Гипогликемический препарат	17 (23)	8 (22)	1.00
Инсулин	7 (9.6)	5 (13.9)	0.52
Статин	63 (86)	35 (97)	0.09
Эритропоэтин	8 (11)	3 (8)	1.00
Препараты железа	45 (61)	24 (67)	0.69
Ингибитор протонной помпы	34 (47)	15 (42)	0.78
Препарат, влияющий на обмен мочевой кислоты	40 (55)	26 (72)	0.12

3.2.3 Конечные точки

Средний период наблюдения составил 18 месяцев. Из 109 включенных пациентов двое отказались от участия в исследовании, связь с девятью была потеряна, восемь больных начали прием другого ПОАК, у 4 пациентов отмечено прогрессирование ХБП до 5 ст., в 6 случаях были добавлены антиагреганты.

В группе варфарина TTR > 70% достигнут у 34 (94%) пациентов. После получения не менее трех последовательных результатов МНО в диапазоне 2-3 в государственной или коммерческой лаборатории ряд пациентов (n=9) перешли на контроль МНО с помощью портативного коагулометра. В среднем для поддержания целевого TTR у одного больного за 18 месяцев потребовалось 57 измерений МНО [14].

Статистика кровотечений (первичная конечная точка)

У пациентов, принимающих варфарин, достоверно чаще развивались малые кровотечения по шкалам BARC и ISTH и все клинически значимые (большие и малые клинически значимые) кровотечения по шкале ISTH (Таблица 6) [14].

Таблица 6 – Кровотечения в группе приема ривароксабана (n=73) и варфарина (n=36)

Шкала кровотечения	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
BARC			
Малые	31 (42.4)	26 (72.2)	<0.01
Малые клинически значимые	2 (2.74)	3 (8.33)	0.32
Большие	2 (2.74)	3 (8.33)	0.32

Продолжение Таблицы 6

Все клинически значимые	4 (5.4)	6 (16)	0.06
Малые	27 (32.9)	22 (55.6)	0.01
Малые клинически значимые	6 (6.85)	7 (19.4)	0.06
Большие	2 (2.74)	3 (8.33)	0.32
Все клинически значимые	8 (10.9)	10 (27.7)	0.03

Вторичная конечная точка

Значимых различий в отношении частоты развития ОНМК, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертности от всех причин не получено (Таблица 7) [14].

Таблица 7 - Частота развития тромбозэмболических событий, инфаркта миокарда и смертность от всех причин

	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
ОНМК	1 (1.4)	2 (5.6)	0.25
Инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия	5 (6.9)	1 (2.8)	0.66
Смертность от всех причин	5 (6.8)	3 (8.3)	0.78

Повторные госпитализации

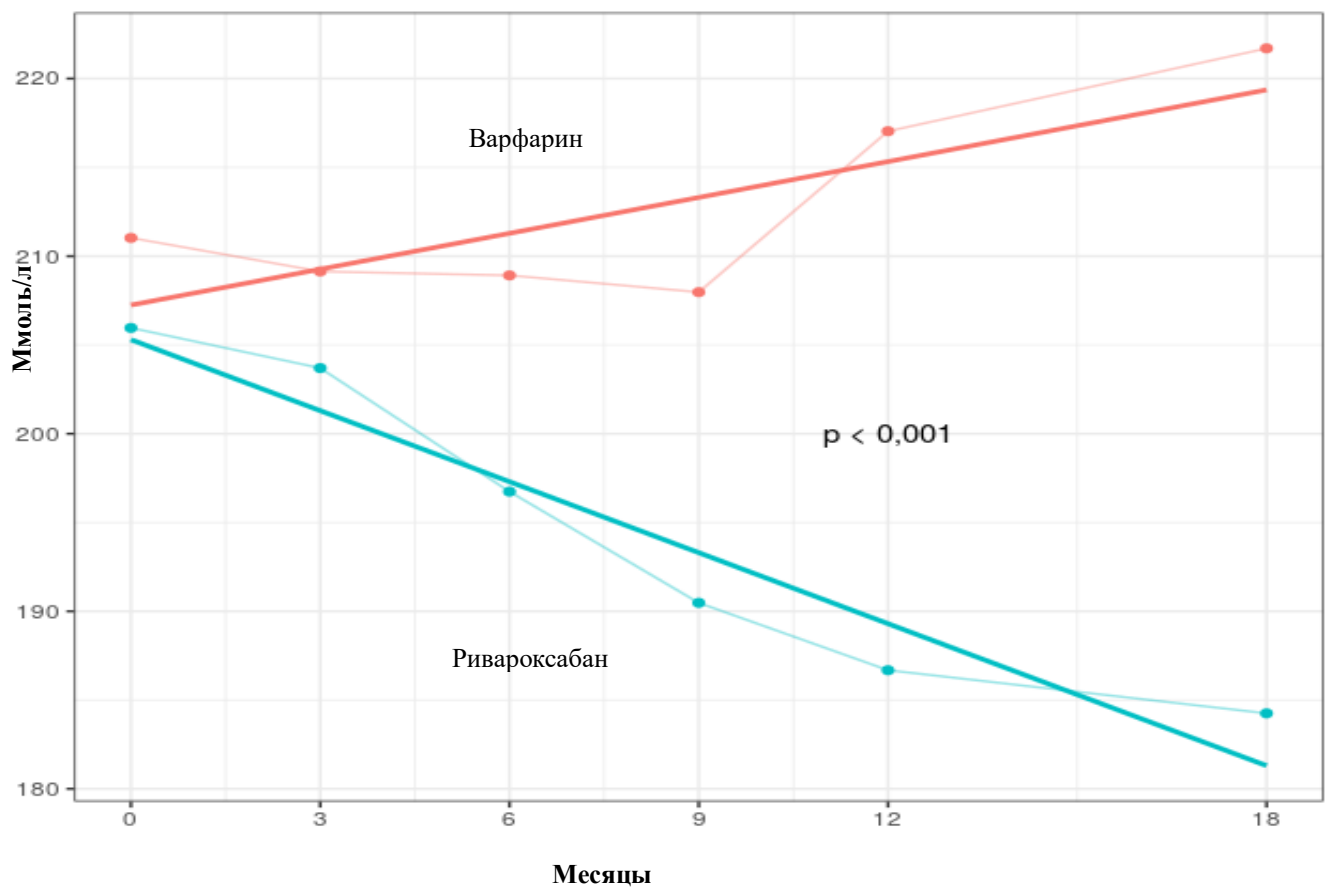
Число повторных госпитализаций по всем причинам составило 65 (43% пациентов) в группе ривароксабана и 27 (48% пациентов) в группе варфарина ($p=0.57$). Из них 24 (36%) и 11 (40%) (в группах ривароксабана и варфарина, соответственно) - госпитализации по экстренным причинам ($p=0.96$) [14].

3.2.4 Оценка динамики функции почек

Для оценки динамики изменений уровня креатинина и рСКФ построены смешанные линейные модели, где в качестве случайных эффектов выбраны индивидуальная динамика показателей каждого пациента, в качестве независимой переменной – непосредственно уровень креатинина, в качестве фиксированных эффектов – время (1 визит, 3, 6, 9, 12 и 18 мес.), прием варфарина или ривароксабана и их взаимодействие. Графическая интерпретация динамики и различий представлена на Рисунках 12-14. Отмечается значимое улучшение динамики креатинина и рСКФ в группе ривароксабана при сравнении с группой варфарина (Таблица 8, Рисунки 12-14): если у пациентов, получавших ривароксабан, наблюдалось увеличение рСКФ и снижение уровня креатинина, то больные, принимавшие варфарин, напротив, демонстрировали обратную динамику показателей функции почек. При этом подобная динамика отчётливо проявилась только при применении формулы СКД-ЕРІ (Рисунок 14), тогда как при расчёте рСКФ по формуле Кокрофта-Голта её значения практически не изменились (Рисунок 13) [14].

Таблица 8 - Линейная модель динамики уровня креатинина и рСКФ

	Коэффициент взаимодействия, время x препарат	Значимость, p
Уровень креатинина	-1,3	менее 0,001
рСКФ по СКД-ЕРІ	0,21	менее 0,001
рСКФ по формуле Кокрофта - Голта	0,20	менее 0,001

**Рисунок 12** - Динамика уровня креатинина

В полученной модели значимым фактором является время и взаимодействие между временем и антикоагулянт. Это означает, что во времени уровень креатинина значимо менялся, при этом динамика изменений с поправкой на антикоагулянт различна. График демонстрирует, что при использовании варфарина медиана растет, а при использовании ривароксабана - снижается [14].

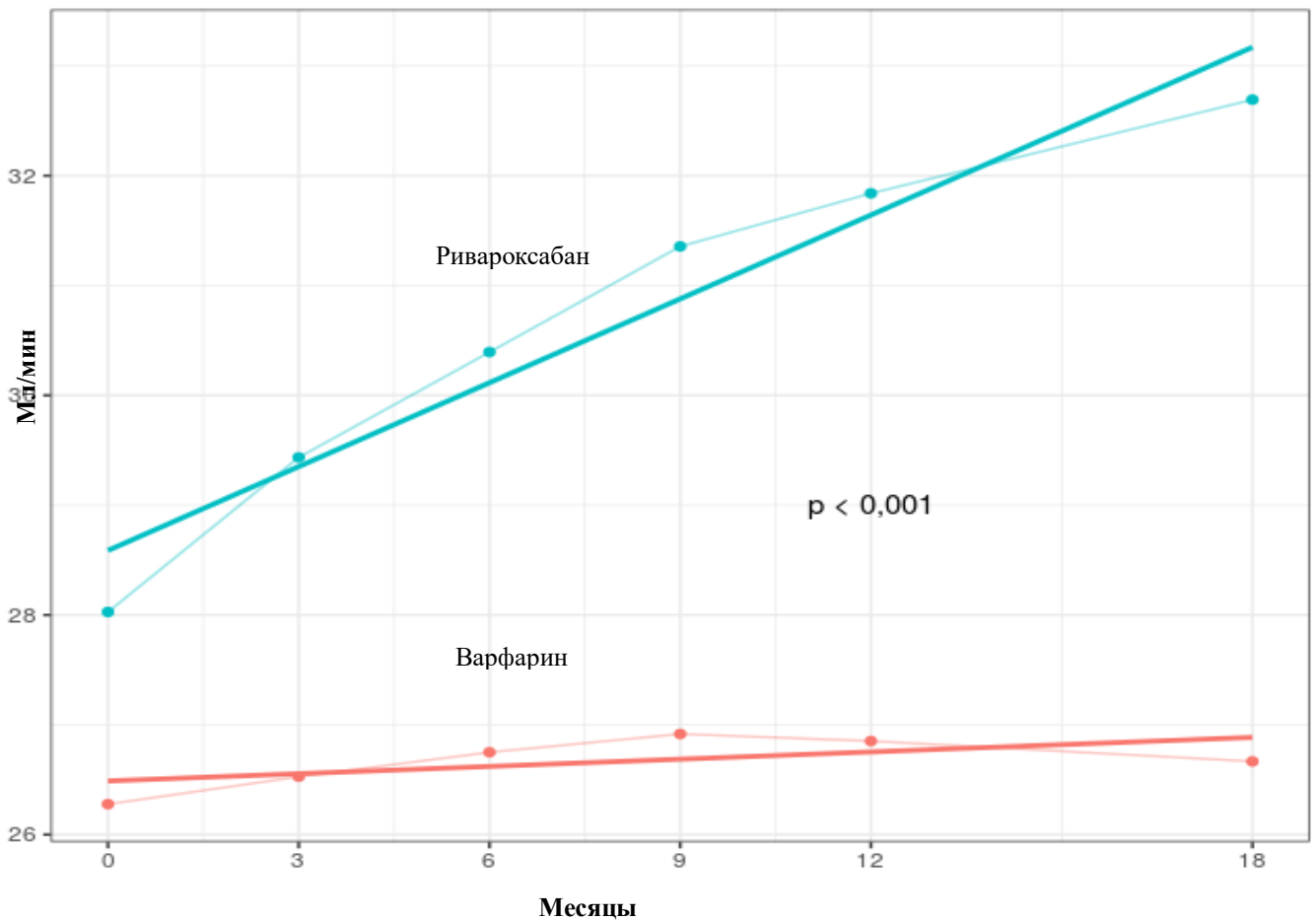


Рисунок 13 - Динамика рСКФ по формуле Кокрофта-Голта

Аналогичные результаты мы видим при анализе показателей рСКФ. Значимыми факторами являются время и взаимодействие между временем и антикоагулянтом. Таким образом, рСКФ значимо менялся по времени в зависимости от используемого АК по-разному. Визуально заметно повышение медианы уровня рСКФ в группе ривароксабана и тенденция к повышению медианы в группе варфарина, что противоречит реальной ситуации [14].

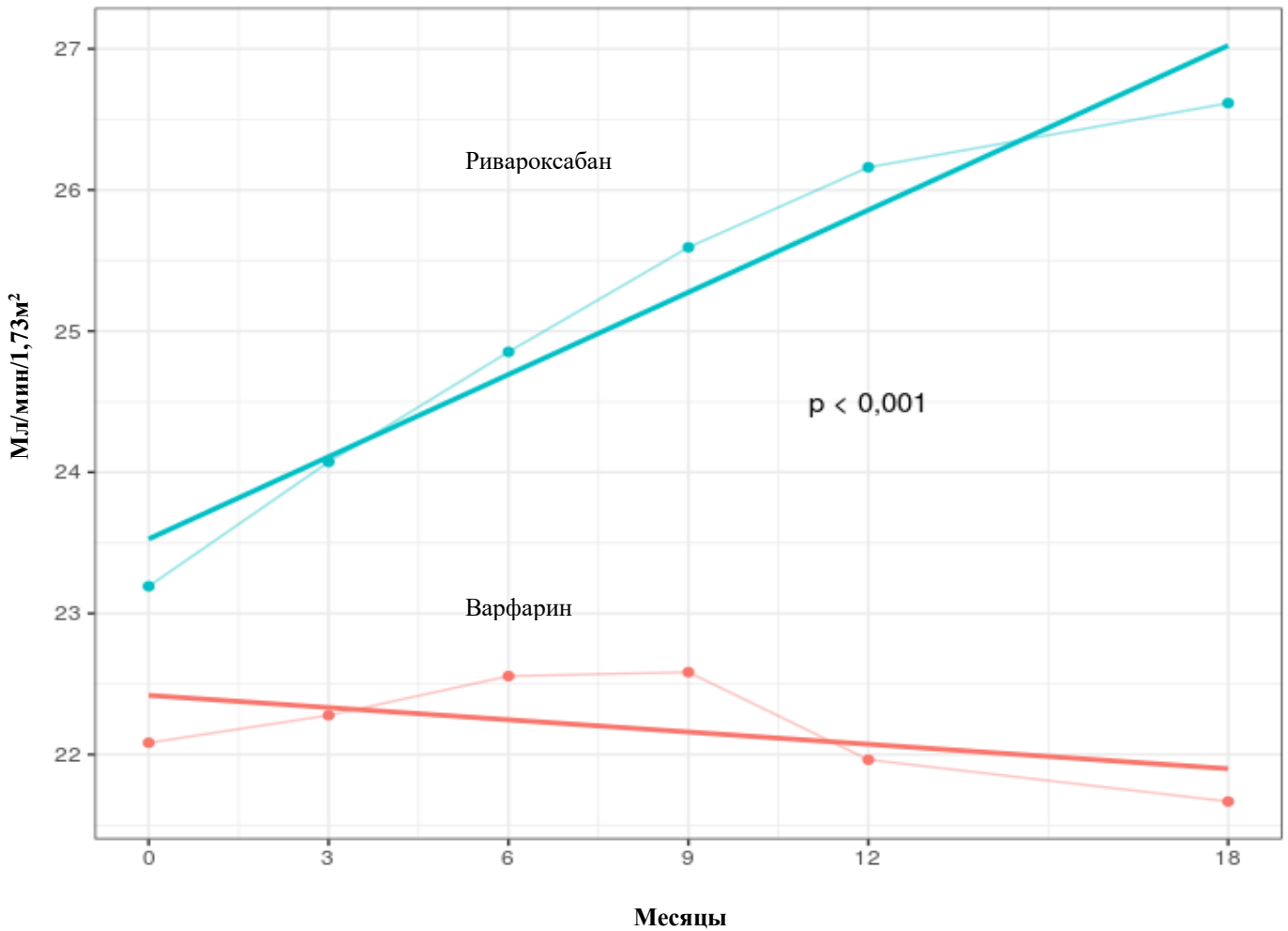


Рисунок 14 - Динамика рСКФ по формуле СКD-EP1

Снова значимым фактором является время и взаимодействие между временем и ОАК. Таким образом, рСКФ по EP1 значимо менялась по времени в зависимости от используемого ОАК по-разному. Отмечается повышение медианы уровня рСКФ в группе ривароксабана и тенденция к снижению медианы в группе варфарина [14].

Медианы креатинина, рСКФ по СКD-EP1 и Кокрофту-Голту представлены в Таблицах 9–11 [14].

Таблица 9 - Динамика уровня креатинина в зависимости от принимаемого антикоагулянта

Уровень креатинина, мкмоль/л	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	p
При включении	195 [180;220]	203 [183;229]	0.39
Через 3 мес.	190 [176;216]	202 [178;222]	0.2
Через 6 мес.	186 [170;210]	206 [194;223]	0.01
Через 9 мес.	189 [165;212]	204 [192;230]	0.02
Через 12 мес.	184 [160;202]	221 [186;250]	0.003
Через 18 мес.	180 [158;205]	221 [192;248]	<0.001

Таблица 10 - Динамика уровня pСКФ по СКД-ЕПІ в зависимости от принимаемого антикоагулянта

pСКФ, мл/мин/1,73м²	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	p
При включении	23.0 [20.0;26.0]	22.0 [19.0;24.2]	0.16
Через 3 мес	24.0 [21.0;28.0]	22.0 [19.0;25.0]	0.03
Через 6 мес	24.0 [21.0;28.0]	21.0 [20.0;24.2]	0.02
Через 9 мес	24.0 [21.0;29.0]	22.0 [19.0;24.0]	0.03
Через 12 мес	25.0 [21.0;29.0]	20.0 [18.5;24.0]	0.007
Через 18 мес	25.5 [21.8;30.0]	20.0 [19.0;23.5]	0.002

Таблица 11 - Динамика рСКФ по Кокрофту-Голту в зависимости от принимаемого антикоагулянта

Клиренс креатинина, мл/мин	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	p
При включении	27.0 [23.0;33.0]	25.0 [21.8;29.2]	0.2
Через 3 мес	29.0 [25.0;33.0]	26.0 [21.0;29.2]	0.04
Через 6 мес	29.0 [24.0;36.0]	25.0 [21.0;31.2]	0.02
Через 9 мес	30.0 [24.0;35.5]	24.5 [20.0;31.2]	0.01
Через 12 мес	31.0 [26.8;36.5]	25.0 [19.5;31.0]	0.01
Через 18 мес	31.0 [26.8;38.0]	25.0 [19.5;30.5]	0.003

Исходя из полученной информации, в группе ривароксабана функция почек достоверно улучшалась по сравнению с группой варфарина начиная с 6-го месяца наблюдения по креатинину и с 3-го месяца наблюдения по рСКФ.

Следует отметить, что в ходе исследования зарегистрирован переход из 4 ст. ХБП в 3 ст. у 32 (43%) пациентов в группе ривароксабана и у 11 (34%) – в группе варфарина ($p=0,26$) [14].

3.2.5 Динамика уровня гемоглобина

Анализ уровня гемоглобина не выявил существенной динамики и достоверных различий между группами: медиана гемоглобина при включении составила 129 г/л [110;136] в группе ривароксабана и 123 г/л [112;131] в группе варфарина ($p=0.3$), через 18 месяцев – 130 г/л [112;138] и 121 г/л [114;138], соответственно ($p=0.7$). Графически данные представлены на Рисунке 15.

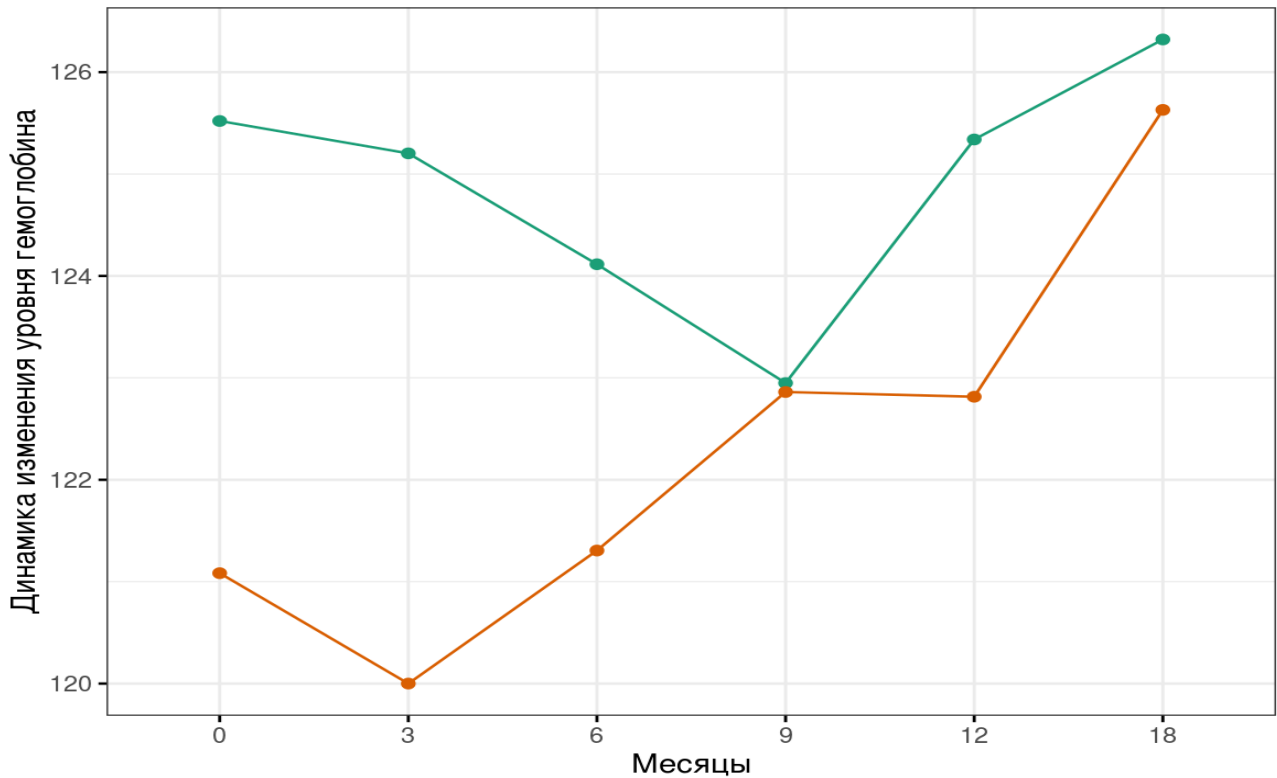


Рисунок 15 - Динамика уровня гемоглобина

В целом отдельно влияние препарата на дисперсию уровня гемоглобина незначимо [14].

3.2.6 Влияние COVID-19 на отдаленные исходы в исследовании

Во время проведения исследования в 2020 - 2021 г. произошла пандемия COVID-19 и у части пациентов был подтвержден диагноз вирусной пневмонии. За данный промежуток наблюдения у ряда пациентов в качестве основной причины смерти был указан COVID-19. На момент окончания исследования жизненный статус был известен для 90 пациентов, из которых скончались 27 (30,0%). Среди 90 пациентов у 38 (42.2%) был диагностирован COVID-19. В этой группе количество умерших пациентов, у которых в качестве основной причины смерти был указан COVID-19, составило 17 (44.7%).

С помощью многомерной модели изучено влияние COVID-19 на летальность с поправками на возраст пациентов и мужской пол. Полученные в модели отношения шансов (ОШ) и их 95% ДИ проведены в Таблице 12.

Таблица 12 - Влияние на летальность COVID-19 с поправками на пол и возраст

Фактор	ОШ и 95% ДИ	p, значимость в модели
Возраст, годы	1.05 [0.983; 1.14]	0.184
Мужской пол	3.85 [1.44; 10.9]	0.0084
Наличие COVID - 19	3.28 [1.22; 9.3]	0.021

При добавлении в модель такого важного предиктора, как рСКФ по СКД-ЕПІ, COVID - 19 по-прежнему является значимым фактором и оказывает высокий, в среднем, трехкратный риск (Таблица 13).

Таблица 13 - Влияние на летальность COVID-19 с поправками на пол, возраст и рСКФ по СКД-ЕПІ

Фактор	ОШ и 95% ДИ	p, значимость в модели
Возраст, годы	1.05 [0.01; 53.1]	0.530
Мужской пол	6.11 [0.982; 1.14]	0.196
Наличие COVID - 19	3.07 [1.10; 9.10]	0.0354
рСКФ по СКД-ЕПІ (мл/мин/1.73 м ²)	0.843 [0.72; 0.969]	0.0221

С помощью кривых Каплана-Майера представлена динамика дожития пациентов всей группы без учета причин смертности. Медиана дожития составила 27 [24; -] месяцев (Рисунок 16).

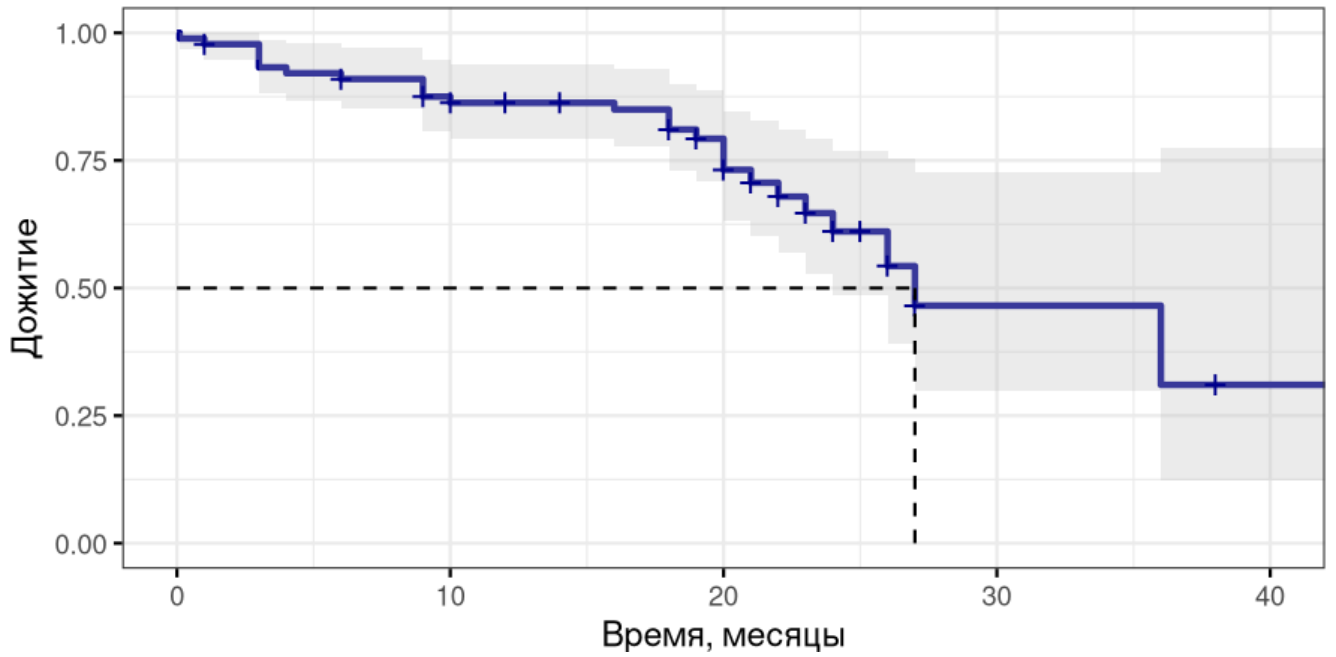


Рисунок 16 - Дожитие во всей группе пациентов

Рассмотрим аналогичные кривые, где в качестве страты будет указано наличие COVID-19 (Рисунок 17).

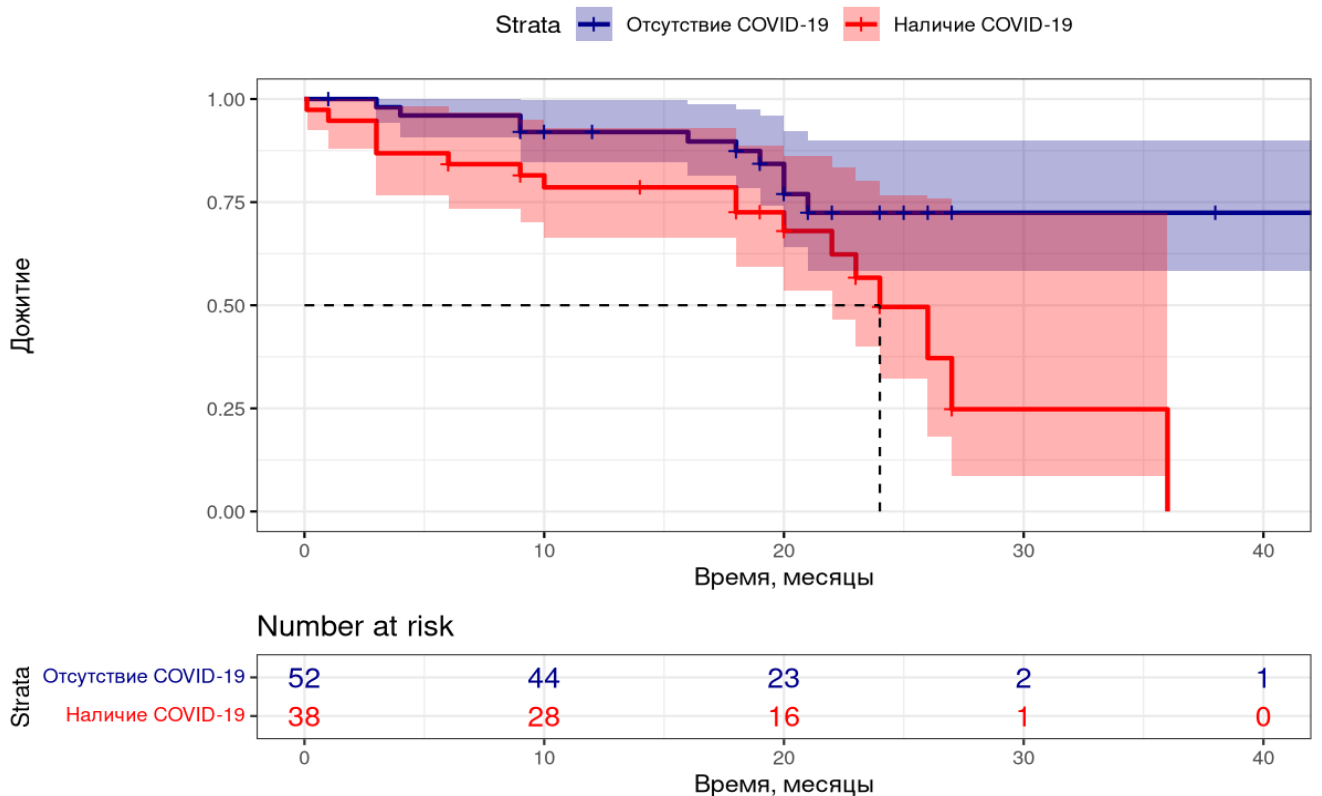


Рисунок 17 - Дожитие пациентов в зависимости от наличия COVID-19

Данные демонстрируют, что дожитие в стратах приблизительно до 20 месяца визуально не различается, однако после 23-25 месяца в одной из подгрупп пациенты начинают заболевать COVID-19 и смертность увеличивается.

Рисунок 17 демонстрирует тенденцию к дожитию, так как количества пациентов для полномасштабных выводов, очевидно, недостаточно. Однако возможно предположить, что COVID-19 может существенно влиять на исходы.

Данный фрагмент является гипотезообразующим и указывает на явную актуальность дальнейших исследований по прогнозу, ближайшим и отдаленным исходам у пациентов с нарушением почечной функции и перенесенным COVID-19.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Распространенность хронической болезни почек

Взаимосвязь между ФП и нарушением функции почек описана во многих ранее проводившихся исследованиях [64]. Однако в РФ данные по распространенности ХБП на выборке из около 10 тыс. пациентов представлены впервые. Показано, что нарушение функции почек с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² у больных с ФП встречалось в 27% случаев. Преобладали пациенты с ХБП 3б стадии (44% среди больных с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² и 13% среди всех больных с ФП), большинство составили пациенты с ВВС рСКФ — 35 и 7% соответственно. ХБП 4 стадии выявлена у 15% (4% всех больных с ФП), ХБП 5 стадии — у 4% (1% всех больных с ФП). Полученные данные наиболее близки результатам регистра V. Barríos et al. [15, 23], в котором из 3287 госпитализированных пациентов с впервые зарегистрированным пароксизмом ФП у 33,8% выявлена рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², из них у 1,6% рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (в нашем исследовании доля больных с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² составила 5%). По данным одного из отечественных регистров, из 388 пациентов с ФП у 39% диагностирована ХБП 3 стадии, у 5% — ХБП 4 стадии [4, 15]; в аналогичном ретроспективном анализе историй болезни из 897 больных с ФП у 16,2% выявлена ХБП 3б стадии и у 2,7% — ХБП 4 стадии [3].

Впервые в подобных исследованиях была выделена группа пациентов с ВВС рСКФ, что представляется важным, поскольку в данном случае критериев для диагноза ХБП недостаточно из-за неизвестной давности снижения рСКФ [69]. Вместе с тем можно предположить, что больные с ВВС рСКФ все же имели ХБП разной продолжительности, но установить ее истинную стадию в этом случае невозможно. В анамнезе этих пациентов отсутствует указание на поражение почек, в связи с чем неизвестны концентрации креатинина крови, имевшиеся у них до настоящей госпитализации. Доля пациентов с ВВС рСКФ довольно высока — 15% из всех больных с ХБП и 7% из всех больных с ФП. В настоящее время не

существует документов, регламентирующих дозирование антикоагулянтов в подобном случае. Обычной клинической практикой является подбор дозы ПОАК с учетом уровня креатинина в сыворотке крови и в дальнейшем, принимая во внимание динамику рСКФ, проводится коррекция терапии. В связи с неопределенностью динамики содержания креатинина больные этой группы нуждаются в наблюдении [15].

4.2 Особенности назначения антикоагулянтной терапии

Как известно, распространенным осложнением ХБП является анемия. По данным проведенного и аналогичных исследований [90, 112], степень тяжести анемии закономерно увеличивается с прогрессированием стадий ХБП. В нашем исследовании анемия легкой степени выявлена у 25% больных, средней и тяжелой степени — у большинства пациентов с ХПБ 5 стадии (77%), с ХБП 4 стадии — у 67% больных, с ХБП 3б стадии и ВВС рСКФ реже — 35 и 25% соответственно. Пациенты с анемией (с уровнем гемоглобина менее 100 г/л) и ФП не включались в крупные исследования по изучению антитромботических препаратов из-за высокого риска кровотечений. До сих пор опубликована всего одна работа, посвященная эффективности и безопасности антикоагулянтов при ФП и анемии [28]. Было включено 20 325 больных с ФП, при анемии легкой степени (20%) антикоагулянты назначались в 33,3% случаев, при средней и тяжелой степени (всего 13,7% больных) — в 23,1% случаев. При анемии легкой степени прием АКТ привел к уменьшению риска развития ТЭО (отношение риска — ОР 0,56 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,39 до 0,80). При анемии средней и тяжелой степени риск тромбоэмболических событий не уменьшился (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,66 до 1,55), однако увеличился риск кровотечений (ОР 1,59 при 95% ДИ от 1,15 до 2,18) [15, 28].

Исходя из полученных нами данных частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и ХБП поздних стадий очень высока (89%). Вероятно, это связано

с закономерным увеличением риска развития ТЭО с прогрессированием ХБП, как показано в проведенном нами анализе (Рисунок 9) и аналогичных исследованиях [47]. Обращает внимание, что в ряде случаев не проводилась коррекция дозы антикоагулянтов в зависимости от рСКФ, преимущественно у пациентов с ВВС рСКФ (Таблица 3). Наиболее часто ошибки допускались при назначении аписабана (в 16% случаев доза превышена в 2 раза) и дабигатрана (препарат рекомендован 13% больных, из них 4% в дозе 300 мг/сут, хотя его применение при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² противопоказано), реже — при назначении ривароксабана (в 7% случаев назначена полная доза). Это может свидетельствовать о том, что в отсутствие упоминания о ХБП в анамнезе текущее состояние функции почек не всегда заслуживает должного внимания клиницистов. В группе ХБП 3 стадии наиболее часто доза превышала рекомендованные при назначении аписабана 10 мг (7,4%), реже — дабигатрана (3%) и ривароксабана 20 мг (1,6%). В группе ХБП 4 стадии наиболее часто доза превышала рекомендованные при назначении аписабана 10 мг (7,4%), реже — дабигатрана (3%) и ривароксабана 20 мг (1,6%). Отметим, что большому числу больных не был рекомендован ни один из антикоагулянтов, преимущественно в группе ХБП 5 стадии (54,5%), что может быть связано с отсутствием клинических исследований по применению ПОАК у таких больных, а также с увеличением риска кровотечений при прогрессировании ХБП (Таблица 3) [15].

В аналогичном исследовании S.V. Ramagopalan et al. [83] в период с 2013 по 2017 г. из 18 419 пациентов с впервые выявленной ФП выделили группу больных с ФП и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (n=1857). ПОАК рекомендованы 13% больных с ХБП 4 стадии, 14% — с ХБП 5 стадии, в половине случаев антикоагулянтная терапия не назначалась, большинство больных принимали варфарин (30 и 37% при ХБП 4 ст. и 5 ст. соответственно). Полученные данные свидетельствуют, что пациентам с ХБП поздних стадий кардиологи стали чаще назначать ПОАК [15].

Следует отметить, что по данным недавно проведенного систематического обзора, из 8008 клинических исследований, посвященных тромбопрофилактике,

только в 10 изучались ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ХБП 3—5 стадии [44]. Так, С. I. Coleman et al. [36] ретроспективно сравнили 2 группы пациентов ($n=777$) с умеренным и тяжелым снижением рСКФ, принимающих ривароксабан 20 и 15 мг и варфарин в соотношении 1:1. Полученные результаты соответствовали результатам исследования ROCKET-AF, и результаты пациентов с редуцированной дозой (15 мг) были сопоставимы с результатами общей исследуемой когорты. В 2017 г. В.Е. Stanton et al. [96] провели ретроспективное многоцентровое исследование с участием 146 пациентов с ФП и рСКФ <25 мл/мин/1,73 м², принимавших варфарин и апиксабан 5 мг/сут. Достоверных различий по частоте развития больших кровотечений и ишемического инсульта не выявлено (9,6% против 17,8%, $p=0,149$ и 21,9% против 27,4%, $p=0,442$ соответственно) [15].

Особого внимания заслуживают пациенты с ХБП 5 стадии, в том числе, получающие терапию, замещающую функцию почек. С. I. Coleman et al. [35] провели проспективное исследование с участием 1896 больных, получающих ривароксабан, и 4848 получающих варфарин, с ХБП 4 и 5 стадии (88%) и впервые выявленной ФП (средний срок наблюдения 16 мес). При этом 38,7% больных принимали дозу ривароксабана 20 мг/сут. Результаты свидетельствуют о более высоком уровне безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином — на 32% (при 95% ДИ от 1 до 53%) меньше больших кровотечений (в том числе внутричерепных и желудочно-кишечных). Данные по безопасности прямых ингибиторов Ха фактора у пациентов с ХБП 5 стадии подтверждают и другие авторы [15, 95]. По данным исследований, пациентам с ХБП 5 ст. чаще всего назначают варфарин (89%), затем апиксабан (9–10%), ривароксабан (0,8–1%) и дабигатран (0,3–1%) [95]. Основываясь на этих предварительных результатах, обновленные американские рекомендации по ФП от 2019 г. содержат рекомендацию класса IIb по использованию апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и ХБП 5 ст или получающих гемодиализ [60].

В случае ривароксабана рекомендуется использовать уменьшенную дозу (15 мг один раз в сутки) у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Исследование 16-ти пациентов показало, что прогрессирование ХБП с 3 ст. до терминальной не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику ривароксабана. Таким образом, прием ривароксабана в дозе 15 мг 1 р/сут приводит к сравнимому воздействию препарата на пациентов со стадиями ХБП 3-5 [98]. Другое небольшое проспективное исследование, в котором оценивались фармакокинетические и фармакодинамические параметры аликсабана и ривароксабана, показало, что применение аликсабана в стандартной дозе (5 мг два раза в день) или ривароксабана в уменьшенной дозе (15 мг один раз в день) приводило к сходным концентрациям этих препаратов в крови у здоровых добровольцев и у пациентов, получавших 3–4-часовой гемодиализ [95]. Для дабигатрана не проводилось исследований, в которых оценивали адаптацию у пациентов с прогрессирующей ХБП.

Данный этап проведенного исследования имеет ретроспективный характер и ограничен только госпитальным периодом, что не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных с ХБП поздних стадий и ФП [15].

4.3. Конечные точки

Настоящая работа – одно из немногих рандомизированных проспективных исследований по сравнению ривароксабана и АВК у пациентов с рСКФ 15-29 мл/мин/1,72 м². Показано, что на фоне приема варфарина достоверно чаще развивались малые клинически не значимые кровотечения, в основном носовые и подкожные, а также кровоточивость десен. Следует отметить, что по шкале ISTH суммарно малые клинически значимые и большие кровотечения также развивались достоверно чаще в группе варфарина. Та же тенденция отмечается при анализе кровотечений по шкале BARC [14].

Полученные нами данные наиболее близки к результатам ретроспективного исследования Weir et al. [106], в котором сравнивались пациенты с ФП и ХБП 4 (81.3%) и 5 (18.7%) стадий. Из них 781 получали ривароксабан (469 (60.1%) 15 мг/сут, 115 (14.7%) 20 мг/сут и 165 (21.1%) <15 мг/сут) и 1536 – варфарин (среднее TTR составило 38%), средний срок наблюдения 12 мес. В группе ривароксабана по сравнению с варфарином ОР составило 0,91 (95% ДИ 0,65-1,28, $p=0,60$) для больших кровотечений и 0,93 (95% ДИ 0,46-1,90, $p=0,85$) для риска ишемического инсульта и системных эмболий [2, 106]. По результатам нашего исследования частота развития ишемических событий в обеих группах также достоверно не различалась [14]. Высокая коморбидность в обеих группах объясняет частые повторные госпитализации. Около трети всех госпитализаций связаны с экстренными причинами, среди которых преобладали декомпенсация ХСН и пароксизмальная форма ФП.

В связи с небольшим количеством пациентов в исследовании для оценки влияния факторов на комбинированную конечную точку (смерть, инсульты, ИМ и нестабильная стенокардия) была проведена процедура пошаговой регрессии с целью поиска оптимального сочетания независимых предикторов в единой модели, способных значимо ухудшать прогноз пациентов. Такими факторами оказались возраст, наличие анемии, а также прием варфарина. Известно, что первые два фактора являются известными предикторами сердечно-сосудистых заболеваний. Связь приема варфарина с повышенного сердечно-сосудистого риска требует дальнейшего изучения.

Известно, что при ХБП поздних стадий достижение целевого TTR > 70% затруднено [113]. С целью повышения безопасности терапия варфарином была инициирована по алгоритму, основанному на низкой стартовой дозе (2,5 мг/сут) и более частому (каждые 2-3 суток) контролю МНО на этапе подбора дозы. В некоторых случаях подбор дозы занимал до шести месяцев и каждый эпизод значимого изменения креатинина требовал еще более тщательного мониторинга МНО (до 14 измерений в месяц), рСКФ и коррекции терапии.

Для уменьшения количества визитов в лабораторию 9 больных использовали индивидуальные портативные коагулометры, для пациентов и их родственников проводился инструктаж о пользовании прибором. О каждом измерении МНО сообщалось врачу-исследователю, проводилась коррекция дозы антикоагулянта при необходимости. Видимое удобство измерение МНО в домашних условиях нивелировалось необходимостью более частого контроля МНО и дистанционной консультацией врача. Только подобная тактика позволила достичь TTR>70% у 94% больных. Описанный алгоритм разработан в исследовании, посвященном антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике, где удалось достичь TTR>70% у 90% пациентов, принимающих варфарин (n=234) [10]. Следует отметить, что фатальное геморрагическое ОНМК развилось в группе варфарина у пациента с TTR - 83%.

4.4 Оценка динамики функции почек

Другим важным аспектом работы являлся анализ динамики уровня креатинина и рСКФ в ходе АКТ. Для оценки динамики изменений рСКФ и уровня креатинина за время наблюдения использовались смешанные линейные модели. Преимущество этих моделей перед традиционными статистическими тестами состоит в возможности оценить временную динамику и минимизировать индивидуальные различия между пациентами. Динамика уровня креатинина и рСКФ в группах ривароксабана и варфарина достоверно различалась: в группе ПОАК зафиксировано улучшение функции почек, прием варфарина не сопровождался значимыми изменениями, при этом расхождение кривых отмечалось уже через 6 месяцев (Таблицы 8-11, Рисунки 12-14). Таким образом, результаты данного исследования расширяют представления о нефропротективном эффекте ривароксабана, выявленном в субанализе исследования ROCKET-AF, показавшем значимо менее выраженное снижение клиренса креатинина в группе варфарина ($-4,3 \pm 14,6$ мл/мин) по сравнению с группой ривароксабана ($-3,5 \pm 15,1$

мл/мин, $p < 0,01$) [1, 48]. Сравнение показателей рСКФ даёт основание рекомендовать для оценки состояния функции почек у пациентов с ФП формулу СКД-ЕРІ как более точно характеризующую клубочковую фильтрацию. Это наглядно демонстрируют Рисунки 12-14. Не может не вызывать удивления тот факт, что при постепенном нарастании уровня креатинина (Рисунок 12) у пациентов, получающих варфарин, расчёт по формуле Кокрофта-Голта демонстрирует стабильные показатели рСКФ (Рисунок 14), что противоречит реальной ситуации. Расчёт по формуле СКД-ЕРІ устраняет это противоречие (Рисунок 13), демонстрируя тренд к уменьшению рСКФ [14].

Обращает на себя внимание явление «плавающей» рСКФ у ряда пациентов, что, естественно, отражает закономерное транзиторное ухудшение функции почек при декомпенсации ХСН в рамках кардиоренального синдрома, о чём свидетельствуют колебания уровня креатинина в зависимости от выраженности симптомов ХСН в период госпитализации.

Кардиоренальный синдром охватывает спектр заболеваний, затрагивающих сердце и почки, при которых острая или хроническая дисфункция одного органа может вызвать острую или хроническую дисфункцию другого [45] (Приложение К). Ниже приведен клинический случай, демонстрирующий острое почечное повреждение у пациента с декомпенсацией ХСН.

Клинический случай

Пациент 64 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение в марте 2017 года с явлениями тяжелой декомпенсации преимущественно правожелудочковой сердечной недостаточности.

В анамнезе с 2008 г пароксизмальная форма ФП, синдром Фредерика, имплантация постоянного ЭКС в режиме VVI с базовой ЧСС 60 в мин, ХБП 3б-4 ст. (рСКФ 39-44 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ от февраля 2017 г), сахарный диабет 2 типа. В качестве АКТ пациент нерегулярно принимал апиксабан 2,5 мг 1 р/сут.

При поступлении обращают на себя внимание тахипноэ, отеки нижних конечностей до бедер, асцит. На ЭКГ при поступлении регистрируется неэффективная стимуляция желудочков, синдром Фредерика (Рисунок 18).

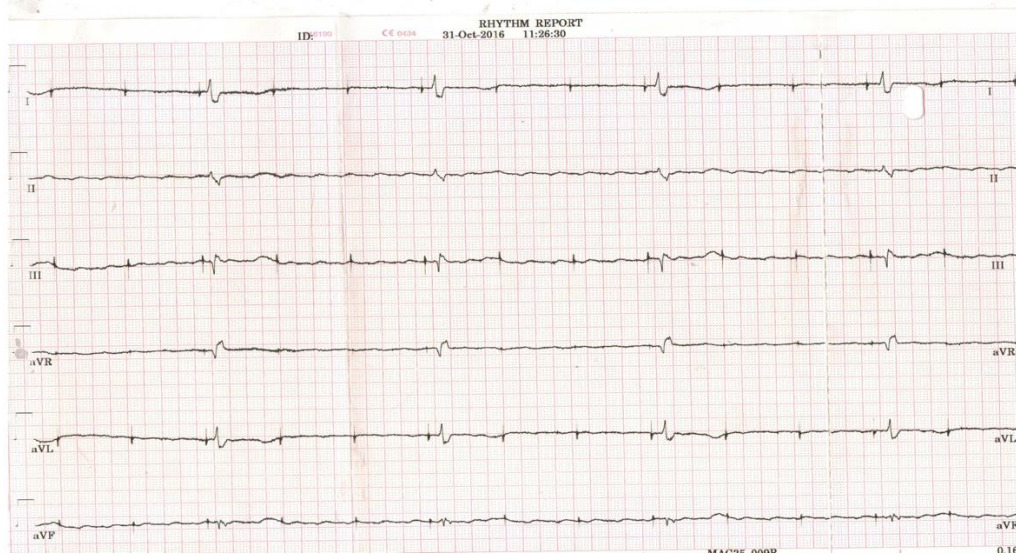


Рисунок 18 – ЭКГ пациента при поступлении

Проведена ревизия системы ЭКС и замена желудочкового электрода (ЭКГ в динамике представлена на Рисунке 19).

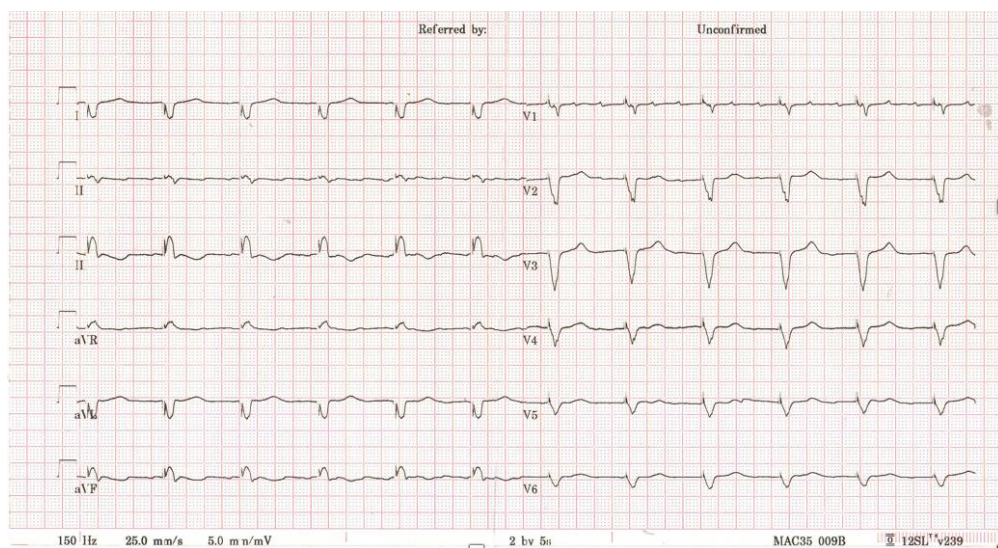


Рисунок 19 – ЭКГ пациента при поступлении

В лабораторных исследованиях отмечено повышение уровня креатинина до 2,92 мг/дл (pСКФ СКD-EPI: 22 мл/мин/1,73м²) при поступлении, который сохранялся в течение всей госпитализации – pСКФ оставалась на уровне 19-23 мл/мин/1,73 м² в четырех последовательных измерениях за 14 суток наблюдения. Пациент включен в исследование и рандомизирован в группу приема ривароксабана 15 мг/сут. После замены ЭКС на фоне активной диуретической терапии к моменту выписки явления правожелудочковой сердечной недостаточности регрессировали: с помощью дренажной системы из брюшной полости постепенно эвакуировано около 27 л жидкости, значительно уменьшился отечный синдром. Спустя неделю после выписки отмечено снижение уровня сывороточного креатинина до 1,8 мг/дл (pСКФ СКD EPI: 42 мл/мин/1,73м²).

Очевидно, у пациента имел место кардиоренальный синдром первого типа и на фоне острой декомпенсации ХСН развилось ОПП.

За весь период исследования подобные клинические ситуации наблюдались нередко, и если для таких пациентов доза ривароксабана оставалась прежней, то больным, получавшим варфарин, практически в каждом случае приходилось корректировать дозы. Анализ этой подгруппы пациентов представляется важным, поскольку истинное состояние функции почек с обозначением стадии ХБП определить бывает трудно. Это обусловлено довольно частым отсутствием анамнестических сведений об уровне креатинина у больных, поступающих в кардиологические отделения, и четкого представления о дальнейшей его динамике. В нашем исследовании у подгруппы пациентов с транзиторным снижением pСКФ после выписки из стационара анализ уровня креатинина проводился не реже 1 раза в 3 недели. В ряде случаев pСКФ варьировала в довольно широких пределах, меняясь, её значения могли соответствовать разным стадиям ХБП несколько раз в течение месяца, пока, по мере наблюдения, не достигали стабилизации, позволяющей чётко определить стадию.

Переход из 4 ст. ХБП в 3 ст. по формуле СКD-EPI статистически не значимо наблюдался чаще у пациентов, получающих ривароксабан, – 43% vs. 34% (p=0.26),

что в целом может свидетельствовать о положительном влиянии АКТ на функцию почек у пациентов с ФП.

Среди включенных больных распространенность анемии составила 50%, дальнейшего снижения уровня гемоглобина не наблюдалось. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты с анемией тяжелой степени; развитие кровотечений не приводило к нарастанию анемии.

Основным ограничением этой части исследования является, прежде всего, малая выборка пациентов. Это связано с довольно жесткими критериями включения, а также относительно невысокой распространенностью пациентов с подобной сочетанной патологией в кардиологических отделениях. Следующим ограничением является меньший срок наблюдения за рядом пациентов в связи с критериями исключения. Важно также отметить, что нередко установить длительность ХБП не представлялось невозможным из-за отсутствия анамнестических данных об уровне креатинина, что могло повлиять на динамику этого показателя и рСКФ.

4.5 Смертность в эпоху COVID-19

Накопленные в настоящее время данные показывают, что, хотя инфекция SARS-CoV-2 в первую очередь вызывает респираторные заболевания, другие органы также могут быть повреждены вирусом, при этом почки являются одним из основных источников осложнений [80]. По мнению итальянских исследователей из Ломбардии, потенциальные механизмы вовлечения почек в клиническую картину заболевания могут включать цитокиновые повреждения, перекрестные органные повреждения и системные эффекты, определяющие лечебную стратегию [88].

Существуют данные, демонстрирующие, что ХБП является ключевым фактором риска смертности от COVID-19, с четкой связью между стадией снижения клубочковой фильтрации и уровнем смертности [67, 70].

Стоит также обратить внимание, что по данным более 70-ти исследований, посвященным пациентам с ХБП додиализных стадий, коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, диабет и дислипидемия, не нейтрализовала влияние ХБП на сердечно-сосудистый риск [102].

В нашем исследовании смертность увеличивается в одной из подгрупп после 23-25 месяца наблюдения при заболевании COVID-19. Поскольку на течение ХБП можно в значительной степени повлиять медикаментозно, это заболевание заслуживает большего внимания при ведении коморбидных пациентов, в особенности в ковидную эпоху.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в стационары г. Москвы, распространенность хронической болезни почек продвинутой стадии составила 27%.
2. Частота назначения антикоагулянта госпитализированным пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек продвинутой стадии составила 89%. У пациентов с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² доза назначаемого прямого орального антикоагулянта в 7-16% случаев превышала терапевтическую.
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий и рСКФ, соответствующей 4 стадии хронической болезни почек, в группе варфарина значительно чаще, чем в группе ривароксабана, развивались малые кровотечения по шкалам BARC (42.2% против 72.2%, $p < 0.01$) и ISTH (32.9% vs. 55.6%, $p = 0.01$). Частота возникновения клинически значимых кровотечений по шкале ISTH была также выше у пациентов, получавших варфарин (большие - 8.33% vs. 2.74%, $p = 0.32$, и малые клинически значимые - 19.4% vs. 6.85%, $p = 0.06$).
4. Частота возникновения острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертности от всех причин среди пациентов с фибрилляцией предсердий и рСКФ, соответствующей 4 стадии хронической болезни почек, в группах варфарина и ривароксабана значимо не различалась.
5. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий и рСКФ, соответствующей 4 стадии хронической болезни почек, получавших ривароксабан, при использовании графических линейных моделей отмечалось значимое улучшение динамики креатинина ($p < 0,001$) и рСКФ ($p < 0,001$), в отличие от пациентов, получавших варфарин, у которых положительная динамика функции почек не наблюдалась.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек продвинутых стадий (кроме 5 стадии) для профилактики тромбоэмболических событий может быть рекомендован прием ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в сутки.
2. У пациентов с фибрилляцией предсердий при снижении скорости клубочковой фильтрации до 15-29 мл/мин/1,73 м² терапию варфарином следует начинать со сниженной дозы (2,5 мг) и контролировать МНО каждые 2-3 суток до достижения целевого значения МНО.
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек продвинутых стадий улучшения функции почек при терапии ривароксабаном можно ожидать через 3 месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

ISTH – (International Society of Thrombosis and Haemostasis) Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза

MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

АК - антикоагулянт

АКТ – антикоагулянтная терапия

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КК — клиренс креатинина

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – оральные антикоагулянты

ОАМ – общий анализ мочи

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПОАК — прямые оральные антикоагулянты

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП — хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Даабуль И.С. Оценка динамики функции почек у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на различной антикоагулянтной терапии: диссертация на соиск. уч. ст. кандидата медицинских наук. 14.01.05. - М., 2018. - 108-133. https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/f10/Dissertatsiya-Daabul-_nauch.ruk.-prof.-Napalkov-D.-A._-final-version.pdf
2. Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Вацик М. В. Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4175. // Kobalava Z.D., Lazarev P.V., Vatsik M.V. New aspects of anticoagulant therapy in atrial fibrillation in patients with renal dysfunction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4175.
3. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. с совт. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014;8(112):7–37.
4. Мазалов К.В., Фролова И.А., Камардина Н.А., Мазалова М.Е., Козлова Н.Н., Середнева Л.Р. Неклапанная фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек, клиникалабораторные параллели: [Материалы XXIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. 26-27 ноября 2017 года. E-Poster: Хирургическая и интервенционная аритмология. Секция 1. Ассоциация ССХ России. https://racvs.ru/events/arc%20hive/xxiii_vserossiyskiy_sezd_serdechnosudistykh_khi

rurgov/neklaпannaya_fibrillyatsiya_predserdiy_i_khronicheskaya_bolezn_pochek%20_klinikolaboratornyye_paralleli.

5. Моисеев С.В. Применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ухудшающейся функцией почек. Клиническая фармакология и терапия 2020;29(2):12-20.
6. Мелехов А.В. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. Терапия. 2017;2(12):20-27.
7. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Фомин В.В., Киякбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. // Терапевтический архив. 2016;88(6):4-8.
8. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации». Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. IV Конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX Конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России 7 ноября 2014 г., г. Ростов-на-Дону. 2014.
9. Ревшвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. Клинические рекомендации: диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Эксперты Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ).2017. http://www.infarkt.ru/f/2017_diagnostika_i_lecheniye_fibrillyatsii_predserdiy.pdf
10. Салпагарова З.К., Андреев Д.А., Сычев Д.А., Быкова А.А., Сыркин А.Л., Сучкова С.А. Опыт работы кабинета по контролю антикоагулянтной терапии в клинической практике. Сеченовский вестник. 2016; 2(24): 8–12.
11. Салпагарова З.К., Чашкина М.И., Быкова А.А., Алимова З.А., Губина А.Ю., Новикова Н.А., Андреев Д.А., Сыркин А.Л. Терапия антагонистами витамина К у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(4): 355-360.

12. Скрипка А.И. Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в сочетании с хронической болезнью почек: фармакогенетический подход к прогнозированию эффективности и безопасности дабигатрана. Диссертация ... кандидата медицинских наук. 14.01.05., 14.03.06. - М., 2020. - 130. <https://www.sechenov.ru/upload/iblock/984/Dissertatsiya-Skripka-A.I..pdf>
13. Федорова Д.Н., Лазарев П.В. Значение методов оценки функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий для принятия решения о коррекции дозы прямых оральных антикоагулянтов. Клиническая фармакология и терапия.
14. Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А., Быкова А.А., Сыркин А.Л. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94–100.
15. Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А., Ананичева Н.А., Быкова А.А., Салпагарова З.К., Сыркин А.Л. Распространённость хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология. 2020;60(2):41–46. // Chashkina M.I., Kozlovskaya N.L., Andreev D.A., Ananicheva N.A., Bykova A.A., Salpagarova Z.K., Syrkin A.L. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. Kardiologiya. 2020;60(2):41–46.
16. Шутов А.М., Серов В.А., Гердт А.М., Курзина Е.В., Серова Д.В. Хроническая болезнь почек предрасполагает к фибрилляции предсердий у больных с сердечной недостаточностью. Нефрология. 2008;12(4):49-53.
17. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest.2012;141 (2 suppl):e44S-e88S.

18. Albrecht D, Turakhia M, Ries D, Marbury T, Smith W, Dillon D et al. Pharmacokinetics of Tecarfarin and Warfarin in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2026–2033.
19. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):173-181.
20. Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, et al. Variability in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Dose Adjustment in Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction: The Influence of Renal Function Estimation Formulae. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1010-1018.
21. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 133(6 Suppl):160S-198S.
22. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127(5):569-574.
23. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Zamorano JL. Prevalence of renal dysfunction according to the type of atrial fibrillation and anticoagulation treatment in patients who attended primary care in Spain. *Future Cardiol*. 2014;10(2):215–220.
24. Belley-Cote EP, Eikelboom JW. Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease-First, Do No Harm. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202237.
25. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. PRADAXA. Product Monograph. December 15, 2016, 70 p.
26. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2481–2493.
27. Bonde AN, Lip G, Staerk L, Gundlund A, Torp-Pedersen C, Gislason G et al. Oral anticoagulation in atrial fibrillation and anemia:

a report from danish nationwide registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11):A508. doi:10.1016/S0735-1097(18)31049-0.

28. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(23):2471–2482.

29. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., Fantecchi E., Popescu M. I., Rasmussen L. H., Sinagra G., Petrescu L., Tavazzi L., Maggioni A. P., Lip G. Y. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med*. 2015;125(5):509-518.e2.

30. Brandenburg VM, Schurgers LJ, Kaesler N, Püsche K, et al. Prevention of vasculopathy by vitamin K supplementation: can we turn fiction into fact? *Atherosclerosis*. 2015;240(1):10-16

31. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80(2):181–189.

32. Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):802-809. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064.

33. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, Perkovic V, Maddux FW, Piccini JP. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2888-2899.

34. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-847.

35. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132(9):1078–1083.

36. Coleman CI, Martinez BK, Turpie AGG, Sood N, Bunz TJ, Kreutz R. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Vs. Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease. *Blood*. 2017; 130(Supplement 1): 2393.
37. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817.
38. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
39. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-2047.
40. Coumadin® (warfarin) prescribing information. BristolMyers Squibb Co., Princeton, NJ; https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. - 2018 (Дата обращения: 12.06.2018).
41. Crandall MA, Horne BD, Day JD, et al. Atrial fibrillation and CHADS2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(5):648-652.
42. Chugh S. S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014. – T. 129(8): 837-47.
43. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2016;149(4):951-959.
44. Davis E, Darais D, Fuji K, Nekola P, Bashir K. Prescribing and Safety of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared to Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation on Chronic Hemodialysis. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(1):37. doi:10.3390/pharmacy8010037.

45. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J.* 2017 Mar-Apr;69(2):255-265.
46. Ellinghaus P, Perzborn E, Hauenschild P, et al. Expression of Pro-Inflammatory Genes in Human Endothelial Cells: Comparison of Rivaroxaban and Dabigatran. *Thromb. Res.* 2016;(142):44–51.
47. Feldberg J, Patel P, Farrell A, Sivarajahkumar S, Cameron K, Ma J et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):265–277.
48. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF [published correction appears in *Circulation.* 2016 Aug 23;134(8):e114] [published correction appears in *Circulation.* 2020 Feb 25;141(8):e98]. *Circulation.* 2016;134(1):37-47.
49. Friberg L, Benson L, Lip GYH. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *European Heart Journal.* 2015;36(5):297– 306. doi:10.1093/eurheartj/ehu139.
50. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–2434
51. Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E., Murphy S. A., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.
52. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
53. Haut ER, Aboagye JK, Shaffer DL, Wang J, Hobson DB, Yenokyan G et al. Effect of Real-time Patient-Centered Education Bundle on Administration of Venous Thromboembolism Prevention in Hospitalized Patients. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184741.
54. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M et al. EHRA Practical Guide on the Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Eur Heart J.* 2013;34(27):2094–2106.

55. Hijazi Z, Granger C, Hohnloser S, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18): e017155.
56. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
57. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European. *Eur Heart J.* 2020.
58. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.
59. Hwang HS, Park MW, Yoon HE, et al. Clinical significance of chronic kidney disease and atrial fibrillation on morbidity and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Nephrol.* 2014;40(4):345-352.
60. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104–132.
61. Jørgensen H. S., Nakayama H., Reith J., Raaschou H. O., Olsen T. S. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke.* 1996;27(10):1765-1769.
62. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplements.* 2013;3(1):1-150.
63. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among

atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011373.

64. Kiuchi MG. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A bad combination. *Kidney Research and Clinical Practice.* 2018;37(2):103–105.

65. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2204-2215.

66. Lau JF, Barnes GD, Streiff MB. *Anticoagulation Therapy* 1st ed. Springer. 2018:464 p.

67. Lee JY, Kim HA, Huh K, et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(23):e223.

68. Leung KC, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. *J Nephrol.* 2019;32(5):719-731.

69. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplements.* 2013;3(1):1-150.

70. Li R, Li SR, Du XB, et al. Clinical observations in the very elderly patients with COVID-19 in Wuhan. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(7):709–714. doi:10.1111/ggi.13974.

71. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128(20):2192-2201.

72. Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1162-1169.

73. Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Downey P, Ortiz M et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2001;60(5):1844–1850.
74. Molino D, De Lucia D, De Santo NG. Coagulation disorders in uremia. *Semin Nephrol.* 2006;26(1):46–51.
75. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, Thadhani RI, Malhotra R. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1717–1722.
76. Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Erratum to: Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(2):296-311.
77. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625–635.
78. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.
79. Patino MI, Kraus P, Bishop MA. Implementation of patient education software in an anticoagulation clinic to decrease visit times for new patient appointments. *Patient Educ Couns.* 2019;102(5):961-967.
80. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, et al. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64.
81. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013;127(2):224-232
82. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(5):337-351.

83. Ramagopalan SV, Stamp E, Sammon CJ, Besford M, Carroll R, Mehmud F et al. Renal function and oral anticoagulant treatment of incident non-valvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Future Cardiol.* 2019;15(4):301–309.
84. Rangaswami J, Bhalla V, Blair J, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e840–e878
85. Ravera M, Bussalino E, Fusaro M, et al. Systematic DOACs oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: the nephrologist's perspective. *J Nephrol.* 2020;33(3):483-495.
86. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022690.
87. Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Treszl A, Engelbertz C et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney International.* 2015;87(1):200-209.
88. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308–310.
89. Rogula S, Gąsecka A, Mazurek T, Navarese EP, Szarpak Ł, Filipiak KJ. Safety and Efficacy of DOACs in Patients with Advanced and End-Stage Renal Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1436.
90. Ryu S-R, Park SK, Jung JY, Kim YH, Oh YK, Yoo TH et al. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *J Korean Med Sci.* 2017;32(2):249-256.
91. Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM, Chatrou MLL et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One.* 2012;7(8):e43229.

92. Schurgers LJ, Teunissen KJF, Knapen MHJ, Kwaijtaal M et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix γ -carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1629–1633.
93. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932-943.
94. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(3) e000250
95. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE. et al. Outcomes Associated with Apixaban Use in Patients with End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519–1529.
96. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy:*2017;37(4):412–419.
97. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H, Group ESD. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393.
98. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830.
99. Tapoi L, Ureche C, Sascau R, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. *J Nephrol.* 2019;32(6):909-917.
100. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving

- Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2314-2325.
101. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2017;184:37-46.
102. Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs*. 2001; 24:695–725.
103. Wang X, Tirucheraï G, Marbury TC, Wang J et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):628–636.
104. Washam JB, Holmes DN, Thomas LE, et al. Pharmacotherapy for atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: Insights from ORBIT-AF. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(18): e008928.
105. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-636.
106. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2020;223:3-11.
107. Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(10):1503-1519.
108. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int*. 2012;81(5):469-476.
109. Wilson LE, Luo X, Li X, et al. Clinical outcomes and treatment patterns among Medicare patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) and chronic kidney disease. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225052.

110. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):187-205.
111. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172-177.
112. Xu D, Murakoshi N, Sairenchi T, Irie F, Igarashi M, Nogami A et al. Anemia and Reduced Kidney Function as Risk Factors for New On- set of Atrial Fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study). *Am J Cardiol*. 2015;115(3):328-333.
113. Yang F, Hellyer JA, Than C, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103(11):818-826.

Приложение А

Таблица А.1 - Классификация хронической болезни почек [65]

Стадия	Уровень скорости клубочковой фильтрации	Описание
1	>90 мл/мин/1,73м ²	Высокая или оптимальная*
2	60–89 мл/мин/1,73м ²	Незначительно сниженная *
3А	45–59 мл/мин/1,73м ²	Умеренно сниженная
3Б	30–44 мл/мин/1,73м ²	Существенно сниженная
4	15–29 мл/мин/1,73м ²	Резко сниженная
5	<15 мл/мин/1,73м ²	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Примечание: *-в отсутствие признаков повреждения почек категории рСКФ стадии 1 или стадии 2 не удовлетворяют критериям ХБП; **-если пациент получает заместительную почечную терапию, следует указать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т)

Приложение Б**Таблица Б.1** - Период полувыведения витамин К-зависимых факторов свертывания [62]

Факторы свертывания	Период полувыведения (часы)
II (протромбин)	42-72
VII	4-6
IX	21-30
X	27-48
Протеин С	9
Протеин S	60

Приложение В

Таблица В.1 – Лекарственные взаимодействия варфарина [62]

Усиление антикоагулянтного эффекта	Снижение антикоагулянтного эффекта	Увеличение кровотечения риска
Азитромицин	Азатиоприн	Абциксимаб
Алкоголь	Барбитураты	Аспирин
Аллопуринол	Карбамазепин	Бивалирудин
Амиодарон	Колестирамин	Клопидогрель
Витамин Е	Гризеофульвин	Дальтепарин
Вориконазол	Фенитоин	Дипиридамол
Даназол	Примидон	ПОАК
Дисульфирам	Рифампин	Эноксапарин
Зафирлукаст	Рифабутин	Фондапаринукс
Изониазид	Сукральфат	НПВС
Итраконазол	Витамин К	Прасугрел
Кларитромицин		Тикагрелор
Левофлоксацин		Тиклопидин
Ловастатин		НМГ
Метронидазол		
Миконазол		
Неомицин		
Омепразол		
Пироксикам		
Пропафенон		
Сертралин		
Симвастатин		

Продолжение Таблицы В.1

Сульфаметоксазол		
Тамоксифен		
Тестостерон		
Тетрациклин		
Фенофибрат		
Флувоксамин		
Флуконазол		
Флуоксетин		
Фторурацил		
Ципрофлоксацин		
Циталопрам		
Эритромицин		

Приложение Г

Таблица Г.1 - Клинические факторы риска инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной эмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc [56]

ФР по CHA₂DS₂ -VASc	Баллы
Застойная СН Признаки/симптомы СН или объективные доказательства снижения ФВ ЛЖ	+1
Артериальная гипертензия АД в состоянии покоя >140/90 мм рт.ст. по крайней мере, при двух повторных измерениях или текущая антигипертензивная терапия	+1
Возраст 75 лет или старше	+2
СД Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
Перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия	+2
Сосудистые заболевания Перенесенный ИМ, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
Возраст 65-74 года	+1
Пол (женский)	+1

Приложение Д

Таблица Д.1 - Шкала оценки риска кровотечений (HAS-BLED) [56]

Фактор риска	Балл
Неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функции почек (диализ, трансплантация, креатинин >200ммоль/л)	1
Нарушенная функция печени (цирроз печени или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными аспартатминотрансферазой/аланинаминотрансферазой >3 раз от верхней границы нормы)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения ишемического или геморрагического генеза	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (большие кровотечения, анемия или тромбоцитопения)	1
Лабильное международное нормализованное отношение (TTR <60% у пациентов, принимающих антагонисты витамина К)	1
Возраст >65 или «хрупкость»	1
Злоупотребление алкоголем	1
Совместный прием нестероидных противовоспалительных препаратов или антиагрегантов	1
Максимальный балл	9

Приложение Е

Таблица Е.1 - Формула СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

<p>СКД-ЕРІ для белых женщин с уровнем креатинина $\leq 0,7$ мг/дл (≤ 62 мкмоль/л): $pСКФ = 144 \times (\text{креатинин}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{возраст}}$</p>
<p>СКД-ЕРІ для белых женщин с уровнем креатинина $> 0,7$ мг/дл (> 62 мкмоль/л): $pСКФ = 144 \times (\text{креатинин}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{возраст}}$</p>
<p>СКД-ЕРІ для белых мужчин с уровнем креатинина $\leq 0,9$ мг/дл (≤ 80 мкмоль/л): $pСКФ = 141 \times (\text{креатинин}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{возраст}}$</p>
<p>СКД-ЕРІ для белых мужчин с уровнем креатинина $> 0,9$ мг/дл (> 80 мкмоль/л): $pСКФ = 141 \times (\text{креатинин}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{возраст}}$</p>

Приложение Ж

Формула Кокрофта-Голта [65]

Для мужчин:

$$\text{pСКФ(мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 1,23}{\text{Креатинин плазмы (мкмоль/л)}} \quad \text{или} \quad \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг}}{72 \times \text{Креатинин плазмы (мг/100 мл)}}$$

Для женщин:

$$\text{pСКФ (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 1,04}{\text{Креатинин плазмы (мкмоль/л)}} \quad \text{или} \quad \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 0,85}{72 \times \text{Креатинин плазмы (мг/100 мл)}}$$

Приложение И

Таблица И.1 - Классификация тяжести кровотечений по BARC [41]

Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий
Тип 2 (малые)	Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5 или соответствующие критериям: <ul style="list-style-type: none"> • не требующие хирургического вмешательства или сопровождения медработником • приводящие к госпитализации или требующие повышенного ухода • требующие обследования
Тип 3 (большие)	
Тип 3а	<ul style="list-style-type: none"> • Явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии снижения уровня гемоглобина вследствие кровотечения) • Трансфузия, выполненная при выраженном кровотечении
Тип 3б	<p>Очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина \geq 5 г/дл</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гемоперикард с тампонадой сердца • Кровотечение, требующее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения) • Кровотечение, требующее инотропной поддержки

Продолжение Таблицы И.1

Тип 3с	<p>Внутричерепные кровоизлияния (микрокровоизлияния – нет; спинальные кровоизлияния – да)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Подтвержденные аутопсией, инструментальными методами, люмбальной пункцией • Кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушению зрения (даже временному)
Тип 4 (связанные с коронарным шунтированием)	<p>Периоперационное внутричерепное кровотечение 24 час</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повторная операция после закрытия стернотомы для контроля кровотечения • Трансфузия > 5 ЕД крови или эритромаcсы в течение 48 час • Выделение из дренажной плевральной трубки ≥ 2 л за 24 час
Тип 5 (фатальные)	<p>Фатальное кровотечение, не подтвержденное аутопсией или визуализацией, но клинически подозреваемое</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фатальное кровотечение, подтвержденное аутопсией или визуализацией

Приложение К

Таблица К.1 - Оценка тяжести кровотечений по шкале ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) [41]

Классификация	Характеристика
Большие	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение гемоглобина ≥ 2 г/дл; • Гемотрансфузия; • Кровотечения в органы: <ul style="list-style-type: none"> - Внутричерепное - Внутриспинальное - Внутриглазное - Перикардальное - Внутрисуставное - Внутримышечное с синдромом сдавления; • Фатальное
Клинически значимые небольшие	<ul style="list-style-type: none"> • Явные кровотечения, не соответствующие критериям большого кровотечения, но связанные с медицинским вмешательством, незапланированным контактом с врачом (телефонный звонок/визит), отменой лекарственных препаратов (временной), или вызывающий дискомфорт (боль или снижение качества жизни): <ul style="list-style-type: none"> - незапланированный визит к врачу (очный/ телефонный звонок), -временная или постоянная отмена препарата - рецидивирующее носовое кровотечение длительностью > 5 минут (≥ 2 эпизодов в течение 24 часов) или приводящее к вмешательству (тампонада или электрокоагуляция) - спонтанное десневое кровотечение (не связанное с чисткой зубов или приемом пищи) или продолжающееся

Продолжение Приложения К.1

	<p>>5 минут, -макрогематурия либо спонтанная, либо продолжающаяся</p> <p>>24 часов после инструментального вмешательства (установка катетера, хирургия)</p> <p>-макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение (≥ 1 эпизод мелены или клинически выраженная кровавая рвота)</p> <p>-прямокишечное (более нескольких капель)</p> <p>-кровохарканье</p> <p>-межмышечная гематома</p> <p>-спонтанные подкожные кровоизлияния площадью $>25 \text{ см}^2$ или индуцированные $>100 \text{ см}^2$</p> <p>-множественные источники кровотечения</p> <p>-требующие хирургического вмешательства</p>
Минимальные	Все явные кровотечения, не соответствующие большим и клинически значимым кровотечениям

Приложение Л

Классификация кардиоренального синдрома (КСР)

Тип 1 (острый КСР) характеризуется острым ухудшением сердечной функции, приводящим к ОПП на фоне острого заболевания сердца (ОСН или декомпенсация ХСН), в то время как КСР 2 типа возникает на фоне хронического заболевания сердца.

Тип 3 тесно связан с ОПП, в то время как тип 4 представляет поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП.

Тип 5 представляет собой поражение сердца и почек при нескольких заболеваниях, таких как сепсис, гепато-почечный синдром и иммуноопосредованные заболевания [41].