

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Андреев Денис Анатольевич

Доктор медицинских наук, профессор

Козловская Наталья Львовна

Официальные оппоненты:

Явелов Игорь Семенович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, руководитель отдела

Шутов Александр Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России, кафедра терапии профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» декабря 2022г. в «11:00» часов на заседании диссертационного совета ДСУ.208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, Трубецкая ул., д.8, стр.2.

Диссертация доступна для ознакомления в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, дом 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__»_____2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) – широко распространённые осложнения ведущих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца [А. В. Мелехов с соавт., 2018]. По мере ухудшения функции почек повышается риск развития ФП [Potpara TS et al., 2018]. В то же время у пациентов с ФП значительно повышен риск развития терминальной стадии ХБП [Andrade JG et al., 2018]. Сочетание ФП и ХБП, с одной стороны, приводит к повышенному риску тромбоэмболических осложнений, а с другой - является фактором риска кровотечений [Leung KC et al., 2019]. Пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) является стандартом профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО), и, в первую очередь, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при ФП [Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых» МЗ РФ, 2017]. 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) [Kimachi M, 2017]. 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 скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 30 - 15 мл/мин/1,73 м² [Weir MR et al, 2018]. Клинические данные по использованию ПОАК в данной группе пациентов с ФП ограничены, что определяет актуальность проведения исследований в сопоставлении с антагонистами витамина К. Мало изучен 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 – динамика функции почек на фоне терапии антикоагулянтами у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.

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 продвинутой стадий. Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с ФП и ХБП продвинутой стадий. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты диссертационной работы научно обоснованы.

Цель научного исследования

Оценить безопасность и эффективность применения ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП и ХБП 4 стадии или впервые выявленным устойчивым снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (ВВС рСКФ) до 15-29 мл/мин/1,73 м².

Задачи научного исследования

1. Изучить распространенность ХБП поздних стадий (3б-5 стадии) и впервые выявленного устойчивого снижения скорости клубочковой фильтрации (ВВС рСКФ) до 15-29 мл/мин/1,73 м² у пациентов с ФП.
2. Оценить особенности назначения антикоагулянтной терапии пациентам с ХБП поздних стадий и ВВС рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м²
3. Сравнить безопасность и эффективность ривароксабана у пациентов с показаниями к антикоагулянтной терапии при ФП и ХБП 4 стадии и/или ВВС рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² в течение 18 месяцев наблюдения.
4. Оценить и сравнить динамику креатинина, рСКФ у пациентов с ХБП 4 стадии и/или ВВС рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м², принимающих ривароксабан или варфарин, в течение 18 месяцев.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов подтверждается их соответствием современному пониманию изучаемой проблемы в мире, определяется дизайном исследования и достаточным числом наблюдений. Полученные данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации отражают полученные результаты и соответствуют целям и задачам исследования.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 29 апреля 2022 года, протокол №4.

Практическая значимость

Продемонстрированы эффективность и безопасность приема ривароксабана 15 мг/сут по сравнению с варфарином у пациентов с ХБП поздних стадий (4 ст. и ВВС рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м²), а также положительная динамика функции почек (креатинина, рСКФ) при сопутствующей медикаментозной нефропротекции.

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.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с ФП и поздними стадиями ХБП (рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²), госпитализированных в кардиологические отделения, 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/1,73 м² на фоне приема ривароксабана 15 мг/сут отмечалась положительная динамика функции почек (уровня креатинина, рСКФ по формулам СКД-ЕРІ 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/1,73 м² при условии регулярной оценки функции почек и надлежащего контроля за пациентами.

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.

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.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ 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).

Структура и объем 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Раздел I (ретроспективный)

Первый раздел представляет собой ретроспективное исследование. Были проанализированы данные пациентов кардиологических отделений стационаров Москвы: УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, ГКБ №4 ДЗМ, ГКБ им. А.Е. Ерамишанцева ДЗМ. Изучены истории болезни всех пациентов, госпитализированных с 1 июня 2016г. по 31 мая 2017г.

На первичном этапе были включены все пациенты с диагнозом ФП.

На вторичном этапе из них были отобраны больные с поздними стадиями ХБП – 3б (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.

Проводилась оценка распространенности ХБП 3б–5 стадии и ВВС рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² у пациентов с ФП в клинической практике, а также уточнение особенностей назначения АКТ.

Термин «впервые выявленное устойчивое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации» предложен нами в связи с отсутствием у многих пациентов анамнестических данных о функции почек, что не позволяло установить диагноз «хроническая болезнь почек», хотя возможность существования ХБП очевидна у этой группы пациентов. ВВС рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² констатировали по результатам не менее 3-х определений рСКФ за время госпитализации.

Раздел II (проспективный)

Второй раздел представляет собой проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с показаниями к АКТ и ХБП 4 стадии или ВВС рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м².

В исследование были включены пациенты с ФП и устойчивым снижением рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м², госпитализированные в кардиологические отделения. Все пациенты до включения в исследование ранее либо не принимали оптимальную терапию ПОАК, либо в случае приема варфарина TTR был ниже 60%.

Критерии включения и исключения из исследования

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-ЕРІ);
5. Впервые выявленное устойчивое снижение рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕРІ) (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 x10⁹/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

13. Алкогольная и наркотическая зависимость.

На данном этапе дополнительно проанализированные данные пациентов, включенных в первый этап исследования, 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 у 3 517 диагностирована ФП. На следующем этапе проводился скрининговый визит 502 (15%) пациентов с выявленным при госпитализации устойчивым снижением рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м². 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 ($n=36$). В исследование включались пациенты, имеющие в анамнезе диагноз ХБП 4 стадии или ВВС рСКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² в период госпитализации. Терапия варфарином была инициирована по алгоритму, основанному на более низкой стартовой дозе (2,5 мг/сут) и более частому (каждые 2–3-е сут.) контролю МНО на этапе подбора оптимальной дозы.

При включении в исследование осуществлялись подробный сбор анамнеза и осмотр, оценка ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, риска кровотечений по шкале HAS-BLED, расчет рСКФ. Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Помимо расчета рСКФ по рекомендованной в настоящее время формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) также использовали расчет по формуле Кокрофта-Голта для корректного сравнения полученных результатов с результатами проводимых ранее исследований.

Оценивали наличие коморбидностей: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). По показаниям проводили дополнительные лабораторные исследования (стандартного биохимического анализа крови, сывороточного железа и

ферритина, паратгормона, витамина Д, фолиевой кислоты, ТТГ, Т3 св., Т3 св., коагулограммы, кала на скрытую кровь (количественный тест FOB GOLD), применяли инструментальные методы обследования (суточное мониторирование ЭКГ, ЭГДС, колоноскопия). У пациентов с пограничными значениями рСКФ исследовали уровень цистатина С и проводили перерасчет рСКФ по формуле СКD-EPI.

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

В обеих группах анализировали динамику креатинина, рСКФ и гемоглобина. Медиана наблюдения составила 18 месяцев.

Статистическая обработка данных

Набор базы данных осуществлялся с помощью программы MS Excel. Обработка данных проводилась с помощью языка 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 AIC. 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.

Результаты

I. Первый раздел 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 стадии, у 278 (35%) — ВВС рСКФ (Рисунок 1).

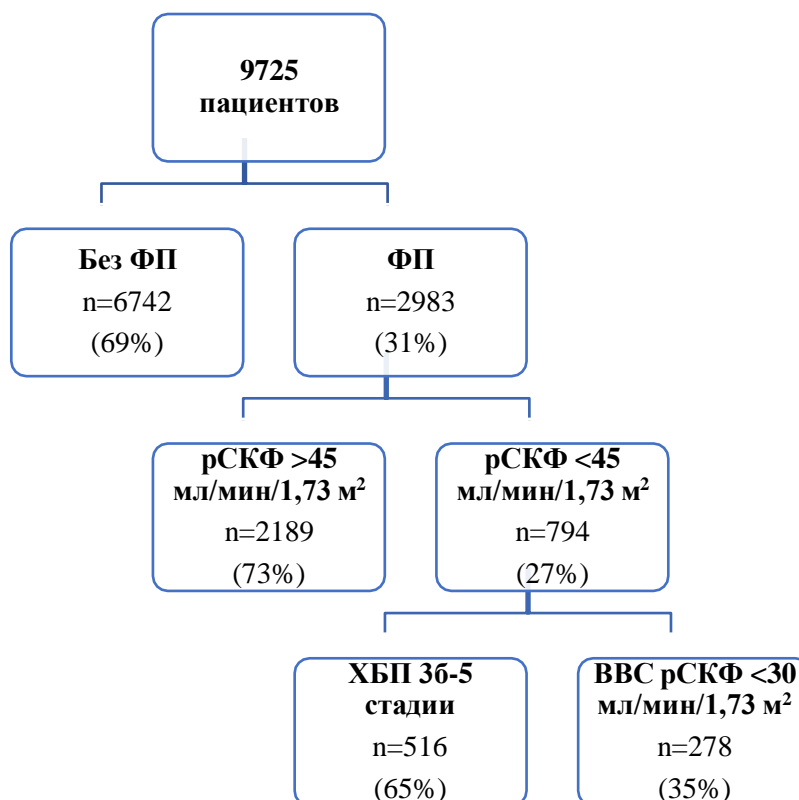


Рисунок 1 - Распределение пациентов по наличию в анамнезе ФП и ХБП

Среди пациентов с ФП и рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² преобладали больные с ХБП 3б стадии (44%) и ВВС рСКФ (35%) (Рисунок 2).

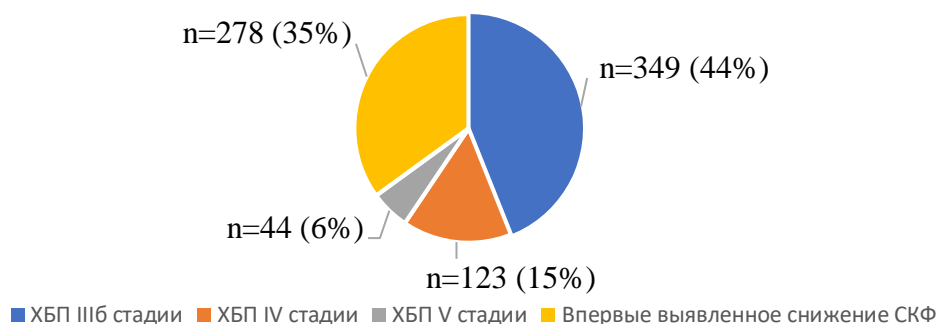


Рисунок 2 - Распространенность ХБП и ВВС рСКФ у пациентов с ФП (n=794)

Сопутствующие заболевания

У большинства пациентов с ФП имелась ГБ (n=2804, 94%), ХСН (n=2117, 71%), ИБС (n=1938, 65%), у 686 (23%) — СД 2-го типа.

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).

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

| Степень тяжести анемии (гемоглобин, г/л) | ХБП 3 ст n, (%) | ХБП 4 ст n, (%) | ХБП 5 ст n, (%) | ВВС рСКФ n, (%) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Легкая | М <129 | 47 (13) | 16 (13) | 3 (7) |
| | Ж <119 | 38 (11) | 12 (9) | 6 (13) |
| 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) |

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

Стратификация пациентов в зависимости от риска инсульта и риска 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. Распределение больных по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED представлено в Таблице 2.

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) | |
| CHA₂DS₂-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, (%).

Антикоагулянтная терапия

Проанализирована АКТ, рекомендованная 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 Рисунке 3.

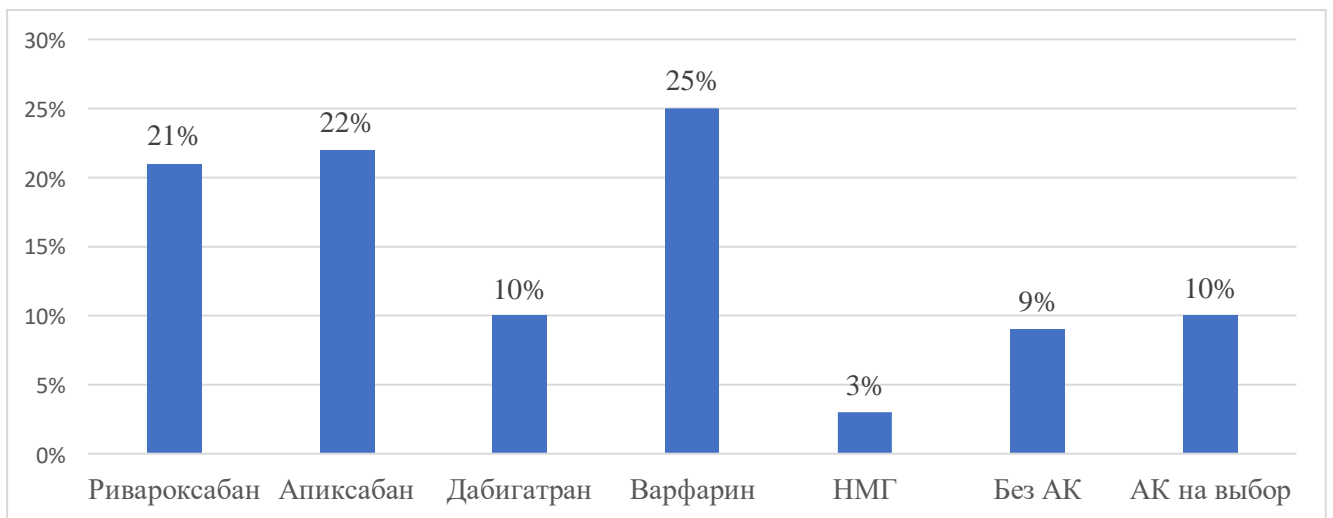


Рисунок 3 - Частота назначения антикоагулянтов при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м²

На Рисунке 4 представлены дозы ПОАК, рекомендованные пациентам при выписке из стационара.

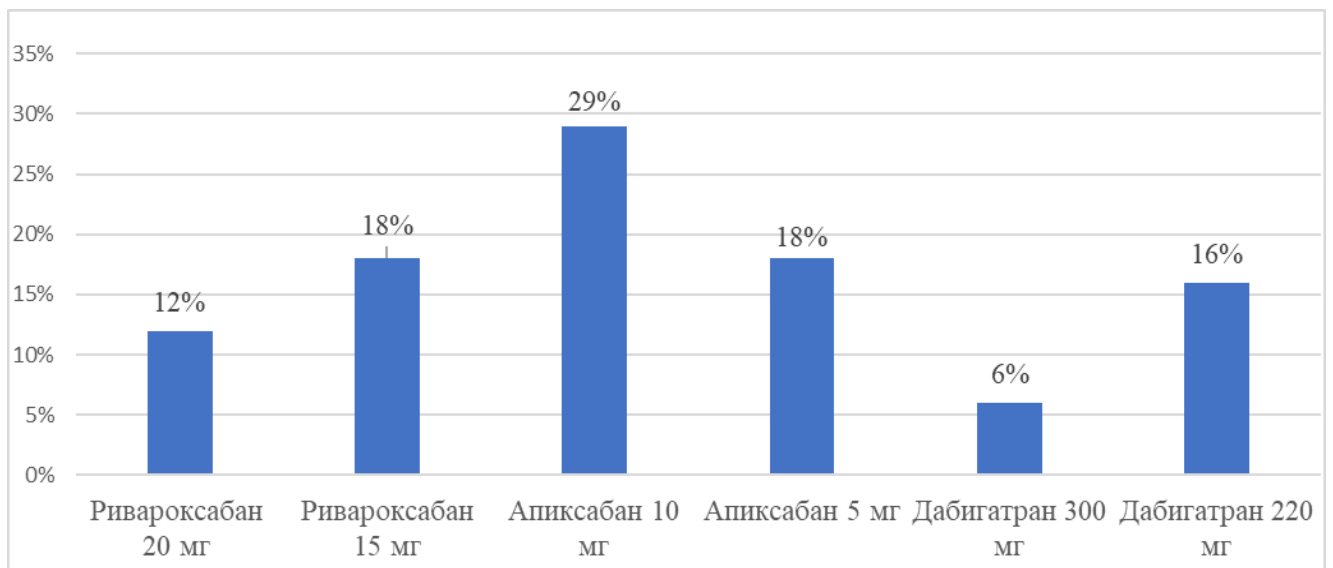


Рисунок 4 - Частота рекомендованных доз антикоагулянтов при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м². *Примечание:* на графике приведены суточные дозы ПОАК.

Доля пациентов, которым рекомендована АКТ, весьма высока. По результатам полученных данных ривароксабан в дозе 15 мг/сут значимо чаще был рекомендован пациентам с ХБП 3б стадии ($p < 0,001$), варфарин – при ХБП 4 ($p < 0,01$), 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. 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).

II. Второй раздел исследования

Из 10 224 больных на скрининговый визит вызвано 502 пациента с устойчивым снижением 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 5).



Рисунок 5 - Дизайн исследования

Клинико-демографические характеристики

Пациенты достоверно не различались по клинико-демографическим характеристикам, за исключением ишемического ОНМК в анамнезе – в группе варфарина его частота выше, однако риск ТЭО (по шкале CHA₂DS₂-VASc) и кровотечений (шкала HAS-BLED) оказались сопоставимы (Таблица 3).

Таблица 3 -Характеристика пациентов

| | | Группа ривароксабана (n=73) | Группа варфарина (n=33) | 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 тромбоэмболия, 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 |

Сопутствующая терапия

Прием лекарственных препаратов контролировали на каждом визите и корректировали при необходимости. 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 с целью нефропротекции также назначали иАПФ/БРА. Учитывая немалую распространенность анемии, ряду больных рекомендованы препараты железа, а также терапия препаратами эритропоэтина по согласованию с врачом-нефрологом. В случае острого повреждения почек, 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 4.

Таблица 4 - 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 |

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., шестерым 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.

У пациентов, принимающих варфарин, достоверно чаще развивались малые кровотечения по шкалам BARC и ISTH и все клинически значимые (большие и малые клинические значимые) кровотечения по шкале ISTH (Таблица 5).

Таблица 5 - 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 |
| Все клинически значимые | 4 (5.4) | 6 (16) | 0.06 |
| ISTH | | | |
| 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 |

Значимых различий в отношении частоты развития ОНМК, ИМ, нестабильной стенокардии и смертности от всех причин не получено (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота развития тромбоэмболических событий, инфаркта миокарда и смертности от всех причин

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

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).

В группе ривароксабана зафиксировано 38 пропусков приема препарата (максимум – 5 дней), в группе варфарина при МНО в целевом диапазоне – 9 пропусков (максимум – 9 дней). В группе варфарина время в целевом диапазоне МНО > 70% достигнуто у 34 (94%) пациентов.

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 6-8. Отмечается значимое улучшение динамики креатинина, рСКФ в группе ривароксабана при сравнении с группой варфарина (Таблицы 7-10, Рисунки 6-8): 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 8), тогда как при расчёте по формуле Кокрофта-Голта её значения практически не изменились (Рисунок 7).

Таблица 7 -Линейная модель динамики уровня креатинина и рСКФ

| | Коэффициент взаимодействия <i>время x препарат</i> | Значимость, <i>p</i> |
|-------------------------------------|---|----------------------|
| 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 |

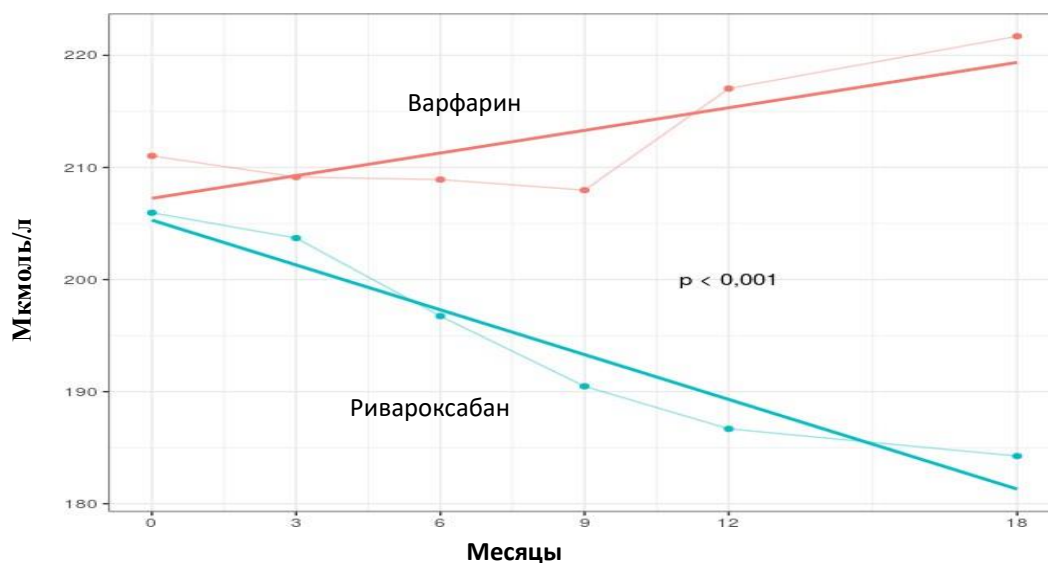


Рисунок 6 - Динамика уровня креатинина

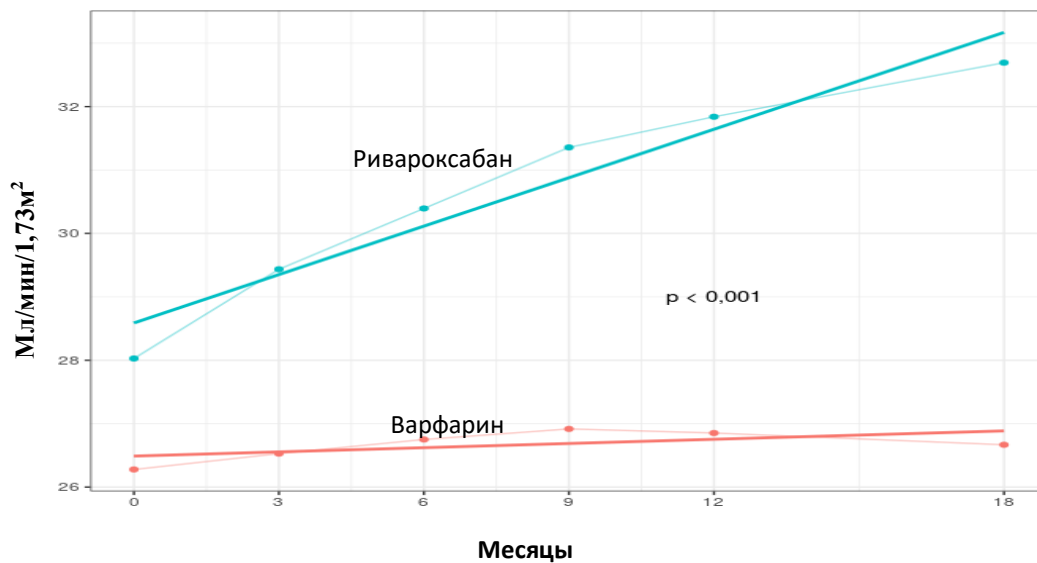


Рисунок 7 - Динамика рСКФ по формуле Кокрофта-Голта

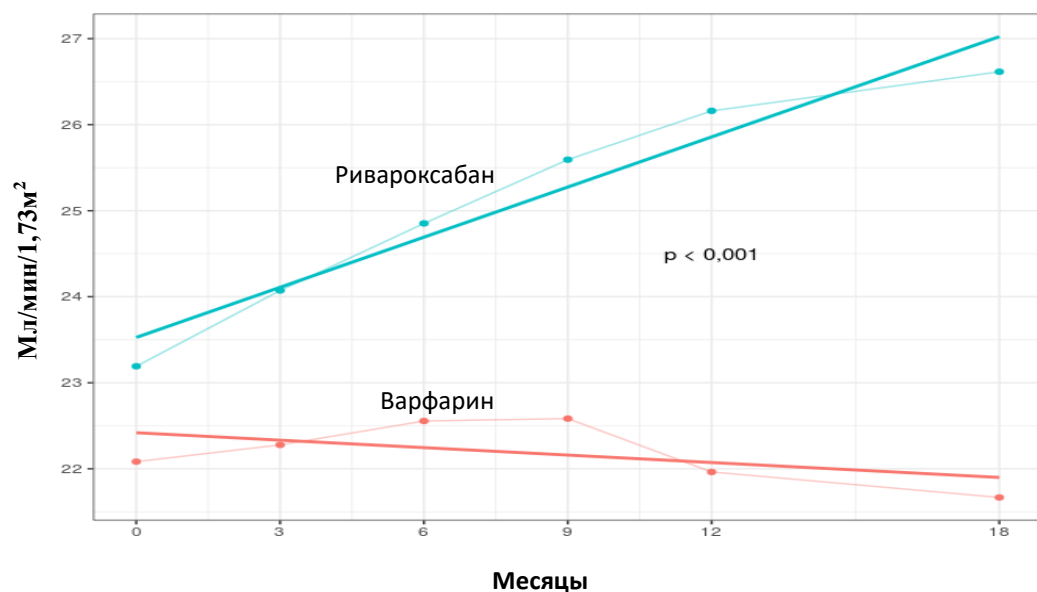


Рисунок 8 - Динамика рСКФ по формуле СКД-ЕРІ

Таблица 8 - 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 9 - Динамика уровня рСКФ по СКД-ЕРІ в зависимости от принимаемого антикоагулянта

| рСКФ, 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 10 - 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 |

Таким образом, у пациентов, получавших ривароксабан, функция почек неуклонно улучшалась по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, у которых она оставалась стабильной, что нашло отражение в значимом снижении уровня креатинина, начиная с 6-го месяца наблюдения, и значимом повышении рСКФ – с 3-го месяца. Очевидно, что динамика изменения показателя рСКФ была одинаковой при применении обеих формул расчета, что позволяет предполагать благоприятный эффект длительной антикоагулянтной терапии НОАК на функцию почек.

Следует отметить, что в ходе терапии антикоагулянтами на протяжении всего исследования зарегистрировано изменение стадии ХБП на более раннюю: переход из 4ст. ХБП в 3 ст. у 32 (43%) пациентов в группе ривароксабана и у 11 (34%) – в группе варфарина (p=0.26).

Обращает на себя внимание явление «плавающей» рСКФ у ряда пациентов, что отражает закономерное транзитное ухудшение функции почек при декомпенсации ХСН вследствие нестабильной гемодинамики, о чём свидетельствуют колебания уровня креатинина в зависимости от выраженности её симптомов в период госпитализации. 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 нередко трудно определить. Это обусловлено довольно частым отсутствием анамнестических сведений об уровне креатинина у больных, поступающих в кардиологические отделения, и четкого представления о дальнейшей его динамике.

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 9.

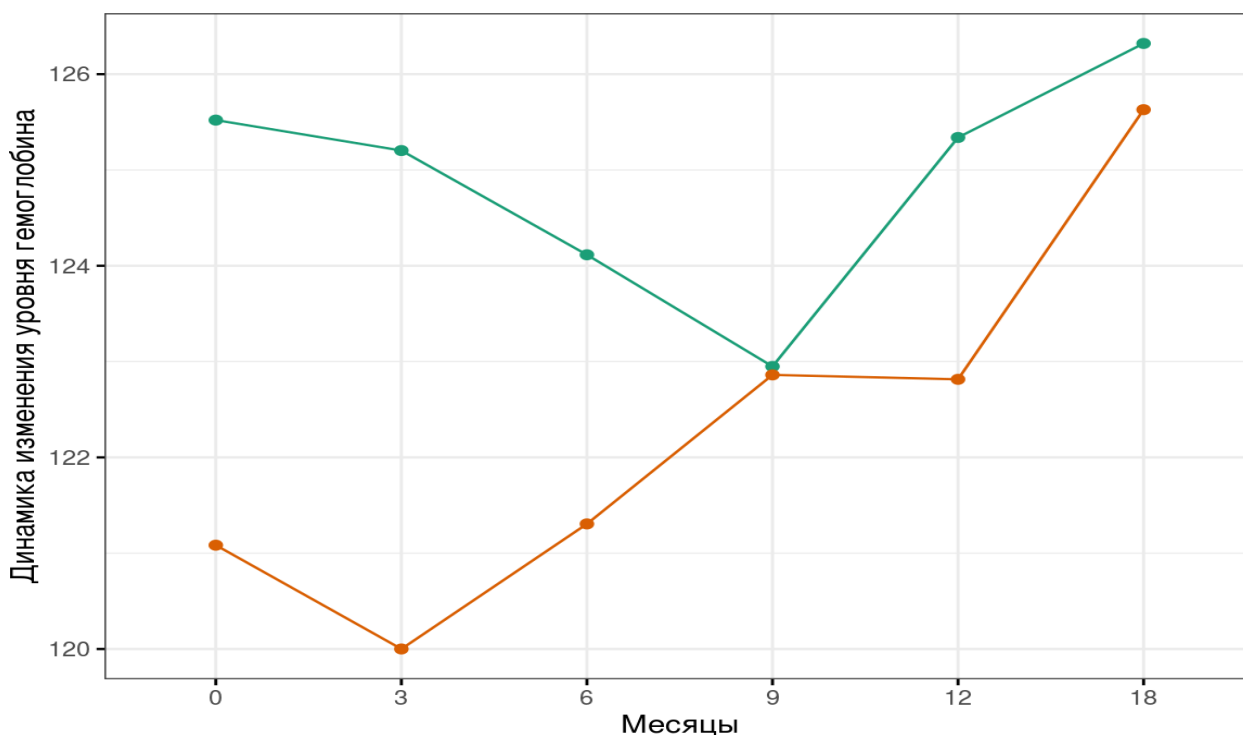


Рисунок 9 - Динамика уровня гемоглобина

В целом, отдельно влияние препарата на дисперсию уровня гемоглобина незначимо.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в стационары г. Москвы, распространенность хронической болезни почек поздних стадий составила 27%.
2. Частота назначения антикоагулянта госпитализированным пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий 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 ст. хронической болезни почек, в группе варфарина значимо 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 ст. 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 фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью поздних стадий (кроме 5 стадии) для профилактики тромбоэмболических событий может быть рекомендован прием ривароксабана в дозе 15 мг/сут.
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 поздних стадий улучшения функции почек при терапии ривароксабаном можно ожидать через 3 месяца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Zukhra Salpagarova, Denis Andreev, Aleksandra Bykova, **Maria Chashkina**, Raisa Kosharnaya, Abram Syrkin. Optimization of vitamin k antagonists therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // Journal of the American College of Cardiology. 2018. № 71 (11 Supplement). A. p. 288.
2. Z.K. Salpagarova, **M. Chashkina** D.A. Andreev A.A. Bykova D.A. Sychev N.L. Kozlovskaya A.L. Syrkin. The new warfarin dosing algorithm for patients with atrial fibrillation and severe chronic kidney disease // European Heart Journal, Volume 39, Issue suppl_1, 1 August 2018, p. 614.
3. **Чашкина М.И.**, Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Быкова А.А., Сыркин А.Л. Безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, имеющих показания к антикоагулянтной терапии // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2018. Москва, 25-28 сентября 2018, С. 85.
4. Салпагарова З.К., **Чашкина М.И.**, Быкова А.А., Сучкова С.А., Андреев Д.А., Сыркин А.Л. Оптимизация подбора дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2019. Екатеринбург, 24-26 сентября 2019. С. 867.
5. **Чашкина М.И.**, Андреев Д.А., Салпагарова З.К., Быкова А.А., Козловская Н.Л., Сучкова С.А., Сыркин А.Л. Распространенность анемии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий, госпитализированных в кардиологические отделения // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2019. Екатеринбург, 24-26 сентября 2019. С. 485.
6. **Чашкина М.И.**, Салпагарова З.К., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Суворов А.Ю., Осипова А.И., Сыркин А.Л. 2. Динамика функции почек и гемоглобина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий, принимающих антикоагулянтную терапию // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2020. Казань, 29 сентября – 1 октября 2020. С. 509.

- 7. 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. № 11 (60). С. 94-100. [Scopus]
- 8. Чашкина М.И.,** Козловская Н.Л., Андреев Д.А., Ананичева Н.А., Быкова А.А., Салпагарова З.К., Сыркин А.Л. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения // **Кардиология.** 2020. № 2 (60). С. 41-46. [Scopus]
- 9. 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). С.355-360. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКТ – антикоагулянтная терапия

АКШ – аортокоронарное шунтирование

БРА - блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ВВС рСКФ – впервые выявленное устойчивое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации

ВТЭО – венозные тромбэмболические осложнения

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МНО – международное нормализованное отношение

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты

СД – сахарный диабет

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ТЭО – тромбэмболические осложнения

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

TTR - The Time in Therapeutic Range