

На правах рукописи

Даабуль Ирина Сергеевна

**ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С  
НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА РАЗЛИЧНОЙ  
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 — кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

МОСКВА — 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Напалков Дмитрий Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Линчак Руслан Михайлович** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе;

**Замятин Михаил Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, кафедра анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:**

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Брагина Анна Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее частых аритмий и характеризуется развитием серьезных осложнений и значительными затратами на их лечение. Ее распространенность в общей популяции неуклонно растет и приближается в настоящее время к 3% [Pistoia F. с соавт., 2016]. Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается также весьма часто и выявляется примерно у 10% лиц в популяции [Смирнов А.В. с соавт., 2012]. У пациентов с ФП ХБП встречается в 10-15% случаев [Ananthapanyasut W. с соавт., 2010; Soliman E.Z. с соавт., 2010] и, наоборот, у пациентов с ХБП, по разным оценкам, в 15-20% случаев выявляется ФП.

Распространенность ФП и ХБП увеличивается с возрастом [Soliman E.Z. с соавт., 2010]. Учитывая существующую тенденцию к увеличению общей продолжительности жизни, ожидается рост числа больных с данной сочетанной патологией. При такой коморбидности риск развития ишемического инсульта многократно возрастает [Olesen J.B. с соавт., 2012].

В последние годы развитие области медицины, изучающей тромбозы, гемостаз и терапию данных состояний, происходило очень быстро. Спектр антикоагулянтных препаратов в течение менее чем 10 последних лет значительно расширился. На смену единственным доступным на протяжении нескольких десятилетий антагонистам витамина К (АВК) пришли новые, более узконаправленные и совершенные антикоагулянты – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). По результатам масштабных РКИ они доказали свои преимущества перед варфарином в эффективности и безопасности и с каждым годом все больше вытесняют антагонисты витамина К из клинической практики.

Однако эффективность и безопасность современной антикоагулянтной терапии, а также ее влияние на почечную функцию у пациентов с ФП и ХБП не до конца изучено, так как в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не ставили таких задач. Для пациентов с умеренно

сниженной функцией почек (КК 30-49 мл/мин) доступны только результаты ретроспективных субанализов основных РКИ [Hijazi Z. с соавт., 2014; Fox K.A. с соавт., 2011; Hohnloser S.H. с соавт., 2012; Raccach V.H. с соавт., 2016]. Проспективных исследований в когорте пациентов с ФП и ХБП, а также прямых сравнений ПОАК в отношении фильтрационной функции почек ранее не проводилось. Имеющихся на сегодняшний день рекомендаций по антикоагулянтной терапии при сочетании ФП и ХБП, особенно далеко зашедших стадий ХБП, явно недостаточно. Опасения врачей, связанные с повышенным риском развития больших кровотечений у пациентов с ХБП, приводят к недостаточному назначению антикоагулянтов в этой когорте больных.

С учетом вышеизложенного, изучение ПОАК у пациентов со сниженной фильтрационной функцией почек в реальной клинической практике является очень актуальным, точно так же, как и прямые сравнительные исследования ПОАК между собой.

### **Степень разработанности темы**

Автором проделана большая работа по клиническому обследованию и лечению 127 пациентов с ФП и ХБП, а также с нормальной фильтрационной функцией почек. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

### **Цель исследования**

Оценить влияние оральных антикоагулянтов (варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) на основные показатели функции почек в рутинной клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек.

### **Задачи исследования:**

1. Выявить распространенность различных стадий ХБП в популяции пациентов с ФП, получающих различную антикоагулянтную терапию.
2. Изучить динамику функционального состояния почек у пациентов с ФП на фоне антикоагулянтной терапии в зависимости от наличия ХБП или сахарного диабета.
3. Проанализировать изменения фильтрационной функции почек у пациентов с ФП и ХБП в зависимости от принимаемого орального антикоагулянта (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан).
4. Оценить эффективность и безопасность различной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП.
5. Сравнить частоту возникновения малых геморрагических событий на различных антикоагулянтах у пациентов с ФП и ХБП.

### **Научная новизна исследования:**

- Впервые в РФ в параллельных группах проведено проспективное наблюдение и прямое сравнение эффективности и безопасности различных оральных антикоагулянтов с оценкой в динамике почечной функции у пациентов с ХБП.
- Впервые в анализ включены пациенты с начальными стадиями ХБП (С1-С2), выявление которых в повседневной практике происходит редко.
- Впервые продемонстрировано отсутствие значимых различий в динамике фильтрационной способности почек у пациентов с ФП и ХБП на фоне различной антикоагулянтной терапии (АВК и ПОАК) при сопутствующей адекватной медикаментозной нефропротекции (иАПФ/БРА, статинами, блокаторами кальциевых каналов).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Продемонстрированы отсутствие значимой динамики функции почек на фоне приема различных антикоагулянтных препаратов пациентами с ФП и ХБП

при сопутствующей медикаментозной нефропротекции, а также безопасность и эффективность длительного приема ПОАК (дабигатрана, ривароксабана и аписабана) и варфарина у пациентов с ФП и ХБП (диабетической и недиабетической этиологии).

### **Методология и методы исследования**

Проведено открытое нерандомизированное неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. В ходе проведения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В реальной клинической практике в популяции пациентов с ФП наиболее часто встречаются пациенты с умеренно выраженной ХБП (3 стадия, СКФ 30 – 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
2. Антикоагулянтная терапия как ПОАК, так и варфарином в течение 10 месяцев наблюдения не приводит к ухудшению почечной функции у пациентов с ФП и ХБП при условии реализации адекватной медикаментозной нефропротекции (назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, статинов и антагонистов кальция);
3. Любые из доступных оральных антикоагулянтов (как варфарин, так и ПОАК) могут быть назначены пациентам с ФП и ХБП 1-4 стадий при условии осуществления надлежащего контроля за пациентами.

### **Степень достоверности и апробация диссертации**

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Проведена проверка достоверности первичной документации (журнал учета больных, результаты лабораторных и инструментальных исследований, копии выписок из историй болезней, база данных). Материалы диссертации доложены на Российском конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), Европейском конгрессе по профилактической кардиологии (ESC Europevent 2018, Любляна, Словения), на

объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018).

Апробация диссертации состоялась 02 ноября 2018 г. на очередном научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования, статистической обработке и обобщении полученных результатов. Автором самостоятельно проводился подбор пациентов, осуществлялось динамическое наблюдение за ними. Автором самостоятельно проделана работа по донесению результатов исследования до медицинского сообщества путем публикаций в научных изданиях и выступлений на конференциях по теме диссертации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования используются в работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В. Н. Виноградова, а также лечебно-диагностического отделения УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 — «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 из них в журналах, рецензируемых ВАК и входящих в «Перечень периодических изданий».

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

Диссертация изложена в объеме 133 страниц, иллюстрирована 26 таблицами и 30 рисунками. В списке литературы указано 165 источников: 9 отечественных и 156 иностранных.

## **Методы статистической обработки**

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ MS Excel и в программе R 3.4.2 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $SD$  — среднеквадратичное отклонение, в некоторых случаях указана медиана [25-й; 75-й перцентили] или % от общего числа пациентов.

Для определения нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилкса. Оценка достоверности различий между двумя группами по параметрическим показателям проводилась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Определение достоверности различий по непараметрическим критериям проводилось с помощью точного теста  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Для оценки динамики на фоне лечения и сравнения групп использовался парный непараметрический тест Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллеса. Статистически достоверными считали значения при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящая диссертационная работа представляет собой открытое нерандомизированное проспективное наблюдательное неинтервенционное

когортное исследование в параллельных группах, состоявшее из 2-х этапов: отбора пациентов и наблюдения в динамике с анализом полученных данных.

В исследование включали как мужчин, так и женщин старше 18 лет с ФП и риском по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  балла для мужчин и  $\geq 2$  баллов для женщин, получающих антикоагулянтную терапию варфарином или одним из ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) в полной или сниженной дозе. Основная группа включала пациентов с сопутствующей ХБП стадии С1–С4 (КК  $\geq 15$  мл/мин), в группу сравнения вошли пациенты с ФП и нормальной фильтрационной функцией почек. Не включали в исследование пациентов, не достигших возраста 18 лет, имеющих протезированные клапаны или средней тяжести/тяжелый митральный стеноз, имеющих обратимые причины ФП или состояния, сопровождающиеся повышением риска возникновения геморрагических событий (в т.ч. сопутствующий прием антиагрегантных препаратов, анемия (Hb < 100 г/л) или тромбоцитопения (< 100x10<sup>9</sup>/л) любой этиологии, ВЧК в анамнезе или массивное кровотечение другой локализации в предшествующие 3 месяца). Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (с системными заболеваниями соединительной ткани, заболеваниями крови, онкологическими заболеваниями, с выраженной печеночной (класс В и С по Чайлд-Пью) или почечной (КК < 15 мл/мин) недостаточностью), а также пациенты, длительно принимающие препараты с доказанным нефротоксическим действием (в т. ч. НПВС).

Всего было включено 127 пациентов, которые вошли в первичный анализ. Однако в процессе наблюдения по разным причинам (самой частой стало отсутствие возможности регулярных посещений клиники) выбыло 17 пациентов. Таким образом, анализ в динамике проводился по 110 пациентам.

У всех больных при включении в исследование собирали подробный анамнез, проводили тщательный осмотр, стратификацию рисков инсульта и системных ТЭО, а также кровотечений по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и HAS-BLED, соответственно. Оценивали исходную фильтрационную функцию почек по

расчетным формулам для определения КК (по Кокрофту-Голту) и СКФ (по СКД-ЕРІ) с использованием уровня креатинина плазмы. Также полуколичественно (с помощью тест-полосок) определяли наличие/отсутствие протеинурии. Всем пациентам исходно регистрировали ЭКГ и проводили ЭхоКГ (для исключения клапанной этиологии ФП). Учитывали наличие сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ХСН, СД, ЦВБ) и анализировали получаемую пациентами терапию. При необходимости направляли на дополнительные лабораторные/инструментальные исследования (анализы крови на содержание железа, витамина В12, фолиевой кислоты, ТТГ, Т4 свободный, ЭГДС и др.), не являвшиеся обязательными для всех участников исследования. Повторные визиты, на которых оценивали динамику изменения почечных показателей и корректировали модифицируемые факторы риска проводились 1 раз в 3 месяца. Медиана наблюдения составила 288 дней.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИСЛЕДОВАНИЯ**

В зависимости от наличия или отсутствия ХБП, пациенты были распределены в две группы: ХБП (+) – с наличием ХБП, и ХБП (-) – группа сравнения с нормальной фильтрационной функцией почек. В группу ХБП (+) вошло 92 человека, в группу ХБП (-) – 35 пациентов. Основные исходные клинические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1. Пациенты с ХБП были достоверно старше по сравнению с пациентами с сохраненной функцией почек, что ожидаемо в связи с ростом распространенности ХБП среди пациентов старшего возраста. Из сопутствующей патологии в обеих группах лидировала АГ: 97,8% в группе ХБП (+) и 91,4% в группе ХБП (-).

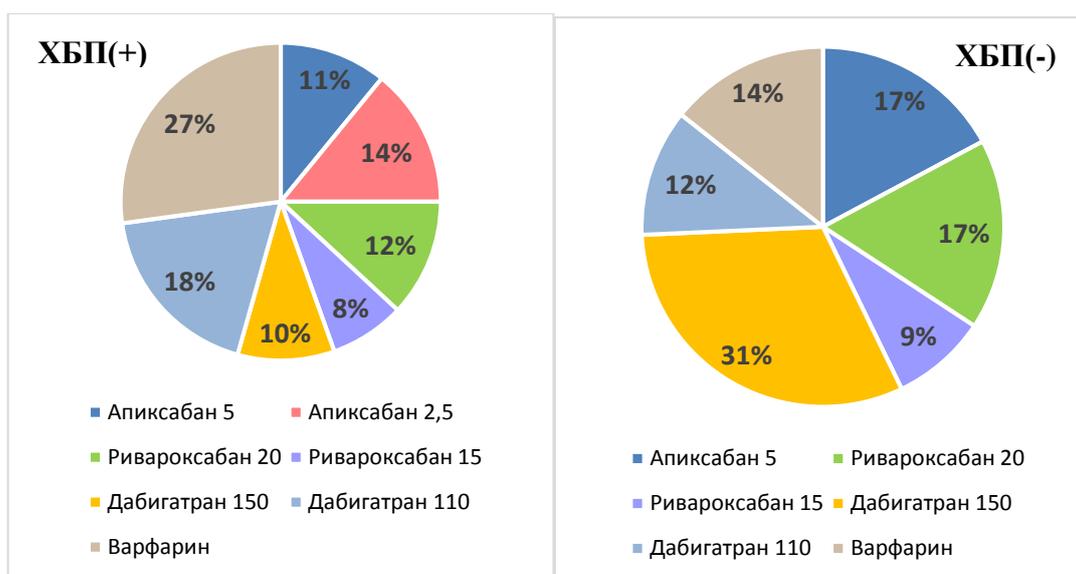
## Клинические характеристики пациентов групп ХБП (+) и ХБП (-)

Характеристики пациентов	ХБП (+) (n=92)	ХБП (-) (n=35)	Достоверность, р
Мужчины	36 (39,1%)	18 (51,4%)	0,21
Женщины	56 (60,9%)	17 (48,6%)	0,21
Средний возраст, годы	73,8±7,82	68,0±8,89	<b>&lt;0,001</b>
Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5±5,28	28,3±4,14	0,26
ОНМК/ТИА в анамнезе	19 (20,7%)	5 (14,3%)	0,57
ИМ в анамнезе	17 (18,5%)	5 (14,3%)	0,77
Сахарный диабет	27 (29,3%)	5 (14,3%)	0,13
Артериальная гипертензия	90 (97,8%)	32 (91,4%)	0,13
ХСН (ФВ≤40%)	9 (9,8%)	3 (8,6%)	1,00

*Примечание.* при  $p > 0,05$  различия не достоверны.

ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса.

В зависимости от принимаемого антикоагулянта пациенты в группах ХБП (+) и ХБП (-) распределились следующим образом (рис. 1):



**Рисунок 1. Распределение пациентов по препаратам и дозам в группах ХБП(+) и ХБП(-)**

В обеих группах самым часто назначаемым препаратом оказался дабигатран: в группе ХБП (+) его чаще назначали в сниженной дозе (110 мг 2 раза в день), в группе ХБП (-) – в полной (150 мг 2 раза в день). Ни один из пациентов из группы ХБП (-) не получал апиксабан в сниженной дозе (2,5 мг 2 раза в день).

Все включенные в исследование пациенты имели высокий риск тромботических событий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (4,0±1,55 балла) и умеренный риск геморрагических событий по шкале HAS-BLED (1,4±0,85 балла). В целом, пациенты с ХБП имели достоверно больший риск возникновения ишемического инсульта/ТИА и системных ТЭО (p<0,001), а также больший риск возникновения кровотечений (p<0,01) по сравнению с пациентами из группы ХБП (-).

Сравнительная оценка сопутствующей терапии по группам представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Сравнительная оценка сопутствующей терапии у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-)**

Сопутствующая терапия	ХБП (+) (n=92)	ХБП (-) (n=35)	p
иАПФ/БРА	74 (80,4%)	21 (60,0%)	<b>0,02</b>
Бета-блокаторы	67 (72,8%)	19 (54,3%)	<b>0,046</b>
Блокаторы кальциевых каналов	23 (25,0%)	12 (34,3%)	0,30
Диуретики	46 (50,0%)	17 (48,6%)	0,89
АМКР	27 (29,3%)	9 (25,7%)	0,85
Статины	57 (62,0%)	22 (62,9%)	0,93

Достоверные различия были получены в отношении иАПФ/БРА, обладающих доказанными нефропротективными свойствами, и β-адреноблокаторов. Обе группы препаратов чаще назначались пациентам с ХБП. По другим классам препаратов достоверных различий выявлено не было.

Пациенты с ХБП имели достоверно более высокие исходные показатели креатинина плазмы ( $p < 0,001$ ), достоверно более низкий исходный КК (по Кокрофту-Голту) ( $p < 0,001$ ) и исходную СКФ (по СКД-ЕП) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами без ХБП, что ожидаемо.

Среди пациентов с ХБП больше всего было больных с 3а стадией (табл. 3).

Таблица 3

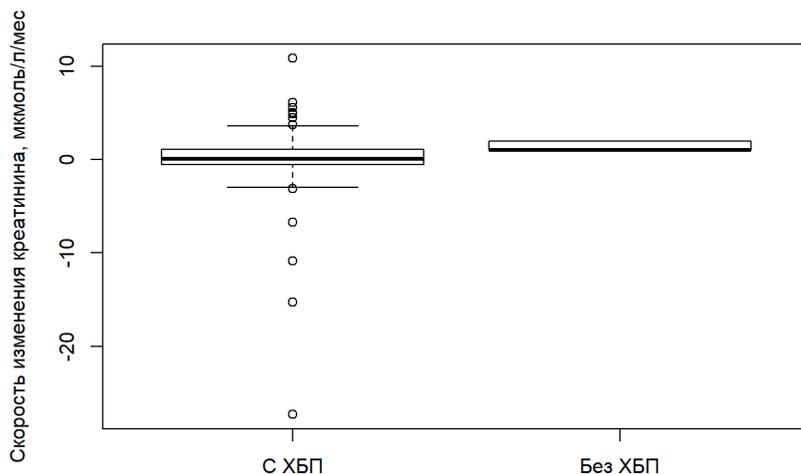
### Распределение пациентов с ФП и ХБП по стадиям

Стадии ХБП	СКФ по СКД-ЕП	Количество пациентов
C1	$>90$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$	5 (5,4%)
C2	60-89 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$	28 (30,4%)
C3а	45-59 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$	31 (33,7%)
C3б	30-44 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$	26 (28,3%)
C4	15-29 мл/мин/ $1,73\text{ м}^2$	2 (2,2%)

*Примечание.* ХБП – хроническая болезнь почек; C1 – C5 – стадии ХБП;

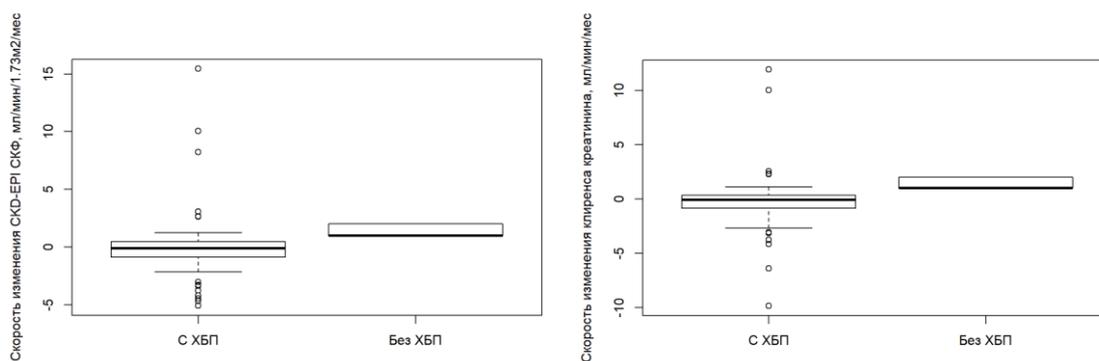
В связи с различным временем наблюдения за пациентами в ходе исследования мы вычислили среднюю скорость изменения показателей фильтрационной функции почек.

Так, при сравнении групп с ХБП и с нормальной фильтрационной функцией почек скорость изменения креатинина в среднем за месяц достоверно между группами не различалась (0,21 мкмоль/л/мес и -0,29 мкмоль/л/мес, соответственно,  $p=0,41$ ) (рис. 2).



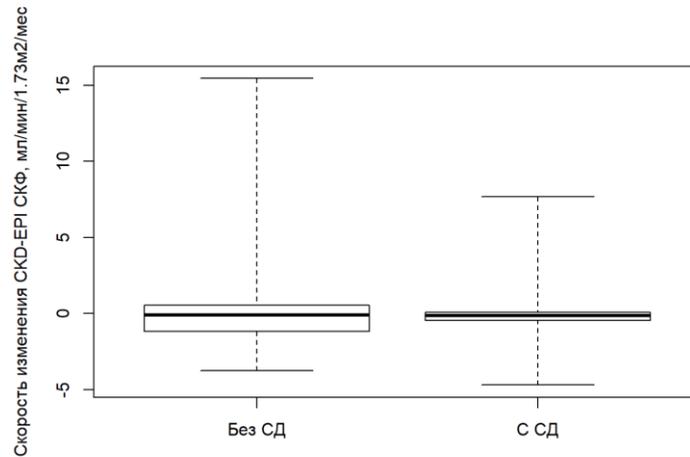
**Рисунок 2. Скорость изменения креатинина плазмы у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-) в среднем за месяц (в мкмоль/л/мес)**

Также достоверно не различались скорости изменения КК и СКФ в среднем за месяц (рис. 3).



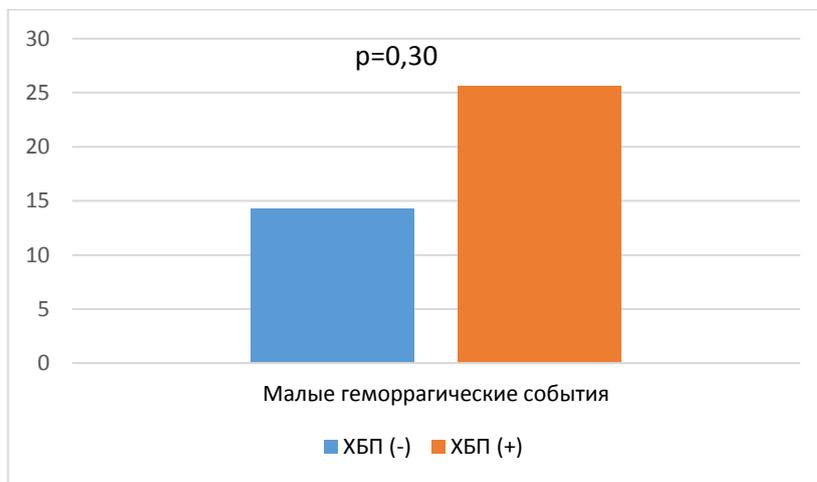
**Рисунок 3. Скорости изменения КК и СКФ в среднем за месяц у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-)**

Наличие сахарного диабета у пациентов с ФП в нашей работе также не оказывало достоверного влияния на скорость изменения СКФ (СКД-ЕП) в среднем за месяц (рис. 4).



**Рисунок 4. Скорость изменения СКФ (СКД-ЕРІ) у пациентов с ФП в зависимости от наличия сахарного диабета в среднем за месяц (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/мес)**

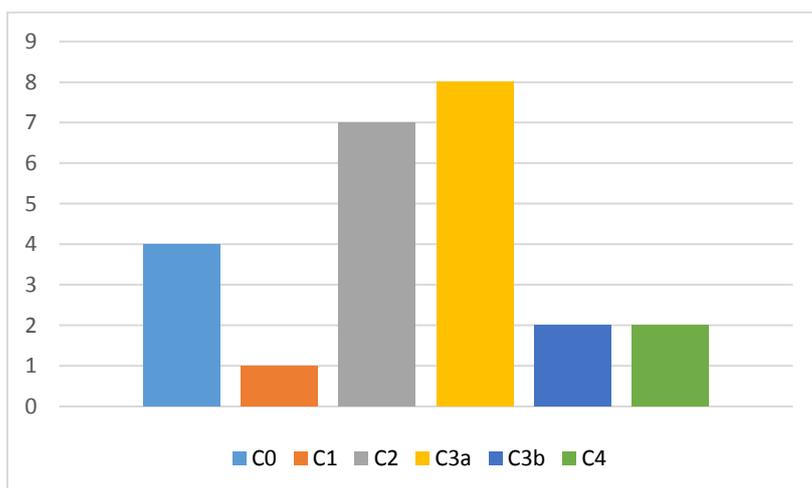
У пациентов с ФП и ХБП отмечалось больше малых геморрагических событий по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек, но данное различие не было статистически значимым ( $p=0,30$ ) (рис. 5).



**Рисунок 5. Количество малых геморрагических событий у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-) (в %)**

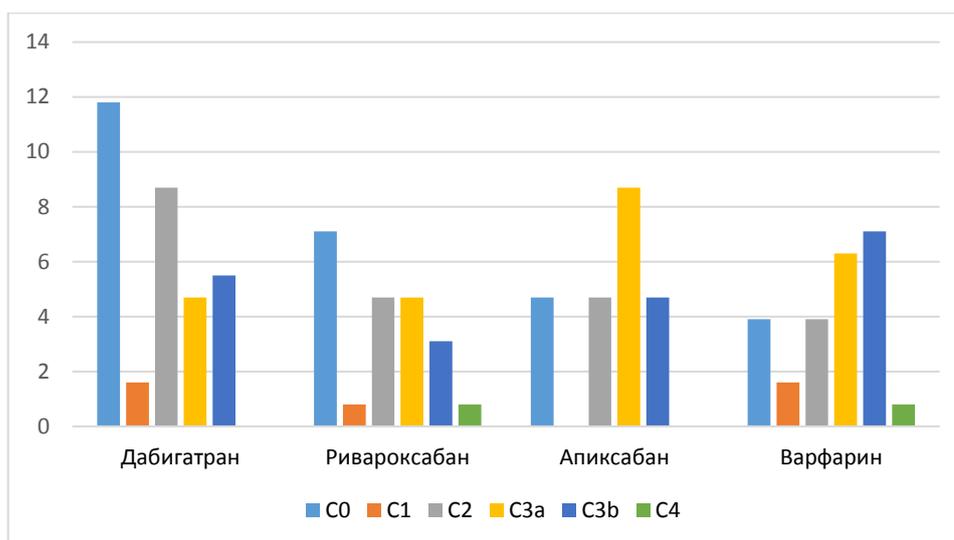
Распределение малых геморрагических событий у пациентов с нормальной фильтрационной способностью почек и с ХБП по стадиям представлено на рисунке 6.

Больше всего геморрагических событий было зафиксировано у пациентов с ФП и 3а стадией ХБП, но следует учитывать, что и количество пациентов с 3а стадией было наибольшим. Небольшое число кровотечений при 3б и 4 стадии ХБП, вероятно, может быть связано с тем, что более 80% данных пациентов принимали сниженные дозы ПОАК, а также с малой выборкой таких пациентов в исследовании.



**Рисунок 6. Число малых геморрагических событий у пациентов с ФП в зависимости от стадии ХБП на момент кровотечения (в абсолютных значениях)**

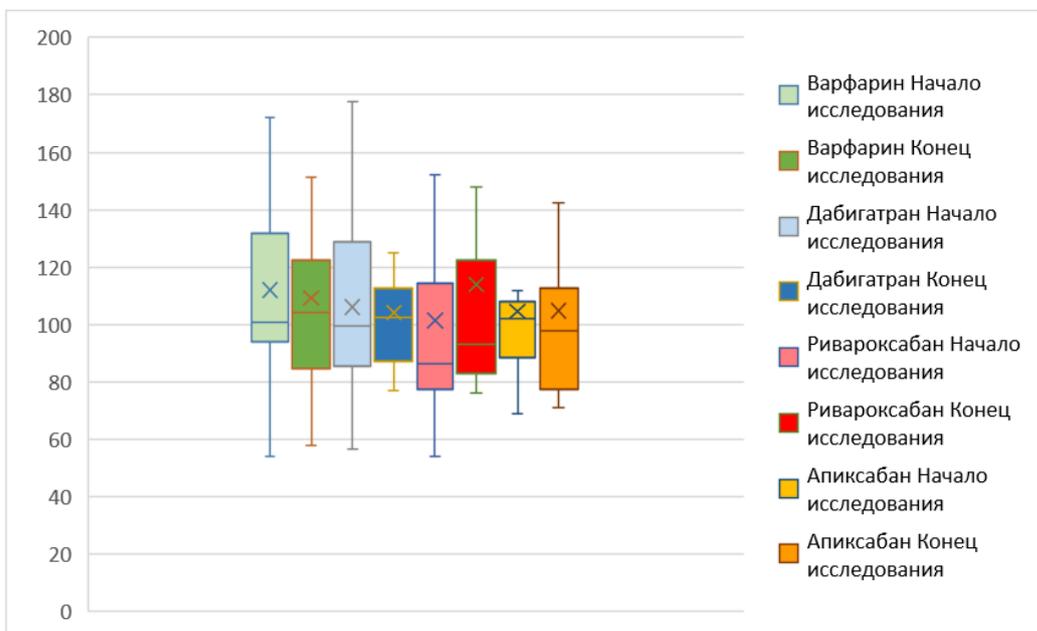
Пациентам без ХБП и с С1-С2 стадиями чаще назначали дабигатран и ривароксабан, тогда как пациенты с ХБП С3а-С3б чаще получали в качестве антикоагулянтной терапии апиксабан и варфарин (рис. 7).



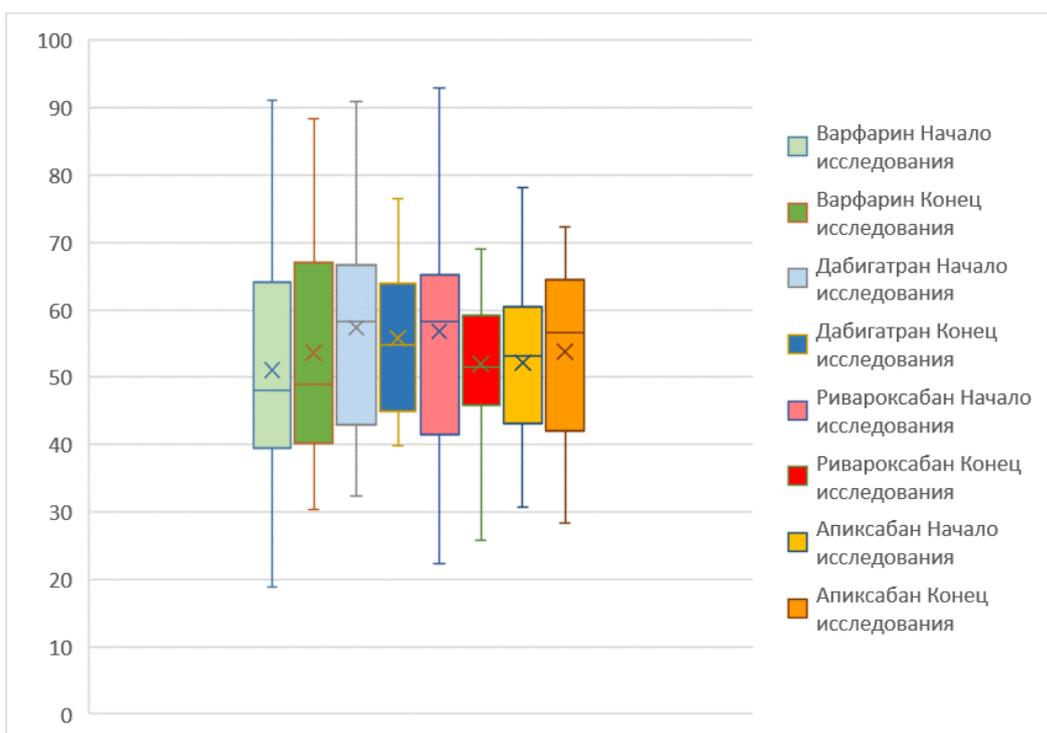
**Рисунок 7. Частота назначения пациентам с ФП антикоагулянтов в зависимости от стадии ХБП (в %)**

У пациентов с ФП и ХБП, получающих варфарин или отдельные ПОАК, скорости изменения креатинина плазмы, КК, СКФ в среднем за месяц достоверно не различались.

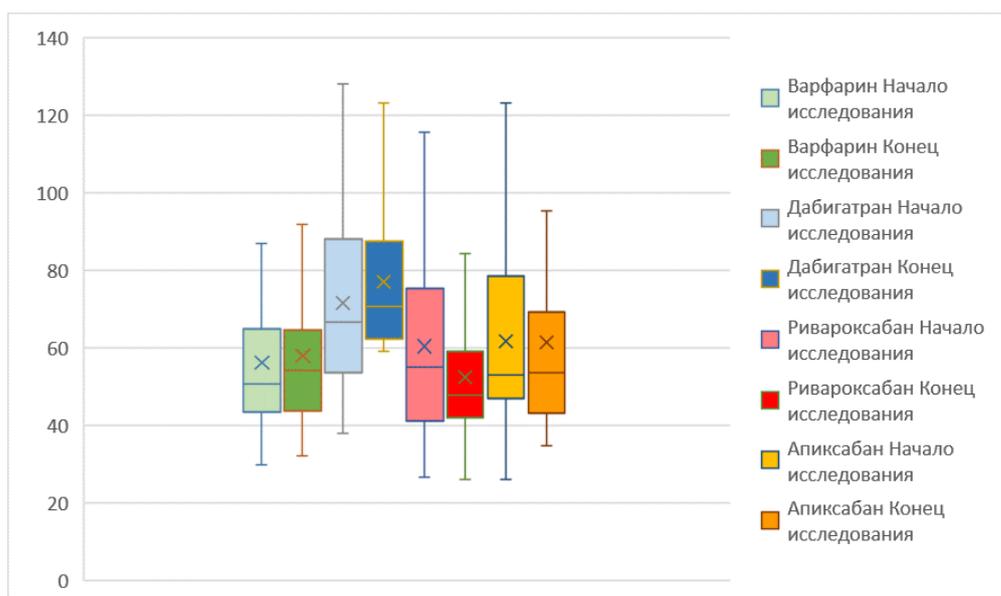
При анализе по начальным и конечным значениям основных показателей фильтрационной функции почек также не было выявлено достоверной динамики ни на одном из антикоагулянтов (рис. 8 – 10).



**Рисунок 8. Динамика уровня креатинина (мкмоль/л) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП**

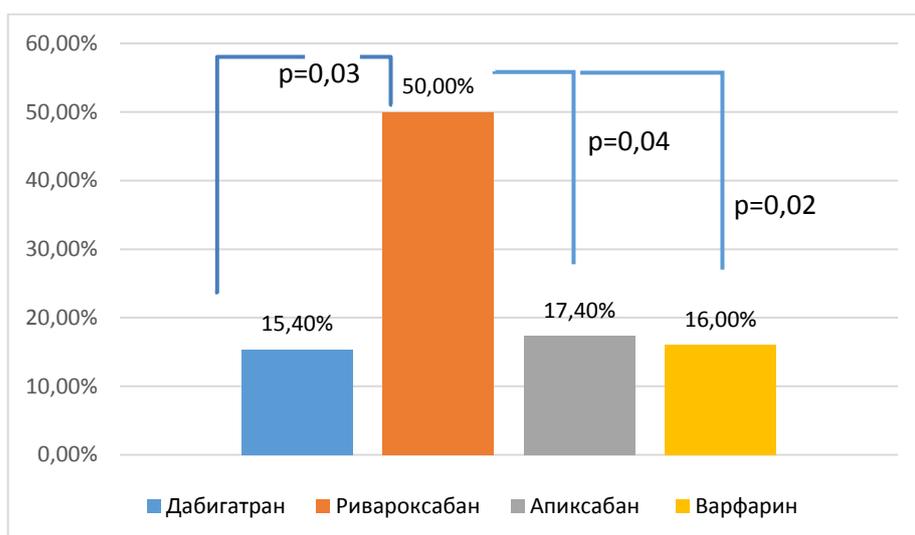


**Рисунок 9. Динамика СКФ по СКД-ЕПІ (мл/мин/1,73 м²) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП**



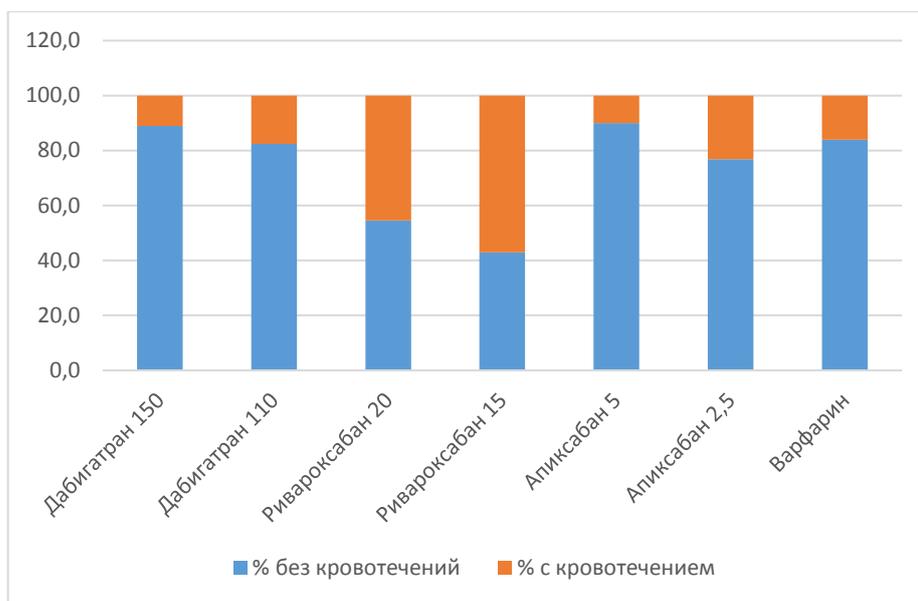
**Рисунок 10. Динамика КК по Кокрофту-Голту (мл/мин) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП**

При сравнении количества геморрагических событий у пациентов с ХБП по группам антикоагулянтов в группе ривароксабана отмечалось достоверно большее число малых геморрагических событий по сравнению со всеми остальными антикоагулянтами (дабигатраном,  $p=0,03$ ; апиксабаном,  $p=0,04$ ; варфарином,  $p=0,02$ ): из 18 человек с ФП и ХБП, принимавших ривароксабан, у 9 (50%) произошли малые кровотечения (рис. 11).



**Рисунок 11. Распределение пациентов с ФП и ХБП, имевших геморрагические события, в зависимости от принимаемого антикоагулянта (в % от количества пациентов с ХБП на каждом препарате)**

При этом большее количество малых кровотечений на ривароксабане не зависело от того, в какой дозе, полной или сниженной, его принимали (рис. 12).



**Рисунок 12. Частота кровотечений в зависимости от назначения полной или сниженной дозы оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП (в %)**

Несмотря на наличие в среднем 4 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и связанный с этим высокий риск инсультов и ТЭО, за весь период наблюдения за пациентами нами не было зарегистрировано ни одного ТЭО (ишемического инсульта/системной ТЭ) и ни одного большого кровотечения. Таким образом, мы продемонстрировали, что антикоагулянтная терапия у пациентов как без ХБП, так и с ХБП при регулярном наблюдении за пациентами может быть безопасной и эффективной. Данное утверждение в равной степени применимо как к варфарину, так и к более современным препаратам – представителям класса ПОАК.

Хотя все геморрагические события в нашем исследовании соответствовали критериям малых (по классификации ISTH), за исключением одного небольшого клинически значимого кровотечения из язвы желудка у пациентки, получавшей варфарин, их наличие может быть фактором риска развития больших кровотечений, особенно в когорте пациентов с ХБП, имеющих повышенные как тромботические, так и геморрагические риски.

Тем не менее, для более достоверных выводов об эффективности и безопасности отдельных ПОАК у пациентов с ФП и ХБП необходимо проведение крупных долгосрочных исследований.

## **ВЫВОДЫ**

1. Среди пациентов с ФП и сопутствующей ХБП преобладали пациенты с 3 стадией ХБП (64,1%).
2. Наличие ХБП или СД не приводило к достоверному ухудшению функционального состояния почек у пациентов с ФП, получающих адекватную медикаментозную терапию.
3. У пациентов с ФП и ХБП ни один из оральных антикоагулянтов (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не приводил к достоверному увеличению уровня креатинина либо к достоверному снижению клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ ( $p > 0,05$  для всех показателей) при условии проведения адекватной медикаментозной нефропротекции и АПФ/БРА и статинами (более чем у 60-70% пациентов).
4. Терапия прямыми оральными антикоагулянтами (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у пациентов с ФП и ХБП в течение в среднем 10 месяцев наблюдения продемонстрировала свою эффективность и безопасность: не было зафиксировано тромбоэмболических событий и больших кровотечений.
5. Малые геморрагические события у пациентов с ФП и ХБП достоверно чаще регистрировались на фоне приема ривароксабана (у 50% пациентов, вне зависимости от назначения полной или сниженной дозы) в сравнении с дабигатраном (15,4%;  $p = 0,03$ ), апиксабаном (17,4%;  $p = 0,04$ ) и варфарином (16,0%;  $p = 0,02$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Целесообразно проводить раннюю диагностику и осуществлять регулярное динамическое наблюдение за пациентами с начальными стадиями ХБП (С1 и С2)

и ФП, получающими терапию оральными антикоагулянтами, в связи с повышением риска развития малых геморрагических событий у данного пула пациентов на фоне антикоагулянтной терапии, по сравнению с пациентами без ХБП.

2. У пациентов с ФП и ХБП С1-С4 стадий для профилактики тромбоэмболических осложнений в клинической практике могут быть эффективно и безопасно использованы все представители прямых оральных антикоагулянтов, при строгом соблюдении инструкции и правильном выборе дозы препарата.

3. Терапию дабигатраном и апиксабаном у пациентов с ФП и ХБП можно рассматривать как приоритетную с точки зрения развития малых кровотечений.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Даабуль И.С.**, Соколова А.А., Напалков Д.А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2016. – № 12(5). – С. 595-602.

2. Соколова А.А., **Даабуль И.С.**, Царев И.Л., Напалков Д.А., Фомин В.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов со сниженной почечной функцией: первые результаты проспективного наблюдения // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г. – С. 70.

3. А.А. Соколова, **И.С. Даабуль**, И.Л. Царев, Д.А. Напалков, В.В. Фомин. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек диабетической и недиабетической этиологии // **Терапевтический архив.** – 2017. – № 88 (12). – С. 10-14. **4**

4. **Даабуль И.С.**, Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия у пациентки с пароксизмальной формой неклапанной фибрилляции предсердий на

фоне антикоагулянтной терапии апиксабаном // Сборник тезисов XIII Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018». – Санкт-Петербург, 15 – 17 февраля 2018 г. – С. 16.

5. **Даабуль И.С.**, Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.** – 2018. – №14(3). – С. 350-355.

6. **I. Daaboul**, M. Gabitova, A. Sokolova, D. Napalkov, V. Fomin. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and diabetic or non-diabetic chronic kidney disease // EuroPrevent 2018. – Ljubljana, Slovenia 19-21 April 2018, S19 (P119).

7. **I. Daaboul**, A. Sokolova, D. Napalkov. Efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: open prospective study // Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9<sup>th</sup> Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. – Saint Petersburg, Russia 4–6 October 2018.

8. **Даабуль И.С.**, Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Фомин В.В. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сопутствующей хронической болезни почек: результаты проспективного исследования // **Медицинский совет.** – 2019. – №5. – С. 38-43.

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

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

АВК – антагонисты витамина К

АГ – артериальная гипертензия

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВЧК – внутримозговое кровоизлияние

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
КК — клиренс креатинина  
НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
С1 – С5 – стадии ХБП  
СД – сахарный диабет  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
ТИА — транзиторная ишемическая атака  
ТЭО – тромбоэмболические осложнения  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП — хроническая болезнь почек  
ХБП (-) – группа пациентов с нормальной функцией почек  
ХБП (+) – группа пациентов с хронической болезнью почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь  
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия  
ЭКГ — электрокардиография  
ЭхоКГ — эхокардиография