

Чашкина М. И.<sup>1</sup>, Андреев Д. А.<sup>1</sup>, Козловская Н. Л.<sup>2,3</sup>, Салпагарова З. К.<sup>1</sup>, Суворов А. Ю.<sup>1</sup>, Сучкова С. А.<sup>1</sup>, Быкова А. А.<sup>1</sup>, Сыркин А. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

## ПОКАЗАТЕЛИ БЕЗОПАСНОСТИ РИВАРОКСАБАНА ПО СРАВНЕНИЮ С ВАРФАРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОЗДНИХ СТАДИЙ

<i>Цель</i>	Оценка параметров безопасности применения ривароксабана у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 4-й стадии или транзиторным устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> при наличии фибрилляции предсердий (ФП).
<i>Материал и методы</i>	Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование, включившее пациентов кардиологических отделений с 2017 по 2019 г. Из 10 224 госпитализированных больных 109 (3%) пациентов с ФП и ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу приема ривароксабана 15 мг/сут. (n=73) или варфарина (n=36). Первичная конечная точка: развитие больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC и ISTH. Средний период наблюдения – 18 месяцев.
<i>Результаты</i>	У пациентов, принимавших варфарин, достоверно чаще развивались малые кровотечения по шкалам BARC (n=26 (72,2%) против n=31 (42,4%), p<0,01) и ISTH (n=22 (61,1%) против n=27 (36,9%), p<0,01) и все клинически значимые (малые клинически значимые и большие) кровотечения по шкале ISTH [n=10 (27,7%) против n=8 (10,9%), p=0,03]. Число повторных госпитализаций составило 65 (43% пациентов) в группе ривароксабана, 27 (48% пациентов) в группе варфарина (p=0,57), из них 24 (36,9%) и 11 (40,7%) (в группах ривароксабана и варфарина соответственно) – по экстренным причинам (p=0,96). Выявлено значимое улучшение динамики уровня креатинина, СКФ (по СКД-ЕР1 и Кокрофту–Голту) в группе ривароксабана.
<i>Заключение</i>	Исследование предоставляет фактические данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.
<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; антикоагулянтная терапия; ривароксабан; варфарин
<i>Для цитирования</i>	Chashkina M. I., Andreev D. A., Kozlovskaya N. L., Salpagarova Z. K., Suvorov A. Yu., Suchkova S. A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М. И., Андреев Д. А., Козловская Н. Л., Салпагарова З. К., Суворов А. Ю., Сучкова С. А. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):94–100].
<i>Автор для переписки</i>	Чашкина Мария Игоревна. E-mail: vebmar@mail.ru

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) – широко распространенные осложнения ведущих сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. По мере ухудшения функции почек повышается риск развития ФП [1]. В то же время у пациентов с ФП значительно повышен риск развития терминальной стадии ХБП [2]. Сочетание ФП и ХБП, с одной стороны, приводит к повышенному риску тромбоэмболических осложнений, а с другой – является фактором риска кровотечений [3]. Пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) является стандартом профилактики тромбоэмболиче-

ских осложнений (ТЭО), и в первую очередь острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при ФП. При ФП и ХБП 1–3-й стадий прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) не уступают антагонистам витамина К по показателям эффективности и превосходят их по параметрам безопасности (некоторые представители этой группы) [4]. Пациенты с ХБП 4–5-й стадий не включались в исследования ППОАК при ФП, тем не менее на основании фармакокинетических исследований прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан одобрены для использования (с осторожностью) при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 15–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5]. Клинические данные по использованию ППОАК 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 алгоритма мониторинга функции почек у больных с впервые выявленным снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и «плавающей» СКФ, 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.

### Цель исследования

Оценка параметров безопасности применения ривароксабана у пациентов с ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при ФП.

### Материал и методы

#### Пациенты

В исследование включались больные, госпитализированные в кардиологические отделения пяти стационаров г. Москвы, ориентированных на оказание преимущественно экстренной медицинской помощи, в период с 2017 по 2019 г. в соответствии со следующими критериями: возраст старше 18 лет; любая форма ФП неклапанного происхождения, зарегистрированная документально; наличие показаний к АКТ; установленный ранее диагноз ХБП 4-й стадии или выявленное впервые при госпитализации транзитное снижение СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение всего стационарного периода (не менее 3-х последовательных измерений в течение госпитализации). Критериями невключения являлись инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в течение предшествующих 12 месяцев; ОНМК по ишемическому типу в течение месяца и ОНМК по геморрагическому типу независимо от срока давности; кровотечение в анамнезе, потребовавшее госпитализации; снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л, числа тромбоцитов ниже 100×10<sup>9</sup>/л; показания к приему антиагрегантной терапии; постоянный прием препаратов, повышающих риск кровотечений (например, нестероидные противовоспалительные препараты), а также ингибиторов СYP3A4; цирроз печени.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO. Помимо расчета СКФ по рекомендованной в настоящее время формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), мы также использовали формулу Кокрофта–Голта [6]. Расчет СКФ по двум формулам использован для того, чтобы корректно сравнить собственные результаты с результатами проводимых ранее исследований, поскольку для оценки функции почек во всех крупных рандомизированных контролируемых ис-

следованиях (РКИ), посвященных ППОАК, использовалась формула Кокрофта–Голта [7–10]. Показания к АКТ определяли согласно российским и европейским рекомендациям по ФП с использованием шкал оценки риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и риска кровотечений – HAS-BLED [11, 12]. Классификацию анемии проводили согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения [13]. Время нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона – TTR (англ. «Time in therapeutic range») оценивалось по методу Розендаала, для каждого пациента составлялась индивидуальная таблица учета МНО с автоматическим расчетом TTR. Целевым считалось TTR >70% [14]. Все пациенты, включенные в исследование, ранее либо не принимали оптимальную терапию ППОАК, либо в случае приема варфарина TTR был ниже 60%.

#### Дизайн исследования

Проспективное открытое рандомизированное исследование. Рандомизация осуществлялась с использованием программы MS Excel в соотношении 2:1 в группу ривароксабана 15 мг или варфарина. 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. Визиты назначались каждые 3 месяца или чаще при необходимости. Проводился контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений; согласно рекомендациям анализировался уровень гемоглобина и креатинина с расчетом СКФ. Для контроля МНО и экстренных консультаций допускались телефонные звонки и сообщения по электронной почте. Оценка МНО осуществлялась в сертифицированных лабораториях. Допускалось использование портативного коагулометра CoaguChek XS Plus и CoaguChek XS.

#### Конечная точка

Первичная комбинированная конечная точка включала частоту развития больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC и ISTH [15, 16].

#### Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью языка программирования R. Использованы стандартные методы описательной статистики: оценена нормальность распределения непрерывных переменных (тест Шапиро–Уилка), нормально распределенные данные представлены в виде среднего значения и модуля стандартного отклонения, ненормально распределенные – в виде медианы и 25/75 процентилей, для категориальных и порядковых переменных определены доли. Сравнительный анализ непрерывных числовых переменных проведен с помощью U-критерия

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристики пациентов		Группа ривароксабана (n=73)	Группа варфарина (n=36)	р
Возраст (лет)		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, n (%)		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, n (%)		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 <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (баллы)		4,6 (среднее)	4,7 (среднее)	0,58
HAS-BLED (баллы)		3,0 (среднее)	3,1 (среднее)	0,6

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Манна–Уитни, порядковых и категориальных – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, если он не мог быть применен в силу небольших значений – с помощью точного теста Фишера.

Для оценки динамики изменений уровня креатинина и СКФ 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 СКФ в каждой из групп.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

## Результаты

Проанализированы данные 10224 пациентов (истории болезни, анамнестическая медицинская документация), в 3517 случаях диагностирована неклапанная ФП. У 502 (15%) пациентов выявлена ХБП 4-й стадии или устойчивое снижение СКФ до 15–29 л/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение госпитализации. Из них 109 (3%) больных соответствовали критериям включения и были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу ривароксабана 15 мг (n=73) или варфарина (n=36).

Пациенты достоверно не различались по клинико-демографическим характеристикам, за исключением ишемического ОНМК в анамнезе – в группе варфарина его частота выше, однако риски ТЭО (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и кровотечения (шкала HAS-BLED) оказались сопоставимы (табл. 1).

Перечень групп препаратов, применяемых для лечения, и частота их использования представлены в таблице 2.

Средний период наблюдения составил 18 месяцев. Из 109 включенных пациентов 2 отказались от участия в исследовании, связь с 9 была потеряна, 8 больных начали прием другого ППОАК, 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=17) перешли на контроль МНО с помощью портативного коагулометра. В среднем для поддержания целевого TTR у одного больного за 18 месяцев потребовалось 57 измерений МНО.

Таблица 2. Перечень групп принимаемых препаратов

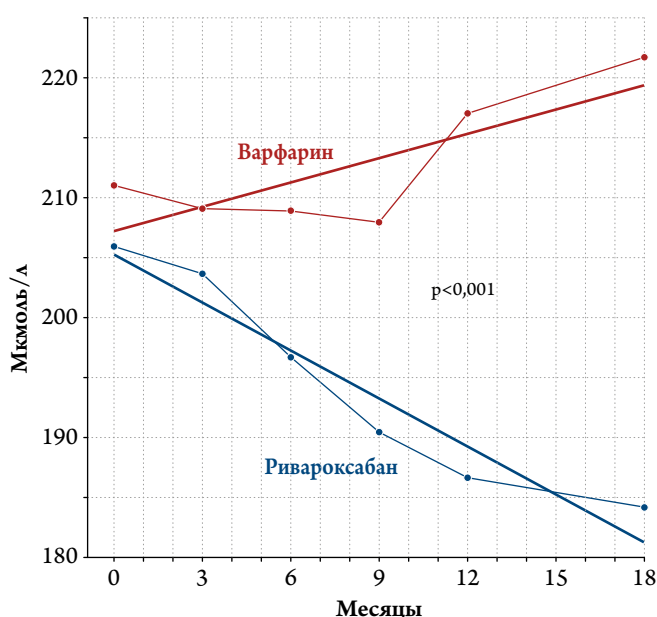
Фармакологическая группа	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	р
иАПФ/БРА II	30 (41)	15 (42)	0,67
Блокатор кальциевых каналов	51 (70)	25 (69)	1,00
Петлевой диуретик	30 (41)	19 (53)	0,34
Тиазидный диуретик	16 (22)	11 (31)	0,45
$\beta$ -адреноблокатор	57 (78)	33 (92)	0,13
Гипогликемический 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

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА II – блокатор рецепторов к ангиотензину II

Таблица 3. Кровотечения в группе приема ривароксабана (n=73) и варфарина (n=36)

Шкала кровотечения	Группа ривароксабана, абс. (%)	Группа варфарина, абс. (%)	p
<b>BARC</b>			
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 (16,6)	0,06
<b>ISTH</b>			
Малые	27 (36,9)	22 (61,1)	0,01
Малые клинически значимые	6 (8,2)	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

Рисунок 1. Динамика уровня креатинина



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 (табл. 3).

Достоверных различий в отношении частоты развития любого ОНМК, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и смертности от всех причин не получено (табл. 4).

Число повторных госпитализаций по всем причинам составило 65 (43% пациентов) в группе ривароксабана и 27 (48% пациентов) в группе варфарина ( $p=0,57$ ). Среди этих пациентов 24 (36,9%) и 11 (40,7%) (в группах ривароксабана и варфарина, соответственно) госпитализированы по экстренным причинам ( $p=0,96$ ).

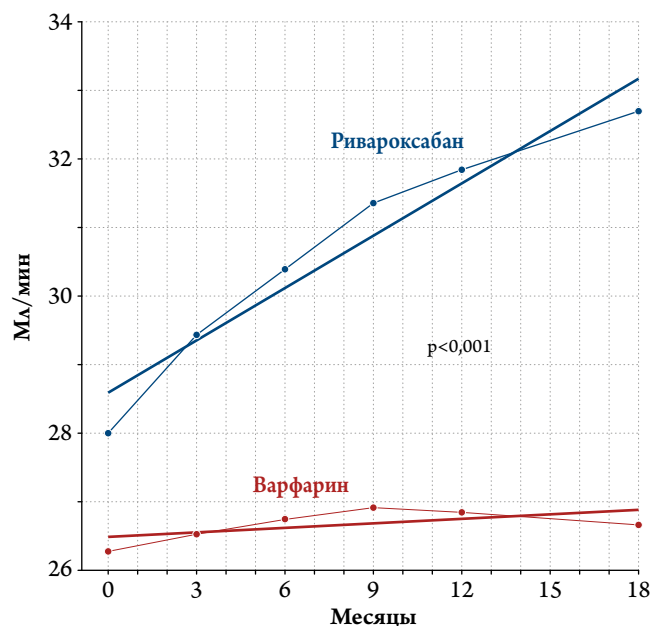
Для оценки динамики изменений уровня креатинина и СКФ построены смешанные линейные модели, где в качестве случайных эффектов выбраны индивидуальная дина-

Таблица 4. Частота развития ОНМК, инфаркта миокарда и смертность от всех причин

Событие	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

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Рисунок 2. Динамика клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта



мика показателей каждого пациента, в качестве фиксированных эффектов – время и прием варфарина или ривароксабана. Графическая интерпретация динамики и различий представлена на рисунках 1–3. Отмечается значимое улучшение динамики креатинина и СКФ (по формулам СКД-ЕРІ и Кокрофта–Голта) в группе ривароксабана при сравнении с группой варфарина (табл. 5, рис. 1–3): если у пациентов, получавших ривароксабан, наблюдалось увеличение СКФ и снижение уровня креатинина, то больные, принимавшие варфарин, напротив, демонстрировали обратную динамику показателей функции почек. При этом подоб-

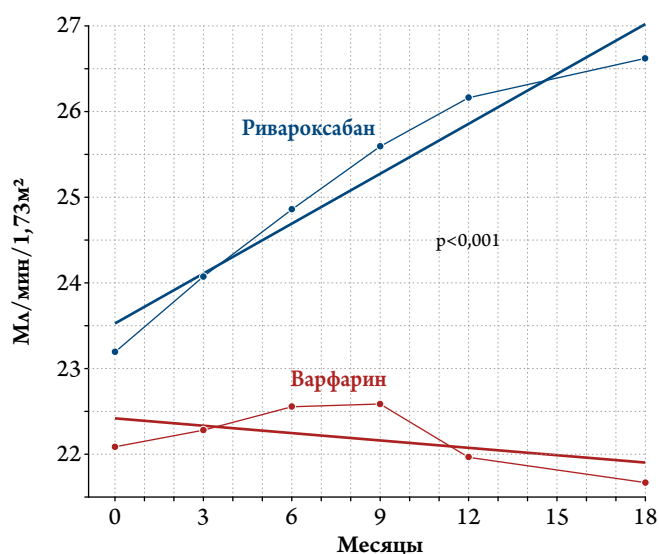
Таблица 5. Линейная модель динамики уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации

Показатели	Коэффициент взаимодействия, время × препарат	Значимость, p
Уровень креатинина	-1,3	менее 0,001
СКФ по СКД-ЕРІ	0,21	менее 0,001
СКФ по формуле Кокрофта–Голта	0,20	менее 0,001

СКФ- скорость клубочковой фильтрации



Рисунок 3. Динамика скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД–ЕРІ



ная динамика отчетливо проявилась только при применении формулы СКД-ЕРІ (рис. 3), тогда как при расчете клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта ее значения практически не изменились (рис. 2). Следует отметить, что в ходе исследования зарегистрирован переход из 4-й ст. ХБП в 3-ю ст. у 32 (43%) пациентов в группе ривароксабана и у 11 (34%) – в группе варфарина ( $p=0,26$ ).

Медианы креатинина, СКФ по СКД-ЕРІ и КК по Кокрофту–Голту представлены в таблицах 6–8.

Анализ уровня гемоглобина не выявил существенной динамики и достоверных различий между группами: медиана уровня 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 ( $p=0,7$ ).

## Обсуждение

Благоприятные показатели безопасности и эффективности ППОАК при ФП, в частности, ривароксабана, продемонстрированы в крупных клинических испытаниях [7–9]. ППОАК рекомендованы к использованию при ФП и ХБП по результатам ряда суб- и мета-анализов. Так, изучение клинических исходов 12 545 пациентов с ХБП (12 155 с ХБП 3-й ст., 390 – с 4-й ст.), которые участвовали в РКИ, показало сопоставимую с варфарином частоту ТЭО (ОР 0,81, 95% ДИ: 0,65–1,00) и больших кровотечений (ОР 0,79, 95% ДИ: 0,59–1,04) на фоне приема ППОАК [4]. ХБП поздних стадий со снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ниже 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для апиксабана) являлась критерием исключения во всех исследованиях. Прямые ингибиторы фактора Ха ривароксабан и апиксабан одобрены для использования при СКФ 15–30 мл/мин (с осторожностью) как препараты с низким

Таблица 6. Динамика уровня креатинина в зависимости от принимаемого антикоагулянта

Уровень креатинина, мкмоль/л	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	Р
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 7. Динамика скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД–ЕРІ в зависимости от принимаемого антикоагулянта

СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	Р
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

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 8. Динамика клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта в зависимости от принимаемого антикоагулянта

Клиренс креатинина, мл/мин	Ривароксабан (n=73)	Варфарин (n=36)	Р
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

почечным клиренсом. Прямой ингибитор тромбина дабигатран, который выводится почками до 80%, может быть назначен только при СКФ более 30 мл/мин.

Настоящая работа – одно из немногих рандомизированных проспективных исследований по сравнению ривароксабана и антагонистов витамина К у пациентов с ФП и СКФ 15–29 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>. Показано, что на фоне приема варфарина достоверно чаще развивались малые клинически незначимые кровотечения, в основном носовые и подкожные кровоизлияния, 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 отмечалась при анализе кровотечений по шкале BARC.

Полученные нами данные наиболее близки к результатам ретроспективного исследования Weig с соавт. [17], в котором сравнивались пациенты с ФП и ХБП 4-й (81,3%) и 5-й (18,7%) стадий. Из них 781 получал рива-

роксабан (469 (60,1%) 15 мг/сут., 115 (14,7%) 20 мг/сут. и 165 (21,1%) <15 мг/сут.) и 1536 – варфарин (среднее ТТР составило 38%), средний срок наблюдения 12 мес. ОР в группе ривароксабана по сравнению с варфарином 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. По результатам нашего исследования, частота развития ишемических событий в обеих группах также достоверно не различалась. 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.

Известно, что при ХБП поздних стадий достижение целевого ТТР >70% затруднено [18]. С целью повышения безопасности терапия варфарином была инициирована по новому 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 уровня креатинина требовал еще более тщательного мониторинга МНО (до 14 измерений в месяц), СКФ и коррекции терапии. Для уменьшения количества визитов в лабораторию 17 больных использовали индивидуальные портативные коагулометры, для пациентов и их родственников проводился инструктаж по использованию прибора. О каждом измерении МНО сообщалось врачу-исследователю, при необходимости проводилась коррекция дозы антикоагулянта. Видимое удобство измерения МНО в домашних условиях нивелировалось необходимостью более частого контроля МНО и дистанционного консультирования у врача. Только подобная тактика позволила достичь ТТР >70% у 94% больных. Описанный алгоритм разработан в исследовании, посвященном антикоагулянтной терапии в амбулаторной практике у больных с ФП, где удалось достичь ТТР >70% у всех пациентов, принимающих варфарин ( $n=234$ ) [19]. Следует отметить, что фатальное геморрагическое ОНМК развилось в группе варфарина у пациента с ТТР 83%.

Другим важным аспектом работы являлся анализ динамики уровня креатинина и СКФ в ходе АКТ. Для оценки динамики изменений СКФ (клиренса креатинина) 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 СКФ в группах ривароксабана и варфарина достоверно различалась: в группе ППОАК зафиксировано улучшение функции почек, прием варфарина не сопровождался значимыми изменениями, при этом расхождение кривых отмечалось

уже через 6 месяцев (табл. 5, рис. 1–3). Сравнение показателей СКФ, рассчитанных по обеим формулам, дает основание рекомендовать для оценки состояния функции почек у пациентов с ФП формулу СКД-ЕРІ, как более точно характеризующую клубочковую фильтрацию. Это наглядно демонстрируют рисунки 1–3. Не может не вызывать удивления тот факт, что при постепенном нарастании уровня креатинина (рис. 1) у пациентов, получающих варфарин, расчет по формуле Кокрофта–Голта демонстрирует стабильные показатели клиренса креатинина с тенденцией к увеличению (рис. 2), что противоречит реальной ситуации. Расчет по формуле СКД-ЕРІ устраняет это противоречие (рис. 3), демонстрируя тренд к уменьшению СКФ.

Обращает на себя внимание явление «плавающей» СКФ у ряда пациентов, что, естественно, отражает закономерное транзитное ухудшение функции почек при декомпенсации ХСН, о чем свидетельствуют колебания уровня креатинина в зависимости от выраженности ее 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 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 транзитным снижением СКФ после выписки из стационара анализ уровня креатинина проводился не реже 1 раза в 3 недели. В ряде случаев СКФ варьировала в довольно широких пределах, меняясь, ее значения могли соответствовать разным стадиям ХБП несколько раз в течение месяца, пока по мере наблюдения не достигали стабилизации, позволяющей четко определить стадию.

Переход из ст. 4 ХБП в ст. 3 по формуле СКД-ЕРІ недостоверно чаще наблюдался у пациентов, получающих ривароксабан – 43% против 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 отмечалось. В исследование не включались пациенты с анемией тяжелой степени; развитие кровотечений не приводило к нарастанию анемии.

Основным ограничением нашего исследования является прежде всего малая выборка пациентов ( $n=109$ ). Это связано с довольно жесткими критериями включения, а также относительно невысокой распространенностью пациентов с подобной сочетанной патологией в кардиологических отделениях. Проведенный post-hoc анализ

продемонстрировал низкую достигнутую статистическую мощность 62,3% и 35,5% для оценки первичной конечной точки по шкалам BARC и ISTH соответственно. Следующим ограничением является меньший срок наблюдения за рядом пациентов в связи с критериями исключения. Важно также отметить, что нередко установить длительность ХБП не представлялось возможным из-за отсутствия анамнестических данных об уровне креатинина, что могло повлиять на динамику этого показателя и СКФ.

## Заключение

В проведенном исследовании получены данные, свидетельствующие о благоприятном профиле безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП

и ХБП поздних стадий. Прием ривароксана сопровождался улучшением функции почек, что, возможно, свидетельствует о нефропротективном эффекте препарата. Для оценки функции почек у пациентов с ФП предпочтительным представляется использование формулы СКД-ЕРІ. Не выявлено достоверной динамики уровня гемоглобина в обеих группах. Тем не менее с учетом малой выборки пациентов для подтверждения полученных нами данных необходимы широкомасштабные исследования. Подтверждение этих данных может стать ключевым в выборе антикоагулянта у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий.

*Конфликт интересов не заявлен.*

**Статья поступила 12.08.2020**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(5):337–51. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19
- Leung KC-W, MacRae JM. Anticoagulation in CKD and ESRD. *Journal of Nephrology*. 2019;32(5):719–31. DOI: 10.1007/s40620-019-00592-4
- Hwang HS, Park M-W, Yoon HE, Chang YK, Yang CW, Kim SY et al. Clinical Significance of Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Nephrology*. 2014;40(4):345–52. DOI: 10.1159/000368422
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukushima S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;11(11):CD011373. DOI: 10.1002/14651858.CD011373.pub2
- Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(10):1503–19. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.06.018
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150. [Available at: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)]
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
- Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin Clinical Perspective: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CP382). 2016. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (МКБ-10: I48. KP382). Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf>]
- World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Available at: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. 2011.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;69(3):236–9. PMID: 8470047
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- 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. *American Heart Journal*. 2020;223:3–11. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.01.010
- Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(11):818–26. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309266
- Salpagarova Z.K., Andreev D.A., Sychev D.A., Bykova A.A., Syrkin S.A., Suchkova S.A. Anticoagulant therapy control in primary healthcare setting. *Sechenov Medical Journal*. 2016;2(24):8–12. [Russian: Салпагарова З.К., Андреев Д.А., Сычев Д.А., Быкова А.А., Сыркин С.А., Сучкова С.А. Опыт работы кабинета по контролю антикоагулянтной терапии в клинической практике. Сеченовский вестник. 2016;2(24):8–12]