

Шаталова Наталья Андреевна

**ФАКТОРЫ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ В СОЧЕТАНИИ С
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ РИВАРОКСАБАН**

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, доцент

Кочетков Алексей Иванович, кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Прокофьев Алексей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, начальник научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

Орлова Яна Артуровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный институт, университетская клиника ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В. Ломоносова» (МНОИ МГУ), ученый секретарь МНОИ МГУ

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"

Защита состоится «23» октября 2024 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.05 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является часто встречаемым нарушением ритма: ее распространенность среди взрослого населения составляет 2-4% (Benjamin E.J. et al, 2019). Одним из частых сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП является хроническая болезнь почек (ХБП), частота которой у них может достигать 50% (Hart R.G. et al, 2013). Течение ФП при наличии сопутствующей ХБП осложняется повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых и всех причин (Piccini J. et al, 2013; Arnson Y. et al, 2020). С другой стороны, у пациентов с ФП с сопутствующей ХБП растет и риск развития кровотечений (Arnson Y. et al, 2020;). Для профилактики возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО), развивающихся на фоне ФП, пациенты нуждаются в приеме антикоагулянтов, среди которых при неклапанном варианте аритмии все приоритеты отданы прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК), однако их применение ассоциировано с развитием кровотечений (Аракелян М.Г. и др, 2021). При этом у пациентов с ФП и ХБП при приеме антикоагулянтной терапии риски развития кровотечений возрастают в несколько раз - от 0,63 событий/100 пациенто-лет при ФП без ХБП до 1,85 события/100 пациенто-лет при ФП + ХБП 3 стадии (Goto S et al, 2019).

В настоящий момент продолжаются поиски новых факторов риска геморрагических осложнений, ассоциированных с применением антитромботической терапии у пациентов с ФП, в том числе и при наличии определенных сопутствующих заболеваний, включая ХБП. В единичных исследованиях было обнаружено, что уровень альбуминурии может рассматриваться в качестве потенциального маркера повышенного риска кровотечений, причем более значимого, чем скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (Osak G. et al, 2018). Особое внимание исследователей привлечено к более ранним маркерам клубочкового (нефрин) и канальцевого повреждения (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, *англ.* neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL; молекула почечного повреждения 1-ого типа, *англ.* kidney injury molecule-1, KIM-1; печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, *англ.* L-type fatty acid binding protein, L-FABP) (Uwaezuoke S.N. et al, 2017). Однако значимость этих маркеров как факторов риска кровотечений при сочетании ФП и ХБП требует уточнения.

К числу ПОАК, применяющихся у пациентов с ФП, относится ривароксабан (Клинические рекомендации Минздрава РФ по ФП, 2020), который элиминируется преимущественно в форме метаболитов, причем половина из них выводится почками (Аракелян М.Г. и др, 2021; Perzborn E. et al, 2010). Ривароксабан также служит субстратом

Р-гликопротеина и ABCG2 (англ. ATP-binding cassette subfamily G member 2, русск. АТФ-связанный кассетный транспортный белок 2 подсемейства G), а его основными путями биотрансформации являются окислительная деградация, катализируемая цитохромами печени CYP3A4/5 и CYP2J2, и гидролиз (Шнайдер Е.Н. и др., 2022). Можно предполагать, что носительство определенных аллелей/генотипов по полиморфным вариантам генов, которые кодируют вышеперечисленные белки, может влиять на концентрацию препарата в крови, и, соответственно, на риск развития геморрагических событий. На сегодняшний день имеются публикации, где одновременно оценивались наличие кровотечений, концентрация ривароксабана в сыворотке крови и носительство определенных генотипов по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2* (Wang Y. et al, 2021; Sennesael A. L. et al, 2018; Ing Lorenzini K. et al, 2016; Sychev D. et al, 2022; Wu T. et al, 2023), однако их результаты противоречивы. Также в доступной литературе имеются единичные исследования, где анализировалась возможная взаимосвязь между геморрагическими событиями на фоне приема ривароксабана и определенными генотипами по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, *ABCG2*, но концентрацию ривароксабана в крови пациентов не определяли (Yoon H.Y. et al, 2022; Campos-Staffico A.M. et al, 2022). Следует подчеркнуть, что в настоящее время в доступной литературе отсутствуют исследования о взаимосвязи фармакогенетики и фармакокинетики ривароксабана с кровотечениями у пациентов с ФП и ХБП.

Для повышения безопасности фармакотерапии необходим комплексный подход к оценке потенциальных факторов риска кровотечений, с учетом клинических особенностей течения ФП и ХБП, наличия сопутствующих заболеваний и состояний, уровней маркеров повреждения почек в моче, фармакогенетических и фармакокинетических параметров, что и определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Определение комплекса факторов, ассоциированных с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана, у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру сопутствующих заболеваний и назначенной фармакотерапии у госпитализированных пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.

2. Уточнить влияние клинических параметров, в том числе индекса коморбидности Чарлсон, параметров суточного мониторингирования артериального давления, когнитивного

и психического статуса, на возникновение геморрагических осложнений при приеме ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

4. Исследовать возможное влияние уровней альбуминурии и маркеров подоцитарного (нефрин) и тубулоинтерстициального (NGAL, KIM-1, L-FABP) повреждения почек в моче на возникновение кровотечений при приеме ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

5. Определить остаточную равновесную концентрацию ривароксабана и оценить ее возможную взаимосвязь с носительством различных аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

6. Изучить ассоциацию остаточной равновесной концентрации ривароксабана, носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* и метаболической активности ферментов группы CYP3A с наличием кровотечений на фоне приема ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации.

Научная новизна исследования

Изучена структура полиморбидности у пожилых пациентов с ФП и ХБП 3-4 стадий и установлено, что у пациентов с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана и СКФ 19-59 мл/мин/1,73 м² статистически значимо чаще встречаются стабильная стенокардия напряжения и ожирение.

У пожилых пациентов с ФП и ХБП 3-4 стадий детализированы нерациональные подходы к фармакотерапии. Обнаружена высокая частота полипрагмазии – ≥ 5 препаратов были назначены более чем 90% пациентов. Продemonстрировано, что в довольно большом проценте случаев пожилые пациенты с ФП не получали антикоагулянтную терапию. Установлено, что среди пациентов, получавших ПОАК, отсутствие снижения дозы данных препаратов в ситуациях, когда это необходимо по инструкции по медицинскому применению, имело место в 5,9% случаев.

Уточнена частота назначения препаратов с антихолинергической активностью пациентам с ФП с наличием / отсутствием сопутствующей ХБП со сниженной СКФ (59-19 мл/мин/1,73 м²) и продемонстрировано, что хотя бы один препарат с

антихолинергическим действием был назначен подавляющему большинству пациентов с ФП, независимо от наличия сопутствующей ХБП.

Проанализирована структура и частота геморрагических осложнений во взаимосвязи с когнитивным профилем у пациентов с ФП и СКФ 59-45 мл/мин/1,73м², получающих ривароксабан. Обнаружено, что примерно у 1/3 больных развиваются кровотечения, и в их структуре преобладают синяки, носовые кровотечения и кровотечения из мелких ран. Показано, что больные с наличием кровотечений имеют более высокий уровень когнитивного функционирования.

Впервые изучен уровень экскреции с мочой маркера подоцитарного (нефрин) и тубулоинтерстициального повреждения почек (NGAL, KIM-1, L-FABP) у пациентов с ФП и ХБП со сниженной СКФ (59-19 мл/мин/1,73 м²), получающих ривароксабан, и обнаружена взаимосвязь повышения уровней NGAL и KIM-1 в моче с возникновением кровотечений, а в отсутствии альбуминурии - ассоциированность с наличием кровотечений более высоких уровней нефрина, NGAL и KIM-1.

Выполнено фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*, а также изучена метаболическая активность *CYP3A* с учетом наличия кровотечений и остаточной равновесной концентрации ривароксабана в крови у пациентов с ФП и ХБП со сниженной СКФ (59-19 мл/мин/1,73 м²). Впервые установлено, что метаболическая активность *CYP3A* у пациентов с ФП и ХБП со сниженной СКФ (59-19 мл/мин/1,73 м²) с наличием кровотечений на фоне применения ривароксабана статистически значимо выше по сравнению с таковой у лиц без кровотечений. У обследованных пациентов не выявлено взаимосвязи между наличием кровотечений и остаточной равновесной концентрацией ривароксабана в крови, в том числе, скорректированной по его дозе, а также с носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2*.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в настоящей работе данные могут служить основой для будущих исследований, направленных на дальнейшее изучение возможных маркеров, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, а также актуализируют необходимость продолжения изучения фармакогенетических аспектов для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии с целью профилактики риска кровотечений.

У пациентов с ФП и сниженной СКФ на фоне ХБП на основании результатов проведенного исследования выделен комплекс клинико-лабораторных маркеров (наличие ожирения, лучший уровень когнитивного функционирования согласно его оценке по

краткой шкале психического статуса и тесту построения маршрута, более высокий уровень KIM-1, NGAL в моче, более высокий уровень нефрина в моче при нормоальбуминурии; более высокая метаболическая активность CYP3A у пациентов с феноменом феноконверсии), ассоциированный с развитием кровотечений при применении ривароксабана, что имеет важное значение для дифференцированного алгоритма ведения пациентов и контроля безопасности терапии в дополнение к рутинным показателям.

Впервые показана возможность использования уровня NGAL и KIM-1 в моче как предикторов геморрагических событий у пациентов с ФП и ХБП со сниженной СКФ (59-19 мл/мин/1,73 м²), получающих ривароксабан, а в условиях нормоальбуминурии, в дополнение к указанным маркерам, может учитываться экскреция нефрина с мочой.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП подтверждена важность оценки наличия в листе назначений прямого орального антикоагулянта и соответствия его применяемой дозы той, что рекомендована инструкцией по медицинскому применению препарата, а также необходимость комплексного анализа фармакотерапии с учетом антихолинергической активности ЛС. Подобные подходы могут позволить улучшить эффективность и безопасность терапии и тем самым благоприятно сказаться на прогнозе.

Установлено, что рутинное выполнение фармакогенетического тестирования пациентам, получающим ривароксабан, с ФП и ХБП со сниженной СКФ (59-19 мл/мин/1,73 м²) по полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A4* (rs35599367) *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293) для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии ривароксабаном в настоящее время не может быть рекомендовано.

Методология и методы исследования

В рамках диссертационной работы использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Диссертационная работа включала два этапа. На 1-ом этапе произведен анализ 339 историй болезней пациентов старше 65 лет с ФП ± ХБП С3 и С4 стадий, поступивших в кардиологическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы с 01.07.2018 по 30.06.2019 гг. (плановый канал госпитализации) с целью оценки структуры сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений (в том числе на наличие STOPP/START-критериев и препаратов с антихолинергической активностью (АХН)). Дизайн первого этапа исследования: ретроспективное, когортное.

Во 2-ой этап исследования было включено 133 пациента с ФП и ХБП С3/4, принимающих ривароксабан. Дизайн второго этапа исследования: открытое, проспективное, в параллельных группах. 2-ой этап состоял из 5 визитов. На 1 визите подписывалось информированное согласие, с помощью специальной анкеты

кровотечений проводился ретроспективный анализ кровотечений (на фоне всего периода приема ривароксабана, но не более 12 месяцев), проводился объективный осмотр пациентов, анализировались результаты лабораторных исследований, производились заборы мочи для определения уровня маркеров канальцевого и подоцитарного повреждения и фармакометаболического исследования и крови для проведения фармакокинетического и фармакогенетического исследований. Также проводили оценку коморбидности с расчетом индекса коморбидности Чарлсон, когнитивных функций, психического статуса, анализ листов назначений, выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Визиты 2,3,4 - дистанционные, с помощью телефонных звонков, каждые 4 недели, начиная с 1 визита (оценка наличия кровотечений, ТЭО). На визите 5 проводились клиническое обследование пациентов, анализ наличия кровотечений, данных медицинской документации за период наблюдения (16 недель). Методологической основой для исследования послужил комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов: анализ жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, оценка коморбидности (индекс коморбидности Чарлсон), оценка когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест последовательных соединений, тест вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), тест запоминания 10 слов, тест Струпа), психического статуса (шкала депрессии Гамильтона, шкала тревоги Бека), качества жизни пациентов (анкета качества жизни SF-36), анализ назначенной медикаментозной терапии; биохимический анализ крови (в том числе креатинин с расчетом СКФ), клинический анализ крови и мочи, соотношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи, определение маркеров повреждения почек в утренней порции мочи (нефрин, NGAL, KIM-1, L-FABP), фармакокинетическое исследование (определение остаточной равновесной концентрации ривароксабана), генотипирование по полиморфным маркерам генов (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией) - *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2*, фенотипирование изоферментной группы CYP3A.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, "Этическими принципами" проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2013 г. и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 12 от 20.10.2021

г.). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (протокол № 9 от 11.11.2021 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. У госпитализированных пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в структуре полиморбидности наиболее часто имеют место инфаркт(-ы) миокарда и инсульт(-ы) в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность III/IV функциональных классов по NYHA и анемия. При наличии кровотечений на фоне применения ривароксбана в структуре коморбидности статистически значимо чаще встречаются ожирение и стабильная стенокардия напряжения.

2. Антикоагулянтная терапия госпитализированных пациентов с фибрилляцией предсердий нуждается в оптимизации: не получали антикоагулянтную терапию 16% - 20% больных; в 4-8% случаев им был назначен варфарин, а среди пациентов, получавших прямые оральные антикоагулянты, отсутствие снижения их дозы в тех случаях, когда это было необходимо согласно инструкции по медицинскому применению, имело место в 5,9% случаев.

3. У пациентов с фибрилляцией предсердий и скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² на фоне сопутствующей хронической болезни почек, получающих ривароксбан, у 1/3 больных развиваются кровотечения, наиболее часто - синяки, носовые кровотечения и кровотечения из мелких ран.

4. При наличии кровотечений на фоне приема ривароксбана уровни KIM-1 и NGAL в моче выше по сравнению с таковыми у пациентов без кровотечений, а при нормоальбинурии - выше уровни нефрина, KIM-1 и NGAL.

5. Наличие кровотечений на фоне приема ривароксбана ассоциировано с более высокой метаболической активностью цитохромов группы P4503A.

6. При наличии кровотечений у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²) на фоне хронической болезни почек остаточная равновесная концентрация ривароксбана в крови и остаточная равновесная концентрация препарата, скорректированная по его дозе, сопоставимы с таковыми у пациентов без кровотечений. Наличие кровотечений на фоне лечения ривароксбаном у обследованных пациентов не было ассоциировано с носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A4* (rs35599367), *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293).

7. Остаточная равновесная концентрация риварксабана в крови и остаточная равновесная концентрация препарата, скорректированная по его дозе, зависят от носительства аллеля Т по полиморфному варианту rs1045642 гена *ABCB1* и от носительства аллеля Т по полиморфному варианту rs2032582 гена *ABCB1* у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² на фоне хронической болезни почек.

Степень достоверности полученных результатов

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (на первом этапе 339 историй болезней, на втором этапе 133 пациента), а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, адекватных поставленным цели и задачам: клинические методы обследования пациентов, оценка риска инсульта и ТЭО осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, оценка полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон; анализ когнитивного и психического статуса с помощью нескольких специальных шкал, оценка качества жизни пациентов с помощью опросника SF-36, оценка назначенной медикаментозной терапии с помощью STOPP/START критериев и Шкалы антихолинергической нагрузки (АХН); лабораторные исследования: определение уровня экскреции с мочой маркеров подоцитарного (нефрин, соотношение альбумин/креатинин мочи) и канальцевого (NGAL, KIM-1, L-FABP) повреждения, генотипирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*, *CYP2J2* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией, фенотипирование изоферментной группы CYP3A и определение остаточной концентрации ривароксабана в крови; инструментальные исследования: СМАД. Все методы исследования современны и адекватны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Продолжительность периода наблюдения в проспективной части второго этапа исследования составила 16 недель. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам статистических методов.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская

медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 16/02-2024 от 07 июня 2024 г.).

Результаты исследования доложены диссертантом лично в виде 7 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием и международных: конференция молодых ученых «Трансляционная медицина: возможное и реальное» 01.06.2022 г. (г. Москва, РФ); 11-я Всероссийская конференция с международным участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 21.10.2022 г. (г. Самара, РФ); Форум антитромботической терапии (Fact-bridge 2023) 07.09.2023 г. (г. Москва, РФ); Второй Всероссийский междисциплинарный конгресс с международным участием по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ: здоровье, образование, наука, технологии» 15.12.2023 г. (г. Москва, РФ); XII Межвузовская конференция молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященная памяти профессора И.И. Чукаевой 22.02.2023 г. (г. Москва, РФ), 22nd European Congress of Internal Medicine 09.03.2024 г. (г. Стамбул, Турция); II Российский конгресс с международным участием «Безопасность фармакотерапии 360 : Noli nocere!» (г. Москва, 21.05.2024).

Личный вклад автора в исследование

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов и в дальнейшем отбор их данных в исследование. Автор самостоятельно выполнял сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных исследований. Автор лично выполнял анализ когнитивного статуса пациентов, включенных в исследование, и СМАД. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных. Автором лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в

научных публикациях, лично доложены результаты исследования на научно-практических конференциях. Автор лично подготовил текст диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 8. - исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 10. - проведение фармакогенетических исследований; п. 16 - изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 18. - фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п. 20 - разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни: п. 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 4 - изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; п. 5 - совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов; п. 8 - совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику.

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования в рамках данных специальностей.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала с 01.09.2023 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 25.04.2024 г.) и кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси с 01.09.2023 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 25.04.2024 г.). Основные положения данного исследования внедрены в деятельность 5-го гериатрического, 7-го терапевтического отделений и в работу клинического фармаколога ГБУЗ «ГВВ № 2 ДЗМ» (Акт внедрения в

практику от 25.03.2024 г.) с 01 февраля 2023 года; терапевтического, кардиологического и нефрологического отделений ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 02.04.2024 г.) с 01 марта 2023 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации, из них в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – 7 статей, в журналах, включенных в международные базы данных SCOPUS/WoS, – 1 статья.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 270 страницах, включает 5 рисунков и 93 таблицы. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов (две главы) и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 10 приложений и библиографического списка использованной литературы, включающего 370 источников, в том числе 48 отечественных и 322 иностранных (42% работ опубликованы в течение последних 5 лет).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На 1 этапе исследования проанализировано 339 историй болезни пациентов с ФП, госпитализированных с июля 2018 г. по июнь 2019 г. в кардиологическое отделение госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ (г. Москва), из них 101 история болезней с ФП без ХБП (контрольная группа), 147 историй болезней с ФП и ХБП С3а и 91 – с ФП и ХБП С3б и 4. Проводился анализ структуры сопутствующих заболеваний и медикаментозной терапии, в том числе на предмет соответствия STOPP/START критериям и наличия препаратов с АХН. **Критерии включения в исследуемую группу на 1 этапе:** пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП и ХБП 3-5 стадий. **Критерии не включения в исследуемую группу на 1 этапе:** возраст <18 лет; беременность, лактация; отсутствие ФП; отсутствие ХБП 3-5 стадий. **Критерии включения в контрольную группу на 1 этапе:** пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП без ХБП, или с ФП 1 и 2 стадий в соответствии с определением KDIGO 2012 г. **Критерии не включения в контрольную группу на 1 этапе:** возраст <18 лет; беременность, лактация, отсутствие ФП; наличие ХБП 3-5 стадий. **Критерии исключения на 1 этапе исследования:** не применимо.

На 2 этапе исследования включено 133 пациента обоего пола в возрасте ≥ 18 лет с ФП в сочетании с ХБП 3/4 стадий, получающих терапию ривароксабаном в дозе 20 мг 1

раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина (КК) 49-15 мл/мин.

Критерии включения в исследуемую группу на 2 этапе исследования: пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие ривароксабан; наличие ХБП 3а/3б/4 стадий; наличие подписанного информированного согласия. **Критерии не включения в исследуемую группу на 2 этапе исследования:** возраст <18 лет; беременность, лактация; протезированный клапан или митральный стеноз средней/тяжелой степени в анамнезе; СКФ <15 мл/мин/1,73м² по СКД-EPI; КК по формуле Кокрофта-Голта <15 мл/мин; оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем; клинически значимое активное кровотечение на момент включения; состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев, постоянный прием антиагрегантных препаратов, обильное кровотечение любой локализации, состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией), внутричерепное кровотечение в анамнезе, пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, анемия (Hb ≤ 100 г/л) или тромбоцитопения (тромбоциты $\leq 90 \times 10^9$ /л) любой этиологии, пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга); наличие сопутствующей патологии: системные заболевания соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.), заболеваниями крови, влияющими на гемостаз, онкологические заболевания (анамнестические данные), выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжелые психические расстройства, длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, цитостатики и др.); отказ дать информированное согласие; ожидаемая низкая приверженность лечению; ожидаемая продолжительность жизни менее 2-х лет. **Критерии исключения из исследования (2 этап):** отказ от участия в исследовании, беременность, несоблюдение графика визитов для проведения контрольных обследований, отмена антикоагулянтной терапии, замена ривароксабана на другой антикоагулянт.

Клиническая характеристика больных (2 этап). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1ая - пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3а (n=70), 2ая – пациенты с ФП с ХБП С3б (n=55) и ХБП С4 (n=8). Пациенты в группах 1 и 2 были сопоставимы по полу,

возрасту, индексу массы тела, медиане итогового количества баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 ФП+ХБП С3а (n=70)	Группа 2 ФП+ХБП С3б/4 (n=63)	P
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	82 [74;85]	82 [74;88]	0,75
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	50 (71,8%)/20 (28,2%)	45 (71%)/18 (29%)	0,91
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	34 (48%)	36 (57%)	0,09
Постоянная форма ФП, абс. (%)	31 (44%)	19 (30%)	0,08
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	5 (7%)	8(13%)	0,16
Балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, Ме [Q1; Q3]	5 [4;5]	5 [4;6]	0,39
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	66 (94%)	58 (93%)	0,82
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	2 [2;3]	2 [2;3]	0,58
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	12 (5,8%)	13 (21%)	0,71
Индекс массы тела, кг/м ² Ме [Q1; Q3]	32 [28;34]	28,6 [26;33,7]	0,11
САД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	125 [117,7;132,7]	130 [120;140]	0,13
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [70,5;81,7]	80 [70;80]	0,41
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1; Q3]	73 [65,2;82]	73 [65;79,5]	0,80
Доза ривароксабана: 15/20 мг/сут, абс. (%)	40 (56%)/30 (63%)	39 (62%)/24 (38%)	0,80

Примечания. [#] - балл по CHA₂DS₂-VASc ≥3 для женщин и ≥2 - для мужчин; ДАД - диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП - хроническая болезнь почек, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Дизайн исследования

Дизайн первого этапа исследования - ретроспективное, когортное. проанализировано 339 историй болезни пациентов с ФП, госпитализированных с июль П2018 г. по июнь 2019 г. в кардиологическое отделение госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ (г. Москва), из них 101 историй болезней с ФП без ХБП (контрольная группа), и 238 историй болезней с ФП и ХБП 3 и 4 стадий. **Дизайн 2 этапа исследования** - проспективное, открытое, в параллельных группах. На втором этапе в исследование были включены пациенты с ФП в сочетании с ХБП 3а, 3б и 4 стадиями. Исследование состояло из 5 визитов, из них - 3 телефонные визиты (визиты 2, 3, 4). На 1 визите подписывалось информированное согласие, выполнялись комплексное клиническое обследование, ретроспективный анализ геморрагических осложнений путем опроса (с помощью специальной анкеты), анализ сопутствующих заболеваний, текущей медикаментозной терапии, анализ данных лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), производился забор мочи (для определения уровня маркеров повреждения клубочкового и канальцевого аппарата почек), выполнялся анализ когнитивного статуса (МоСА, КШОПС, тест последовательных соединений, тест вербальных ассоциаций, тест запоминания 10 слов, тест Струпа) и психического статуса (шкала Гамильтона, шкала тревоги Бека), оценка качества жизни пациентов (опросник SF-36), оценка полиморбидности (индекс коморбидности Чарлсон); СМАД. Из общей группы

пациентов (n=133) 123-м пациентам также был произведен забор крови для фармакогенетического анализа на полиморфные варианты rs20352582, rs1128503, rs1045642 гена *ABCB1*, rs35599367 гена *CYP3A4*22*, rs776746 гена *C3A5*3*, rs890293 гена *CYP2J2*, и фармакокинетического анализа остаточной равновесной концентрации ривароксабана, а также сбор мочи для оценки активности изоферментной группы *CYP3A*. На 5 визите проводилось повторное клиническое обследование и сбор информации о кровотечениях и ТЭО. Визиты 2, 3, 4, 5 проводились через 4, 8, 12 и 16 недель соответственно после 1 визита. Собиралась информация о кровотечениях с помощью специального опросника, а также проводился опрос о возникновении ТЭО, подтвержденных заключением исследований (предоставлялись пациентами).

Лабораторные и инструментальные методы исследования. Всем пациентам на 1 визите проводили анализ имеющихся результатов общего анализа(-ов) крови, общего анализа(-ов) мочи и биохимического анализа(-ов) крови. На основании уровня креатинина в крови рассчитывалась СКФ по формуле CKD-EPI. Уровень нефрина определялся с использованием коммерческого набора фирмы Cloud-Clone Corp. (Китай), уровень NGAL, определялся с использованием коммерческого набора фирмы R&D (США), уровень KIM-1 определялся с использованием коммерческого набора фирмы R&D (США). Для фармакокинетического тестирования производился забор 4 мл крови в вакуумные пробирки с литий-гепарином Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл, через 13–15 часов после последнего приема ривароксабана. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определялась остаточная равновесная концентрация ривароксабана. Используя ДНК- амплификатор CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов "SNP-Скрин" проводился анализ полиморфизмов rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5*, rs35599367 гена *CYP3A4*, rs890293 *CYP2J2*. Активность изоферментной группы *CYP3A* оценивали по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче пациентов. Низкое соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол соответствует низкой активности *CYP3A*, а высокое соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол соответствует высокой активности *CYP3A*. СМАД выполняли в течение 24 ч в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертонии (2018 г.) и российским рекомендациям по АГ (2020 г.); мониторы - OSCAR 2 (SunTech Medical, Inc., США), Schiller BR-102 plus (Schiller, Швейцария).

Методы статистической обработки

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью

критерия Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (SD), при отклонении распределения от нормального - медиану и 25-ый и 75-ый процентилей. При нормальном распределении количественных переменных достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае применяли критерий Манна-Уитни. Различия качественных признаков анализировали с помощью таблиц сопряженности, критерия χ^2 . Линейную зависимость между непрерывными показателями анализировали посредством линейного регрессионного анализа. Риск кровотечений в зависимости от исследуемых показателей оценивали методом логистической регрессии: определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1-й этап исследования. Среди проанализированных на 1 этапе исследований историй болезни выявлены следующие статистически значимые отличия по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний: у госпитализированных пациентов с ФП и ХБП 3б и 4 стадий (1-ая группа) по сравнению с пациентами с ФП и ХБП 3а стадии и по сравнению с пациентами с ФП без ХБП статистически значимо чаще имели место инфаркт(-ы) миокарда в анамнезе (в 47%, 32% и 36% случаев соответственно, $p=0,018$ между 1 и 2 группами и $p=0,048$ между 2 и контрольной группами), инсульт в анамнезе (в 38%, 22% и 13% случаев соответственно, $p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно), тяжелая ХСН (III/IV ФК по NYHA) (в 27%, 11% и в 12% случаев соответственно, $p=0,001$ и $p=0,006$ соответственно), анемия (в 38%, 20% и в 24% случаев соответственно, $p=0,001$ и $p=0,028$ соответственно).

Медиана индекса коморбидности Чарлсон была статистически значимо больше у пациентов с ФП и ХБП 3б и 4 стадий (7 [6;8] баллов) по сравнению с пациентами с ФП и ХБП 3а стадии (6 [6;8] баллов) и пациентами с ФП без ХБП (6 [5;8] баллов), $p<0,001$ во всех случаях. Медиана индекса коморбидности Чарлсон статистически значимо не различалась у пациентов с ФП и ХБП 3а стадии и у пациентов с ФП без ХБП. Количество пациентов, имеющих в листах назначений ≥ 10 препаратов, достигало 15 (15%), 19 (13%), 16 (17,6%) в контрольной, 1-ой и 2-ой группах соответственно, статистической разницы между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Среди пациентов, включенных в исследование на 1 этапе, не получали антикоагулянтную терапию 16% больных с ФП без сопутствующей ХБП, 21% пациентов с ФП с сопутствующей ХБП 3а стадии и 20% больных с сопутствующей ХБП 3а и 4 стадий

(все различия между группами статистически незначимы, $p > 0,05$). Из тех, кому антикоагулянтная терапия была назначена, в подавляющем большинстве случаев пациенты получали ПОАК (в 78%, 71% и 76% случаев, соответственно, пациенты с ФП без ХБП, пациенты с ФП и ХБП С3а, пациенты с ФП и ХБП С3б и С4), чаще всего - ривароксабан (59%, 59%, 63% случаев соответственно). Варфарин был назначен пациентам в единичных случаях (6%, 8%, 4% случаев, соответственно); все вышеперечисленные различия между группами были статистически незначимы ($p > 0,05$). В целом отсутствие снижения дозы всех ПОАК во всех трех группах в тех случаях, когда это было необходимо согласно инструкции по медицинскому применению зафиксировано у 15 из 253 пациентов, получавших ПОАК, - 5,9%.

При анализе медикаментозной терапии количество пациентов, которые имели START-критерии, составило 92% в 1 группе, 97% - во 2 группе, 92% - в контрольной. Количество пациентов, имеющих STOPP-критерии, составило 66 человек (45%), 44 (48%) и 37 (37%) в 1, 2 и контрольных группах соответственно (различия между группами во всех случаях статистически не значимы). Хотя бы один препарат с АХН был назначен в 44% случаев в 1 (с наличием ХБП 3а стадии), в 29% случаев во 2 группе (с наличием ХБП 3б и 4 стадий) и в 37% случаев в контрольной группе (без ХБП); статистически значимые различия констатированы между 1 и 2 группами ($p = 0,021$).

2-й этап исследования. При ретроспективном анализе кровотечения в анамнезе были констатированы у 46 пациентов (34,6%). Самым видом кровотечения являлись синяки (28 пациентов, 21,1%), носовые кровотечения (11 пациентов, 8,3%), на третьем - кровотечения из мелких ран (6 пациентов, 4,5%). По результатам проспективного наблюдения выявлено 54 пациента (40,9%), у которых за период наблюдения (16 недель) были кровотечения. Наиболее часто встречающимися типами кровотечений являлись синяки (38 пациентов, 28,8%), кровотечения из мелких ран (18 пациентов, 13,6%), и носовые кровотечения (13 пациентов, 9,8%). Статистически значимых различий между группами не обнаружено как при ретро-, так и при проспективном анализе.

В группе пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в структуре сопутствующих заболеваний статистически значимо чаще встречались ИБС: стенокардия 1-3 ФК (89,1% против 72,4% $p = 0,026$), ожирение I-III степени (91,3% против 60,9%, $p < 0,001$). При проспективном анализе у пациентов с кровотечениями также статистически значимо чаще встречалось ожирение I-III степени (68,5% и 47,4% случаев, $p = 0,016$).

При оценке когнитивных функций пациенты с кровотечениями в анамнезе по сравнению с больными без таковых статистически значимо лучше выполняли тест последовательных соединений часть А (88 [68;134] и 121 [96;182] сек соответственно, $p=0,021$) и КШОПС (28 [26;29] и 27 [24;28] баллов соответственно, $p=0,014$).

При оценке уровня в моче ранних маркеров канальцевого (NGAL, KIM-1 и L-FABP) и подоцитарного (нефрин) повреждения почек у пациентов с кровотечениями в анамнезе обнаружены статистически значимо более высокие уровни NGAL по сравнению со здоровыми добровольцами (контрольная группа) и пациентами без кровотечений в анамнезе (5,5 [3,81;23,83], 2,60 [1,9;4,3] и 4,19 [2,22;15,53] и нг/мл соответственно, $p<0,001$ и $p=0,039$ и соответственно). Уровень KIM-1 в моче также был статистически значимо выше у пациентов с кровотечениями в анамнезе (0,68 [0,27;1,10] нг/мл) по сравнению с пациентами без кровотечений (0,38 [0,13;0,66], $p=0,019$) и здоровыми добровольцами (0,21 [0,10;0,69] нг/мл, $p=0,003$). Аналогичные результаты получены при проспективном наблюдении: уровень NGAL и KIM-1 был статистически значимо выше у пациентов с наличием кровотечений, по сравнению с пациентами без кровотечений (медиана NGAL составила 5,5 [3,81;23,83] и 4,19 [2,22;15,53] нг/мл соответственно, $p=0,039$; медиана KIM-1 - 0,68 [0,27;1,10] и 0,38 [0,13;0,66] нг/мл, соответственно, $p=0,019$).

Хотя статистически значимых различий в уровне нефрина в моче между группами выявлено не было, однако обращает на себя внимание тот факт, что уровень нефрина в моче был выше в группе больных с кровотечениями в анамнезе (0,86 [0,32;1,33] нг/мл) по сравнению с группой пациентов без кровотечений (0,62 [0,30;1,01] нг/мл), $p=0,16$ между группами. Схожие тенденции прослеживаются при проспективном анализе.

При сравнительном анализе маркеров подоцитарного и канальцевого повреждения у пациентов с номоальбуминемией установлено, что уровни нефрина, NGAL, KIM-1 были статистически значимо выше у больных с кровотечением в анамнезе (медиана 0,93 [0,50;1,43], 0,7 [0,22;1,28] и 5,4 [3,8;15,8] нг/мл соответственно) по сравнению с таковыми у пациентов без кровотечений в анамнезе (медиана 0,68 [0,31;1,02], 0,36 [0,13;0,75] и 3,8 [1,5;11,59] нг/мл соответственно; $p=0,036$, $p=0,026$ и $p=0,048$ соответственно). Схожая тенденция прослеживалась в проспективном наблюдении.

При анализе метаболической активности фермента СYP3A установлено, что у пациентов с кровотечениями она была статистически значимо более высокой, чем у пациентов таковых (соотношение 6-β-гидрокортизол / кортизол, нг/мл: 0,9 [0,6;1,6] против 0,7 [0,5;1,6], $p=0,043$). При проспективном исследовании получены аналогичные результаты (отношение 6-β-гидрокортизол / кортизол в группе с наличием кровотечений - 0,8 [0,6;1,6] нг/мл, в группе без таковых - 0,7 [0,5;1,6] нг/мл, $p=0,046$).

При оценке фармакокинетических параметров не было выявлено статистически значимых связей между остаточной концентрацией ривароксабана ($C_{\min,ss}$), остаточной концентрацией ривароксабана с коррекцией на дозу ($C_{\min,ss}/D$) и наличием кровотечений в анамнезе, как при ретро-, так и при проспективном анализе ($p>0,05$).

По результатам анализа полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* не обнаружено статистически значимых ассоциаций между носительством определенных генотипов полиморфных вариантов генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A4* (rs35599367) *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293) и наличием кровотечений как в ретро-, так и в проспективной части исследования ($p>0,05$).

При оценке $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана в зависимости от носительства генотипов полиморфных вариантов генов *ABCB1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2J2* обнаружено, что у носителей генотипа *TT* по полиморфному варианту rs1045642 гена *ABCB1* был более высокий уровень $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана в крови по сравнению с носителями генотипа *CT* ($C_{\min,ss}$ ривароксабана у носителей у носителей генотипа *TT* - 60,5 [36,7;173] нг/мл, генотипа *CT* - 54,8 [23,1;97,3] нг/мл, $p=0,016$; $C_{\min,ss}/D$ у носителей генотипов *TT* и *CT* - 4,1 [2,3;8,1] и 2,2 [1,1;4,9] нг/мл/мг соответственно, $p=0,006$). Кроме того, $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана была статистически значимо выше у носителей *C* аллеля (генотипы *CT* и *CC*), чем у гомозигот по *T* аллелю (генотип *TT*): $C_{\min,ss}$ - 60,5 [36,7;173] и 45,8 [20,9;82,3] нг/мл соответственно, $p=0,029$; $C_{\min,ss}/D$ - 4,06 [2,3;8,1] 60,5 [36,7;173] и 2,6 [1,2;4,8] нг/мл/мг соответственно, $p=0,014$). При сравнении концентрации ривароксабана среди носителей различных генотипов по полиморфному варианту rs1128503 гена *ABCB1*, а также rs35599367 *CYP3A4*, rs776746 *CYP3A5*, rs890293 *CYP2J2* статистически значимых различий в $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана не обнаружено.

Также выявлено, что носители *TT* генотипа по полиморфному варианту rs2032582 гена *ABCB1* имеют более высокую $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана в крови по сравнению с носителями генотипа *GG* ($C_{\min,ss}$ у носителей *TT* генотипа - 62,5 [38,2;122,3] нг/мл, $C_{\min,ss}$ у носителей *GG* генотипа - 56,4 [25,2;105,2] нг/мл, $p=0,02$; $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана у носителей генотипа *TT* - 4,2 [2,2;6,8] нг/мл/мг, *CT* - 2,3 [1,1;4,09] нг/мл/мг, $p=0,016$). Аналогично предыдущим данным, носители *T* аллеля (*GT* и *TT* генотипы) имеют более высокую $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана по сравнению с носителями генотипа *GG* ($C_{\min,ss}$ ривароксабана - 57,1 [27,7;106,0] и 37,6 [18,6;61,7] нг/мл соответственно, $p=0,024$; $C_{\min,ss}/D$ ривароксабана - 3,6 [1,7;7,4] и 2,3 [1,1;4,09] нг/мл/мг соответственно, $p=0,032$).

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования

Необходимо проведение новых исследований, направленных на дальнейшее изучение возможных маркеров, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, в

том числе уровня различных почечных маркеров в сыворотке крови и в моче, на разных стадиях ХБП, включая 4 стадию, с целью разработки эффективных методов профилактики кровотечений, включая персонализированный подход к назначению ПОАК.

Также необходимо дальнейшее изучение фармакогенетических особенностей пациентов для разработки персонализированного подхода к назначению антикоагулянтной терапии с целью профилактики кровотечений. В будущих исследованиях должны принимать участие пациенты-носители всех трех генотипов генов, кодирующих ферменты цитохрома P450 (CYP3A4/5, CYP2J2), а также целесообразно изучить влияние определенных генотипов/аллелей по полиморфным вариантам rs2242480, rs2246709, rs3735451 гена *CYP3A4*, rs7515289 и rs11572325 гена *CYP2J2*, гена *BCRP/ABCG*. Целесообразно уточнить влияние вышеперечисленных полиморфных вариантов генов, как на минимальную концентрацию препарата, так и на его пиковую концентрацию в крови и возможную взаимосвязь между пиковой концентрацией ривароксабана и кровотечениями.

ВЫВОДЫ

1. У госпитализированных пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3б и 4 стадий (1 группа) по сравнению с пациентами с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3а стадии (2 группа) по сравнению с пациентами с фибрилляцией предсердий без хронической болезни почек (контрольная группа) в структуре полиморбидности статистически значимо чаще присутствуют инфаркт(-ы) миокарда в анамнезе (в 47,2%, 31,9% и 34,6% случаев соответственно, $p=0,018$ между 1 и 2 группами и $p=0,048$ между 2 и контрольной группами), инсульт в анамнезе (в 38,4%, 22,4% и 12,8% случаев соответственно, $p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно), хроническая сердечная недостаточность III/IV функциональных классов по NYHA (в 27,4%, 10,8% и 11,8% соответственно, $p=0,001$ и $p=0,028$ соответственно), анемия (в 38,4%, 19,7% и в 23,7% случаев соответственно, $p=0,001$ и $p=0,028$ соответственно). При наличии кровотечений у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² в структуре коморбидности статистически значимо чаще встречались ожирение и стабильная стенокардия напряжения ($p<0,05$).

2. Среди пациентов, включенных в исследование на 1 этапе (за период с июля 2018 г. по июнь 2019 г. (плановый канал госпитализации)), не получали антикоагулянтную терапию 16% больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей хронической болезни почек, 21% пациентов с фибрилляцией предсердий с сопутствующей хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации 59-45 мл/мин/1,73 м²

и 20% больных с сопутствующей хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации 44-19 мл/мин/1,73 м² (во всех случаях $p > 0,05$ между группами). Варфарин был назначен в 6%, 8%, 4% случаев соответственно. Среди пациентов, получавших прямые оральные антикоагулянты, отсутствие снижения дозы данных препаратов в тех случаях, когда это было необходимо по инструкции, имело место в 5,9% случаев.

3. У обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий с сопутствующей хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м², получающих ривароксабан, кровотечения зафиксированы в 34,6% и 40,9% случаев при ретро- и при проспективном анализе. Наиболее часто встречались синяки (21,1% и 28,8% соответственно), носовые кровотечения (8,3% и 9,8% соответственно) и кровотечения из мелких ран (4,5% и 13,6% соответственно).

4. У обследованных пациентов с наличием кровотечений на фоне приема ривароксабана уровни KIM-1 и NGAL в моче были статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми у пациентов без кровотечений, в то время как уровни альбумина, нефрина и L-FABP в моче у пациентов с наличием и отсутствием кровотечений статистически значимо не различались. При нормоальбуминурии у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе были статистически значимо выше ($p < 0,05$) уровни нефрина, KIM-1 и NGAL по сравнению с таковыми у пациентов без кровотечений в анамнезе.

5. У обследованных пациентов с наличием кровотечений на фоне приема ривароксабана метаболическая активность цитохромов группы P4503A была статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов, лечившихся ривароксабаном, но без кровотечений (соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол, нг/мл: медиана 0,9 и 0,7 соответственно, $p = 0,043$ (ретроспективный анализ) и медиана 0,8 и 0,7 соответственно, $p = 0,046$ (проспективное наблюдение)).

6. При наличии кровотечений у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (59-19 мл/мин/1,73 м²) остаточная равновесная концентрация ривароксабана в крови и остаточная равновесная концентрация препарата, скорректированная по его дозе, были сопоставимы и статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Наличие кровотечений, ассоциированных с применением ривароксабана, у обследованных пациентов не было ассоциировано с носительством различных генотипов по изученным полиморфным вариантам генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A4* (rs35599367) *CYP3A5* (rs776746), *CYP2J2* (rs890293).

7. Остаточная равновесная концентрация ривароксабана в крови и остаточная равновесная концентрация препарата, скорректированная по его дозе, у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек со сниженной скоростью клубочковой фильтрации 59-19 мл/мин/1,73 м² были статистически значимо ($p < 0,05$) выше у гомозиготных носителей аллеля Т по полиморфному варианту rs1045642 гена *ABCB1*, чем у носителей аллеля С, а также у носителей аллеля Т по полиморфному варианту rs2032582 гена *ABCB1*, чем у гомозигот по аллелю G.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов в возрасте 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий, находящихся на стационарном лечении, необходимо проводить мониторинг антикоагулянтной терапии на предмет наличия в листе назначений прямого орального антикоагулянта и соответствия его дозы той, что рекомендована инструкцией по применению препарата в конкретной клинической ситуации.

2. У госпитализированных пациентов старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий рекомендуется оценивать лекарственные назначения на предмет наличия препаратов с антихолинергической активностью с целью их возможной отмены/замены на препараты, не обладающие подобной активностью.

3. У пациентов, принимающих ривароксабан, при наличии снижения скорости клубочковой фильтрации вследствие сопутствующей хронической болезнью почек для выявления пациентов с повышенным риском развития кровотечений и определения дальнейшей тактики их лечения помимо рутинных показателей (креатинин в крови, скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина, экскреция альбумина с мочой) может быть рекомендовано определение уровней NGAL и KIM-1 в моче, а при отсутствии альбуминурии - уровней нефрина, KIM-1 и NGAL.

4. В качестве инструментов для выявления когнитивных нарушений, снижающих приверженность пациентов к лечению и, тем самым, повышающих риск развития кровотечений, у пациентов, принимающих ривароксабан, могут быть рекомендованы краткая шкала оценки психического статуса и тест построения маршрута.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования

1. Шаталова, Н.А. Антихолинергическая нагрузка у пациентов с фибрилляцией предсердий / Н.А. Шаталова, С.В. Батюкина, М.С. Черняева, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова // Эффективная фармакотерапия. - 2022. - Т.18, №40. - С.16-21.

2. Шаталова, Н.А. Анализ лекарственных назначений пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на соответствие критериям

STOPP/START / Н.А. Шаталова, С.В. Батюкина, М.С. Черняева, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова // Медицинский алфавит. - 2022. - №25. - С.12-18.

3. Шаталова, Н.А. Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Н.А. Шаталова, К.К. Дзамихов, А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Е.Ю. Эбзеева, Е.Ю. Остроумова // Медицинский алфавит. - 2023. - №33. - С.50-56.

4. Шаталова, Н.А. Уровень маркеров почечного повреждения и их связь с риском кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек, получающих ривароксабан / Н.А. Шаталова, А.И. Кочетков, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, Е.В. Клычникова, Е.Ю. Эбзеева, М.С. Черняева, М.А. Годков, А.В. Стародубова, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Лечебное дело. - 2023. - №3. - С.63-70.

5. Шаталова, Н.А. Взаимосвязь уровня маркеров почечного повреждения с наличием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ривароксабан / Н.А. Шаталова, О.Д. Остроумова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, Е.В. Клычникова, Е.Ю. Эбзеева, М.А. Годков, А.В. Стародубова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. - 2024. - №1. - С.45-55.

6. Шаталова, Н.А. К вопросу о возможной связи между наличием полиморфных вариантов генов цитохромов CYP3A4/5, их метаболической активностью с фармакокинетикой ривароксабана и развитием кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Н.А. Шаталова, К.Б. Мирзаев, Ш.П. Абдуллаев, Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, А.В. Асоскова, Н.П. Денисенко, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, М.С. Черняева, В.Р. Шастина, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Фарматека. - 2024. - Т.31, №1. - С. 41-50.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования и входящих в международные базы Web of Science, Scopus и RSCI в области медицины

7. Шаталова, Н.А. Фармакогенетика и фармакокинетика ривароксабана у больных мерцательной аритмией и хронической болезнью почек / Н.А. Шаталова, Д.А. Сычев, К.Б. Мирзаев, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, В.Б. Дашабылова, П.О. Бочков, С.Н. Тучкова, С.В. Глаголев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2023. - Т.19, №5. - С.470-478.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХН – антихолинергическая нагрузка

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса

ОШ – отношение шансов

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ТЭО – тромбэмболические осложнения

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

C_{min,ss} – остаточная равновесная концентрация

C_{min,ss/D} – остаточная равновесная

концентрация скорректированная

относительно суточной дозы лекарственного средства

KIM-1 – kidney injury molecule-1 (молекула почечного повреждения 1 типа)

L-FABP – liver fatty acid-binding protein (печеночные форма белка, связывающая жирные кислоты)

Me [Q1; Q3] – медиана [первый и третий квартили]

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин)

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)