

**Батюкина Светлана Владимировна**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ АПИКСАБАНА  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ В  
СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

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

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Зырянов Сергей Кенсаринovich**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**Кисляк Оксана Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «27» сентября 2023 г. в 10:00 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, 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 «   » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным клинически значимым нарушением ритма сердца с оценочной глобальной распространенностью в 33,5 миллиона человек (Chugh S.S. et al., 2014), а сочетание ФП и хронической болезни почек (ХБП) становится все более распространенной коморбидной патологией во всем мире и в общей популяции составляет 0,4-2,0% (Soliman E.Z. et al., 2010). Пациенты с сочетанием ФП и ХБП имеют более высокий риск инсульта, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) и смертности от всех причин по сравнению с пациентами, которые имеют только ФП или только ХБП (Hindricks G. et al., 2020). Наличие ХБП у пациентов с ФП также ассоциировано с повышенным риском кровотечения из-за нарушения функции тромбоцитов, обусловленным ХБП (Potpara T.S. et al., 2018). Снижение функции почек также может способствовать возникновению нежелательных реакций (НР) лекарственных средств (ЛС) из-за более медленной элиминации, что приводит к повышению их концентрации в плазме крови (Potpara T.S. et al., 2016).

У пациентов с сочетанием ФП и ХБП частота кровотечений зависит от стадии ХБП: она возрастает от 0,89 при ХБП С1 до 4,91 событий/100 пациенто-лет при ХБП С4–5 (Arnson Y. et al., 2020). Однако, имеются данные, что у пациентов с ХБП риск кровотечений в большей степени зависит от наличия микроальбуминурии - маркера повреждения клубочкового и канальцевого аппарата, чем от скорости клубочковой фильтрации (СКФ): так, риск кровотечений у больных со СКФ<45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с наличием альбуминурии повышен в 3,5 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 2,3-5,3), тогда как у пациентов со СКФ<45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без микроальбуминурии повышения риска кровотечения не обнаружено (Osak G. et al., 2018). В то же время выделены другие, более ранние маркеры повреждения почечных клубочков (нефрин, подоцин и др.) и канальцевого аппарата почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), молекула первого типа почечного повреждения (kidney injury molecule-1, KIM-1) и др.) (Uwaezuoke S.N., 2017; Ших Е.В. и др., 2022)). Однако значимость этих маркеров как факторов риска развития кровотечений при сочетании ФП и ХБП в настоящее время требует уточнения.

Главной целью медикаментозной терапией у пациентов с ФП является профилактика кардиоэмболического инсульта при помощи антикоагулянтов, предпочтительно – прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) (Hindricks G. et al., 2020). Однако применение антикоагулянтной терапии ассоциировано с повышением риска кровотечений, хотя риск геморрагических осложнений при применении ПОАК и ниже по сравнению с альтернативными схемами антикоагулянтной терапии (Gómez-Outes A. et al., 2015). При этом риск кровотечений на

фоне приема оральных антикоагулянтов увеличивается с нарастанием тяжести ХБП (Arnson Y. et al., 2020). На сегодняшний день вопрос о прогнозировании риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов остается одним из наиболее важных. Выделен ряд факторов, которые повышают риск развития кровотечения у пациентов с ФП (например, СКФ, цистатин С, тропонин, D-димер и др.) (Sideris S. et al., 2019), однако продолжается поиск новых маркеров.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов с ФП (до 90%) (Liatakis I. et al., 2019; Кисляк О.А. и др., 2023). У пациентов с ФП неконтролируемая АГ обуславливает повышение риска кровотечений: риск больших и клинически значимых небольших кровотечений, риск любых кровотечений у пациентов с ФП и неконтролируемой АГ (>140 и/или >90 мм рт.ст.) статистически значимо выше, чем у пациентов с контролируемой АГ (ОШ 1,14 (95% ДИ: 1,01-1,28) и 1,11 (95% ДИ: 1,04-1,18) соответственно с поправкой на возраст, пол, расу, регион проживания, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, кровотечений в анамнезе, анемии, количества баллов по шкале CHADS2 и функцию почек) (Rao M.P. et al., 2015).

Известно, что безопасность ЛС напрямую зависят от индивидуальных особенностей организма и поэтому их применение требует персонализированного подхода, в том числе оценку фармакогенетических особенностей (Зырянов С.К. и др., 2022). В настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние полиморфных вариантов генов (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A5*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность апиксабана (Ueshima S. et al., 2017), соответственно, наличие определенных аллелей может быть детерминантой для развития НР, в том числе таких как кровотечения. Таким образом, назначение апиксабана с учетом анализа фармакокинетических и фармакогенетических характеристик позволит увеличить эффективность и безопасность применения препарата.

Проанализировав клинические особенности течения ФП и ХБП, оценив маркеры повреждения клубочкового аппарата почек и тубулоинтерстициальной ткани, возможные риски кровотечения и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по соответствующим шкалам, сопутствующую лекарственную терапию, и исследовав фармакогенетические и фармакокинетические характеристики, появится возможность персонализировано подойти к выбору дозы апиксабана, и, таким образом, повысить безопасность применения препарата.

### **Степень разработанности темы исследования**

Профилактика тромбоэмболических осложнений, главным образом инсульта, с помощью пероральных антикоагулянтов является одной из основных целей медикаментозной терапии пациентов с ФП (Hindricks G. et al., 2020). К сожалению, несмотря на высокую эффективность, антикоагулянтная терапия ассоциирована со значительным риском развития геморрагических

осложнений, в том числе фатальных, хотя этот риск при использовании ПОАК ниже по сравнению с другими режимами антикоагулянтной терапии (Gómez-Outes A et al., 2015).

Среди различных клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с повышенным риском кровотечения у пациентов с ФП, ранее было выявлено несколько биомаркеров, ассоциированных с повышенным риском кровотечений, и разработаны различные специальные оценки риска кровотечения - шкала HAS-BLEED (Pisters R et al., 2010) и шкала ABC (включает 3 биомаркера - гемоглобин, ВЧ-тропонин Т, ростовой фактор дифференцировки 15) (Hijazi Z., 2016). Согласно данным, полученные из крупных когортных исследований или рандомизированных контролируемых исследований по ФП, такая связь была выявлена для кардиоспецифических маркеров (тропонин, мозговой натрийуретический пептид и NT-proBNP), маркеров функции почек, таких как СКФ и цистатин С, функции печени, маркеров системы свертывания крови (D-димер и фактор Виллебранда), гематологических маркеров (анемия, тромбоцитопения), воспалительных маркеров (например, интерлейкин-6), а также ряда других факторов, таких как ростовой фактор дифференцировки 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) и витамин Е, и, наконец, генетических полиморфизмов. Многие такие биомаркеры включены в схемы риска кровотечений, разработанные для прогнозирования геморрагического риска. Однако, прогностическая значимость всех вышеперечисленных маркеров изучалась в общей популяции пациентов с ФП, без учета сопутствующих заболеваний, в том числе ХБП.

### **Цель исследования**

Разработать персонализированный подход к оценке безопасности апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек.

### **Задачи исследования**

- 1) Проанализировать структуру назначенных лекарственных средств у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек по STOPP/START-критериям и шкале антихолинергической нагрузки.
- 2) Изучить возможную взаимосвязь клинических параметров с наличием кровотечений при приеме апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3 и 4 стадий.
- 3) Исследовать уровень маркеров подоцитарного повреждения (нефрин) и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани (NGAL, KIM-1, уровень альбуминурии) в моче у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3 и 4 стадий в зависимости от наличия кровотечений.
- 4) У пациентов с фибрилляцией предсердий с разными стадиями хронической болезни почек сравнить остаточные равновесные концентрации апиксабана и оценить влияние

на них носительства различных аллелей и генотипов по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*.

5) Изучить ассоциацию фармакокинетических, фармакометаболических и фармакогенетических параметров с развитием кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-4.

### **Научная новизна исследования**

Произведена комплексная медикаментозная оценка лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП и установлена частота встречаемости неоптимальной медикаментозной терапии согласно START / STOPP критериям и шкале антихолинергической нагрузки (АХН).

Впервые проведена оценка когнитивного и психического статуса у пациентов с ХБП и ФП во взаимосвязи с риском кровотечений: пациенты с кровотечением имели более высокий уровень тревоги и более высокий когнитивный статус.

Впервые произведена оценка уровня экскреции маркеров подоцитарного повреждения (нефрин) и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани (NGAL, KIM-1) во взаимосвязи с риском кровотечений и определена взаимосвязь маркеров подоцитарного повреждения (нефрина) с риском кровотечений.

Впервые проведено одномоментное фармакогенетическое тестирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и сравнительная оценка активности изоферментной группы CYP3A во взаимосвязи с риском кровотечений и концентрацией апиксабана у пациентов с ХБП и ФП. Нами установлено отсутствие влияния изучаемых полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP3A4* на метаболическую активность изоферментной группы CYP3A и остаточную концентрацию апиксабана. Однако выявлена связь генотипа AG полиморфного маркера *CYP3A5\*3* с риском кровотечений, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения роли данного генотипа в структуре кровотечений. Так же установлено влияние сниженной активности изоферментной группы CYP3A на риски кровотечений, и определены полиморфизмы, влияющие на остаточную концентрацию апиксабана.

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

На основании результатов проведенного исследования у пациентов с ФП и ХБП С3-4 выделен комплекс клинических, лабораторных и генетических маркеров, ассоциированный с наличием кровотечений на фоне приема апиксабана, что вносит важный вклад в алгоритм ведения пациентов с ФП и ХБП.

Подтверждена возможность использования оценки уровня нефрина в моче в качестве прогностического маркера кровотечений у больных с ФП и ХБП.

В ходе исследования была подтверждена необходимость анализа лекарственной терапии у пациентов с ФП и ХБП на предмет соответствия критериям START / STOPP и шкале АХН. Также была показана низкая информативность фармакогенетического тестирования по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* в качестве прогностического предиктора риска кровотечений.

### Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На **1-ом этапе** были проанализированы 180 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше с ФП и ХБП 3 и 4 стадий, поступивших в терапевтическое отделение многопрофильного стационара г. Москвы с 01.06.2018 по 30.06.2019 гг., на предмет наличия полипрагмазии и соответствия STOPP/START критериям и шкале АХН. На 2-ом этапе в исследовании приняли участие 142 пациента мужского и женского пола в возрасте  $\geq 18$  лет с ФП и ХБП С3-4, принимавшие аписабан. Дизайн 2-ого этапа - открытое, проспективное, в параллельных группах; был проведен комплексный анализ клинических, инструментальных, лабораторных данных пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий, находящихся на терапии аписабаном. На первом визите было подписано информированное согласие, проведены комплексное клиническое обследование, ретроспективная оценка геморрагических осложнений (за весь период приема аписабана, но не более 12 месяцев), анализ сопутствующих заболеваний с подсчетом индекса коморбидности по Чарлсон, изучение когнитивных и психических функций, оценка лекарственных назначений, СМАД, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение маркеров повреждения почечной ткани в моче, фармакокинетическое и фармакодинамическое исследование. Визиты 2, 3, 4 и 5 проводились, соответственно, через 4, 8, 12 и 16 недель после визита 1. Методологической базой **2-го этапа исследования** послужило комплексное применение различных клинических, лабораторных и инструментальных методов: анализ жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра, сопутствующих заболеваний, в том числе с определением индекса Чарлсон, проводимой медикаментозной терапии, комплексная 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 словесно-цветовой интерференции, тест Струпа), психического статуса (шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Бека), качества жизни пациентов (анкета качества жизни SF-36), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (в том числе креатинин с расчетом СКФ), соотношение альбумин/креатинин в утренней порции мочи, определение маркеров повреждения почек в утренней порции мочи (нефрин, NGAL, KIM-1), фармакокинетическое

исследование (определение остаточной равновесной концентрации апиксабана), генотипирование по полиморфным маркерам генов (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией) *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*), фенотипирование изоферментной группы *CYP3A*.

Диссертационная работа согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы" 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 № 16 от 25.11.2020 г. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета, протокол № 8 от 10.12.2020 г.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3–4 стадий в возрасте 65 лет и старше назначаются потенциально не рекомендованные лекарственные средства, снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития нежелательных реакций и не назначаются потенциально рекомендованные лекарственные средства, необходимые для улучшения прогноза, и снижения риска развития осложнений.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном, развитие кровотечений ассоциировано с наличием сопутствующего ожирения, более высоким уровнем тревоги, лучшим когнитивным статусом, более высокой вариабельностью систолического артериального давления в период бодрствования, более высоким уровнем нефрина в моче, более низкой метаболической активностью изоферментной группы *CYP3A*.

3. Носительство полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и уровень остаточной равновесной концентрации апиксабана не влияют на риск развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-4, что указывает на отсутствие необходимости проведения генотипирования и фармакокинетического исследования для прогнозирования рисков геморрагических событий.

### **Степень достоверности исследования**

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством больных, включенных в исследование (1 этап - 180 историй болезни, 2 этап исследования - 142 пациента), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования (использование комплекса современных клинических (оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений



по шкале CHA2DS2-VASc, оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, оценка когнитивного и психического статуса с помощью специальных шкал, оценка качества жизни с помощью анкеты качества жизни SF-36, оценка полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон), лабораторных (соотношение альбумин/креатинин, определение маркеров поражения почек - нефрина, NGAL, KIM-1 в утренней порции мочи, генотипирование по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией, фенотипирование и определение остаточной концентрации апиксабана в крови) и инструментальных (СМАД) методов исследований, соответствующих поставленным цели и задачам. необходимой длительностью периода наблюдения (16 недель). Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования.

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 задачам статистических методов (непараметрические критерии, линейный и логистический регрессионные анализы).

### **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 № 10/2-2023 от 10 апреля 2023 г.).

Результаты исследования доложены на XII научно-практической конференции Московского городского научного общества терапевтов «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (г. Москва, 2021), конференции молодых ученых «Трансляционная медицина: возможное и реальное» 01.06.2022 г. (г. Москва) (2-ое место), Форуме антитромботической терапии (Fact-bridge 2022) (г. Москва), X Всероссийской школе с международным участием "Аритмология–2022: работа в новых условиях. Технологии, инновации" (г. Санкт-Петербург), Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От профилактики к высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (г. Москва, 2022), Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (г. Москва, 2023).

### **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, их отбор в исследование и динамическое наблюдение на протяжении всего исследования, автором самостоятельно выполнялся сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, автор принимал непосредственное участие в проведении лабораторных, фармакокинетических и фармакогенетических исследований. Автор самостоятельно выполнял СМАД у всех включенных пациентов. 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, и внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации врачей-терапевтов и клинических фармакологов. Автор лично подготовил текст диссертации, лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Акты внедрения в учебный процесс от 31.03.2023 г.). Основные положения данного исследования внедрены в деятельность 5-го гериатрического, 7-го терапевтического, 1-го кардиологического, нефрологического отделений и работу клинического фармаколога ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы» (Акт внедрения в практику от 27.03.2023 г.); терапевтического, кардиологического, нефрологического отделений и работу клинического фармаколога ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 29.03.2023 г.) с 01 мая 2021 года.

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

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и соответствующим направлениям исследований: 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).

По 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 данных специальностей.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, отражающие основные результаты диссертации - 4 статьи, из них в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – 4 статьи, в журналах, включенных в международную базу данных SCOPUS, – 2 статьи.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, которые содержат обзор литературы, сведения о больных и методах исследования, результаты проведенных исследований (в 2-х главах) и обсуждение полученного материала, заключения, 8 выводов, 3 практических рекомендаций, списка литературы, 9 приложений. Работа иллюстрирована 82 таблицами и 7 рисунками. Библиографический указатель включает 323 работы, из них на русском языке – 20, на английском языке – 303.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

**На 1-ом этапе исследования** проанализированы 180 историй болезни пациентов в возрасте 65 лет и старше, страдающих ФП в сочетании с ХБП, поступивших для прохождения планового стационарного лечения в терапевтическое отделение многопрофильного стационара

г. Москвы в период с 01 июля 2018 по 30 июня 2019 гг., из них с ФП и ХБП С3а (1 группа) - 98 (54,4%) пациентов и с ФП и ХБП С3б-С4 (2 группа) - 82 (45,6%) пациентов. Оценивали наличие полипрагмазии, соответствие лекарственных назначений критериям STOPP/START и шкале антихолинергической нагрузки. **На 2 этапе в исследование** были включены 142 пациента обоего пола  $\geq 18$  лет с ФП в сочетании с ХБП С3 и С4 стадиями, получающие терапию аписабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки; 47 (33,1%) мужчин и 95 (66,9%) женщин, в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста 84 [76;90] года). В ходе проспективного наблюдения за пациентами в течение 16 недель по различным причинам выбыло 26 (18,3%) пациентов. В дальнейший анализ были включены данные 116 пациентов.

**Критерии включения:** пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии с риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc  $\geq 1$  балла для мужчин и  $\geq 2$  баллов для женщин, принимающие аписабан; ХБП 3а, 3б и 4 стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012 г.; наличие подписанного информированного согласия.

**Критерии неключения:** возраст  $< 18$  лет; беременность, лактация; пациенты с протезированными клапанами сердца, митральным стенозом средней/тяжелой степени; СКФ  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ; обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем); клинически значимое активное кровотечение на момент включения в исследование; состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев; постоянный прием антиагрегантов препаратов; обильное кровотечение любой локализации; перенесенный геморрагический или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией в течение последних 12 мес.; внутричерепное кровотечение в анамнезе; пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки; анемия (Hb  $< 100$  г/л) или тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии; пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (по анамнезу)); наличие некоторых сопутствующих заболеваний (пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза; пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз; пациенты с онкологическими заболеваниями (анамнестические данные); пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью) или почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 15$  мл/мин); пациенты с тяжелыми психическими расстройствами; длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием (НПВС,

антибиотики, цитостатики и др.); отказ дать информированное согласие; ожидаемая низкая приверженность лечению; ожидаемая продолжительность жизни менее 2-х лет.

**Критерии исключения** из исследования: отказ от участия в исследовании, беременность, несоблюдение графика визитов для проведения контрольных обследований; отмена апиксабана.

### Клиническая характеристика больных

Среди включенных во 2 этап исследования пациентов с ФП, ХБП 3а и 3б стадии имели по 50 пациентов (1 и 2 группы соответственно), а 4 стадию - 42 пациента (3 группа).

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

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

Параметр	Группа 1 ФП+ХБП С3а n=50	Группа 2 ФП+ХБП С3б n=50	Группа 3 ФП+ХБП С4 n=42	P1-2 (1-2 группы)	P1-3 (1-3 группы)	P2-3 (2-3 группы)
Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	81,5 [73,8;86,3]	86,5 [80;91,2]	84,5 [81;91]	<b>0,005*</b>	<b>0,016*</b>	0,95
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	33 (66%) / 17 (34%)	37 (74%) /13 (26%)	24 (57,1%) / 18 (42,9%)	0,382	0,383	0,088
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	30 (60%)	22 (44%)	23 (54,8%)	0,109	0,613	0,304
Постоянная форма ФП, абс. (%)	18 (36%)	26 (52%)	17 (40,5%)	0,107	0,66	0,27
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	2 (4%)	2(4%)	2 (4,8%)	1,000	1,000	1,000
Средний балл по шкале СНА(2)DS(2)-VASc, Ме [Q1;Q3]	5 [4;6]	5 [5;7]	5 [5;6]	0,017*	0,125	0,353
Средний балл по шкале HAS-BLED, Ме [Q1; Q3]	2 [2;3]	2 [2;3]	3 [2;3]	0,473	<b>&lt;0,0001*</b>	<b>0,001*</b>
Пациенты с высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥3 баллов), абс. (%)	20 (40%)	21 (42%)	28 (66,7%)	0,839	<b>0,011*</b>	<b>0,018*</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Ме [Q1; Q3]	29,8 [25,2;23,1]	28,6 [24,04;32]	26,5 [25,2;30,2]	0,742	0,259	0,195
Систолическое АД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	132,5 [128;146,3]	132,5 [122;140]	130 [124;140]	0,81	0,748	0,787
Диастолическое АД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	80 [73,7;80]	80 [75;80]	80 [70;80]	0,928	0,449	0,363
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	75,5 [70;80]	76 [69;83,3]	76 [69,8;80]	0,745	0,909	0,774
Доза апиксабана: 2,5 мг х 2 р/сут. / 5 мг х 2 р/сут., абс.(%)	19 (38%) / 31 (62%)	26 (52%) / 24 (48%)	39 (92,9%) / 3 (7,1%)	0,159	<b>&lt;0,0001*</b>	<b>&lt;0,0001*</b>

*Примечания.* \* - различия между группами статистически значимы; ЧСС - частота сердечных сокращений.

У больных с ФП и ХБП С3а, С3б, С4 самыми частыми сопутствующими заболеваниями были: АГ (98%, 96% и 95,2% соответственно), ХСН I-III функциональный класс (ФК) по NYHA (92, %, 90% и 83,3% соответственно), ИБС: постинфарктный кардиосклероз (20%, 40%, 45,2%

соответственно, различия статистически значимы между 1 и 2 группами ( $p=0,029$ ) и между 1 и 3 группами ( $p=0,009$ ), ожирение (42%, 46% и 23,8% соответственно; различия статистически значимы между 2 и 3 группами,  $p=0,027$ ), сахарный диабет (34%, 36%, 42,9% соответственно), анемия (20%, 20%, 53,4%, различия статистически значимы между 1 и 3 и 2 и 3 группами, в обоих случаях  $p=0,001$ ).

Помимо аписабана все пациенты получали препараты для лечения сопутствующих заболеваний, наиболее часто (пациенты с ФП и ХБП 3а, 3б и 4 стадиями соответственно): амиодарон (12%, 2%, 9,5%), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (94%, 88% и 83,3%), бета-адреноблокаторы (92%, 82%, 73,8%), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (22%, 36%, 45,2%), петлевые диуретики (48%, 66%, 54,8%), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (50%, 60%, 47,6%), статины (60%, 60%, 59,5%), сахароснижающие препараты (30%, 26%, 23,8%).

**Дизайн исследования.** Всем пациентам на 1 визите были произведены сбор жалоб и анамнеза, включая данные о наличии кровотечений, клинический осмотр, определение риска развития ТЭО по шкале CHA(2)DS(2)-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED, общий клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Лабораторные показатели не выходили за референсные пределы или в целом отражали состояния больных, связанные с основным и/или сопутствующими заболеваниями. У всех пациентов в моче были определены уровни концентраций микроальбумина, нефрина, KIM-1, NGAL, всем пациентам выполнено СМАД. На 2-5 визитах выполнялся сбор анамнеза на наличие кровотечений за период наблюдения. Анализ наличия кровотечений на фоне приема аписабана проводили с помощью специального опросника по кровотечениям (конденсированная анкета по кровотечению MCMDM-1) ретроспективно (1 визит) и далее на 2-5 визитах.

У всех пациентов на 1 визите оценивался когнитивный статус с помощью ряда когнитивных тестов (MoCA, КШОПС), теста построения маршрута, теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные), теста словесно-цветовой интерференции, теста Струпа) и психический статус (шкалы депрессии Гамильтона и тревоги Бека), качество жизни (анкета качества жизни SF-36).

**Лабораторные и инструментальные методы исследования.** Всем пациентам, до включения в исследование, в рамках рутинного клинического обследования, был проведен общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови, включая уровень креатинина. На основании уровня креатинина проводилась оценка фильтрационной способности почек по формуле СКД-ЕРІ. Для проведения анализа мочи на маркеры почечного повреждения проводили сбор средней порции мочи, который осуществлялся при первом утреннем мочеиспускании. Уровень нефрина определяли с использованием коммерческого

набора фирмы Cloud-Clone Corp. (Китай), уровень NGAL - с использованием коммерческого набора фирмы R&D (США), уровень KIM-1 - 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 апиксабана. Остаточная равновесная концентрация апиксабана определялась с помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410 (Agilent Technologies, США).

Носительство полиморфных маркеров rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена *ABCB1* определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия), Носительство полиморфных маркеров, rs776746 гена *CYP3A5* и полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* определялось с помощью коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Активность изоферментной группы СУРЗА оценивали по отношению концентрации 6-В-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче пациентов. Исследование проводилось с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 (Agilent Technologies, Калифорния, США) и tandemного масс-селективного детектора Agilent 6460 (Agilent Technologies, Калифорния, США) с источником Jet Stream Electrospray Ionization.

СМАД выполняли в течение 24 ч в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии (2018 г.) и российским рекомендациям по АГ (2020 г.); мониторы OSCAR 2 (SunTech Medical, Inc., США), Schiller BR-102 plus (Schiller, Швейцария).

#### **Методы статистического анализа**

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 параметров от нормы данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей. В случае непараметрических критериев достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценка риска кровотечений в зависимости от исследуемых показателей проводилось методом логистической регрессии. Для бинарных независимых переменных определялось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный

интервал (ДИ). Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**1-й этап исследования.** Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента) было сопоставимо в обеих группах и составило 7 [6;9] и 8 [6;9] для 1 и 2 групп, соответственно, различия между группами статистически не значимы,  $p=0,168$ ). Полипрагмазия (одновременный прием  $\geq 5$  ЛС) выявлена в 98,9% и 93,8% случаев в 1 и 2 группах соответственно ( $p=0,149$ ).

У 52 (53%) пациентов с ХБП С3а и у 49 (60%) пациентов с ХБП С3б-4 в листах назначений присутствуют потенциально не рекомендованные, согласно критериям STOPP, назначенные ЛС. Среди STOPP-критериев, выявленных при анализе листов назначений, существенно преобладало назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (у 36% пациентов 1 группы, у 40% – 2 группы, различия между группами статистически не значимы; на долю этого критерия приходится примерно половина из всех случаев наличия STOPP-критериев). ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме были назначены 9,3% пациентам в 1 группе и 14,6% – во 2 группе (различия между группами статистически не значимы). Далее по частоте встречаемости был STOPP-критерий "Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)": 3,1% в 1 группе и 13,3% во 2 группе,  $p=0,016$  между группами).

ЛС, которые им рекомендованы согласно критериям START, не были назначены 98 (100%) пациентам с ХБП С3а и 79 (96%) пациентам с ХБП С3б-4. Среди выявленных START-критериев лидировали следующие:

- отсутствие назначений сатинов пациентам, имеющим в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания (в группе с ХБП С3а – у 36,6% больных, в группе с ХБП С3б-4 – у 32% пациентов);
- отсутствие назначения антикоагулянтов при ФП (группа с ХБП С3а – 16,5%, группа с ХБП С3б-4 – 13,7%);
- 12,9% и 9,5% пациентов в 1 и 2 группах соответственно не получали клопидогрел, хотя в анамнезе у них был инсульт и/или атеросклероз периферических артерий;
- отсутствие назначения бета-адреноблокаторов при стабильной стенокардии (группа ХБП С3а – 9,6%, группа ХБП С3б-4 – 8,7%);



- отсутствие назначений препаратов, предотвращающих резорбцию костной ткани у пациентов с остеопорозом и переломами из-за хрупкости костей в анамнезе (группа с ХБП С3а – 6,4%, группа с ХБП С3б-4 – 4,6%);

- 6,4% и 5% пациентов в 1 и 2 группах соответственно не получали кальций и витамин D при наличии данной патологии;

- START критерий "Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе" встречался у 3,6% и у 7% пациентов 1 и 2 групп соответственно. Данный START критерий оказался единственным, по частоте которого выявлены статистически значимые различия между группами (чаще встречался у пациентов 2 группы,  $p=0,047$ ).

Хотя бы один препарат с антихолинергической нагрузкой был назначен подавляющему большинству пациентов с ФП и ХБП С3-4 стадии - 94,9% в 1 и 86,6% во 2 группах (различия между группами статистически незначимы). Из всех препаратов с антихолинергической нагрузкой наиболее часто назначались препараты с 1 баллом, преимущественно препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, дигоксин, варфарин). Так, у пациентов с 1 баллом по шкале АХН (48 человек (49,5%) в 1 группе, 31 человек (38%) во 2 группе) среди препаратов в 1 группе в назначениях лидировал метопролол (35 пациентов), 8 пациентов получали фуросемид, 4 пациента - изосорбида динитрат, одному пациенту был назначен преднизолон; во 2 группе метопролол был назначен 14 пациентам, 15 пациентам - фуросемид и 2 пациентам - изосорбида динитрат. У 39% и 38% пациентов в 1 и 2 группах соответственно количество баллов по шкале АХТ было равно 2, у 6% и 7% соответственно - 3, а у 1% и 2,4% соответственно - 4.

**2-й этап исследования.** На 2 этапе в исследование были включены 142 пациента обоего пола  $\geq 18$  лет с ФП в сочетании с ХБП С3-4, получающие терапию аписабаном, из них 47 (33,1%) мужчин и 95 (66,9%) женщин в возрасте от 58 до 99 лет (медиана возраста 84 [76;90] года). При ретроспективном анализе выявлено 44 (31%) пациента с кровотечением(-ями), при проспективном - 35 (30,2%). Наиболее часто у пациентов имели место (соответственно при ретроспективном анализе и при проспективном наблюдении) синяки (25,4% и 19,8%), носовые кровотечения (17,6% и 9,5%), кровотечения из мелких ран (9,9% и 6,9%), в полости рта (5,6% и 4,3%), желудочно-кишечные кровотечения (1,4% и 2,6%), мышечные гематомы (0,7% и 0,9%). Частота кровотечений (как при ретроспективном, так и при проспективном анализе) статистически значимо не различалась у обследованных пациентов с разными стадиями ХБП, также у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений (как при ретроспективном, так и при проспективном анализе) не обнаружено статистически значимых различий в уровне креатинина в крови, СКФ, уровнях в моче микроальбумина, KIM-1 и NGAL. У пациентов с кровотечениями за период наблюдения был статистически значимо выше уровень нефрина в моче по сравнению

с пациентами без кровотечений за период наблюдения (1,1 [0,8;1,4] и 0,9 [0,6;1,2] нг/мл соответственно,  $p=0,049$ ), при ретроспективном анализе наблюдалась сходная тенденция (1,07 [0,75;1,34] и 0,87 [0,58;1,23] нг/мл соответственно,  $p=0,061$ ).

У больных с наличием кровотечений в анамнезе интегративный показатель когнитивных функций (шкалы КШОПС и МоСА) был статистически значимо выше (соответственно 28 [26;29] и 23 [21;25] баллов), чем у больных без кровотечений в анамнезе (соответственно 27 [24;28] и 22 [19;24],  $p=0,014$  и  $p=0,019$ ); аналогичная закономерность отмечена в отношении коэффициента Струпа (120 [80;140] и 143,5 [97;165,8] с соответственно,  $p=0,027$ ). Они также называли большее количество слов в тесте на латеральные ассоциации (9 [5,3;11,8] и 8 [5;10] слов соответственно,  $p=0,03$ ). В проспективной части исследования у пациентов с кровотечением выявлено статистически значимо большее количество баллов по КШОПС, чем у пациентов без кровотечений (28 [27;29] и 27 [24,5;28,5] баллов соответственно,  $p=0,044$ ). При анализе психического статуса у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений было отмечено статистически значимо большее количество баллов по шкале тревоги Бека (10 [3;16] и 5 [4;8] баллов соответственно,  $p=0,002$ ), сходные результаты получены при анализе результатов проспективной части наблюдения (11 [6;16] и 5 [3;11] баллов соответственно,  $p=0,005$ ); между группами не обнаружено статистически значимых различий в результатах тестирования по шкале депрессии Гамильтона и по анкете качества жизни.

При анализе результатов СМАД у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе по сравнению с пациентами с их отсутствием (ретроспективный анализ) выявлена статистически значимо более высокая вариабельность систолического АД в период бодрствования (17,5 [14;19,8] мм рт.ст. и 15 [11,97;18] мм рт.ст.,  $p=0,004$ ); при анализе результатов проспективного наблюдения у пациентов с наличием/отсутствием кровотечений не обнаружено статистически значимых различий анализируемых параметров СМАД.

**Остаточная равновесная концентрация апиксабана, скорректированная по дозе ( $C_{\min,ss}/D$ )** была статистически значимо выше у пациентов с ФП в сочетании с ХБП 4 стадии (медиана 22,6 [15,4;35,5] нг/мл/мг) по сравнению с пациентами с сопутствующей ХБП 3б (медиана 16,6 [10,6;24,5] нг/мл/мг) и ХБП 3а (медиана 14,7 [8,6;22,96]) стадиями ( $p=0,037$  и  $p=0,004$  соответственно). Статистически значимых различий  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений как при ретроспективном анализе, так и при анализе результатов проспективной части исследования не обнаружено.

**Метаболическая активность СУРЗА** в группах пациентов с наличием кровотечений была ниже, чем у пациентов с их отсутствием: при ретроспективном анализе активность СУРЗА (соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол) составляла 0,8[0,5;1,3] и 1,2[0,7;2,1]

соответственно ( $p=0,036$ ), при проспективном -  $0,7[0,3;1,4]$  и  $1,1[0,6;1,9]$  соответственно ( $p=0,026$ ).

Распределение аллелей и генотипов по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий ( $n=142$ ) соответствовало закону Харди-Вайнберга и представлено на рисунке 1.

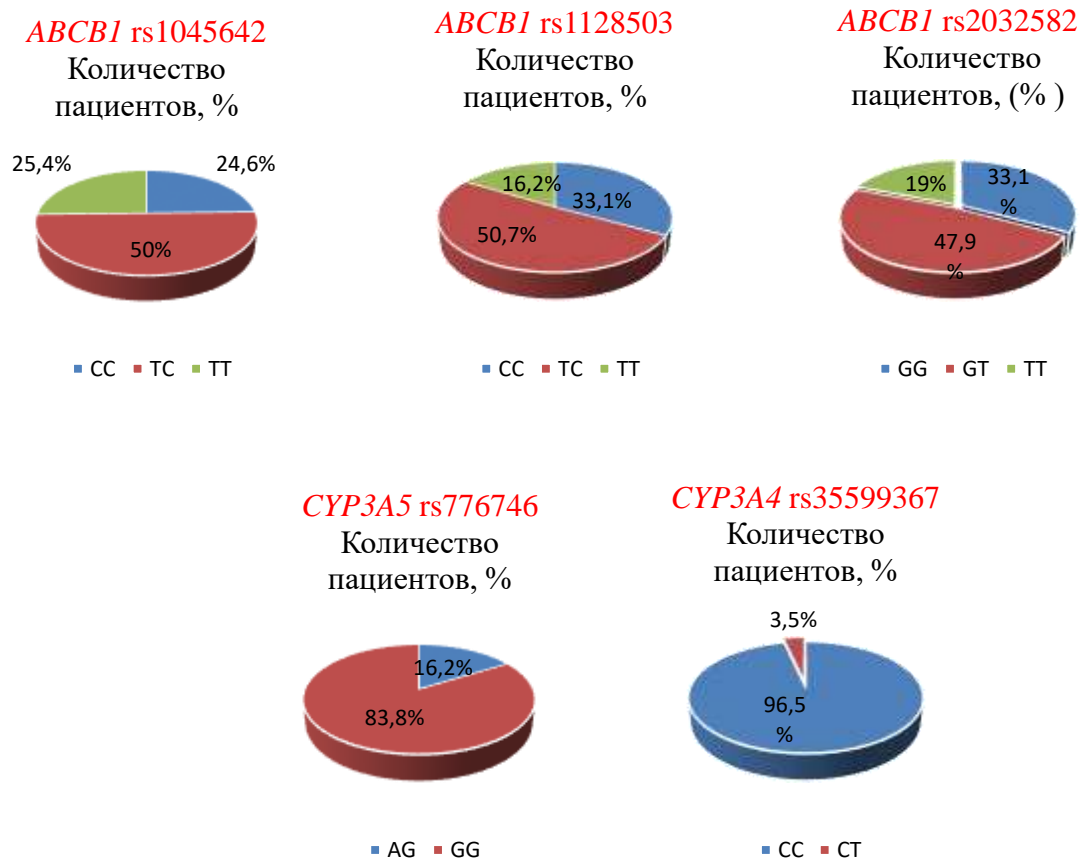


Рисунок 1. Распределение генотипов по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с ФП и ХБП 3 и 4 стадий ( $n=142$ ).

У носителей гомозиготного генотипа *GG* по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа *GT* (полиморфизм rs2032582 гена *ABCB1*;  $p=0,037$ ) выявлен статистически значимо более высокий уровень  $C_{\min,ss/D}$  апиксабана ( $20,3 [13,2;35]$  и  $17,5 [9,3;23,4]$  нг/мл/ мг соответственно  $p=0,037$ ); также статистически значимо ( $p=0,020$ ) более высокий уровень  $C_{\min,ss/D}$  апиксабана обнаружен у носителей генотипа *CC* полиморфизма rs1128503 гена *ABCB1* по сравнению с носителями генотипа *TC* ( $20,3 [13,2; 35]$  и  $16,7 [9,3; 23,3]$  нг/мл/ мг соответственно  $p=0,020$ ). У носителей гомозиготного генотипа *TT* медиана  $C_{\min,ss/D}$  ( $13,4 [8,6;20,2]$  нг/мл/ мг) была статистически значимо ниже по сравнению с носителями генотипов *CC* ( $20,3 [12,2;33,3]$  нг/мл/ мг) и *TC* ( $18 [11,9;28,7]$  нг/мл/ мг) (полиморфизм rs1045642 (C3435T);  $p=0,027$  и  $0,034$  соответственно). Уровень  $C_{\min,ss/D}$  апиксабана статистически значимо не различался в подгруппах пациентов с различными генотипами по полиморфизмам генов

*CYP3A5 6986A>G* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367). Активность *CYP3A* (соотношение 6- $\beta$ -гидрокортизол/кортизол) у пациентов с различными генотипами по полиморфизмам генов *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) статистически значимо не различалась.

При проспективном наблюдении у обследованных больных с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений за период наблюдения (16 недель) обнаружена статистически значимо меньшая ( $p=0,024$ ) частота гетерозиготного генотипа *TC* полиморфизма rs1045642 по сравнению с пациентами без кровотечений (45,7% и 53,1% соответственно); при ретроспективном анализе наблюдалась сходная тенденция (40,9% и 54,6% соответственно,  $p=0,131$ ). В подгруппе больных с кровотечением в анамнезе пациентов с генотипом *GG* было статистически значимо меньше ( $p=0,016$ ), чем в группе без кровотечений (генотипы по полиморфному варианту 6986A>G (rs776746) гена *CYP3A5* (72,7% и 88,8% соответственно); при анализе результатов проспективной части наблюдения отмечалась сходная тенденция (71,4% и 90,1% соответственно,  $p=0,077$ ). Других статистически значимых различий при анализе распределения генотипов изучаемых полиморфизмов генов обнаружено не было.

Остаточная равновесная концентрация апиксабана в крови, скорректированная по дозе, статистически значимо не различалась у обследованных нами пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием и отсутствием кровотечений.

При изучении влияния наличия полиморфного варианта rs1045642 (C3435T) гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана, обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа *TT* медиана  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана в крови была ниже (13,4 [8,6;20,2] нг/мл/мг) по сравнению с носителями генотипов *CC* (20,3 [12,2;33,3] нг/мл/мг) и *TC* (18 [11,9;28,7] нг/мл/мг),  $p=0,027$  и 0,034 соответственно. Что касается полиморфизма rs2032582 гена *ABCB1*, нами зафиксировано, что пациенты с генотипом *GG* имели более высокий уровень  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана по сравнению с носителями генотипа *GT* (20,3 [13,2;35] и 17,5 [9,3;23,4] нг/мл/мг соответственно,  $p=0,037$ ). У пациентов, которые являлись носителями генотипа *CC* полиморфизма rs1128503 *ABCB1*, выявлены более высокие значения  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана по сравнению с носителями *TC* (20,3 [13,2; 35] и 16,7 [9,3; 23,3] нг/мл/мг соответственно,  $p=0,020$ ). При сравнении  $C_{\min,ss}$  и  $C_{\min,ss}/D$  апиксабана в подгруппах пациентов с различными генотипами по полиморфизмам *CYP3A5 6986A>G* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) статистически значимых различий не обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с ФП и ХБП С3-4 в возрасте 65 лет и старше назначаются потенциально не рекомендованные ЛС, снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития НР и не назначаются потенциально рекомендованные ЛС, необходимые для улучшения прогноза, и снижения риска развития осложнений. У пациентов с ФП и ХБП, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном, кровотечения ассоциированы с наличием

сопутствующего ожирения, более высоким уровнем тревоги, худшим когнитивным статусом, более высокой вариабельностью систолического АД в период бодрствования, более высоким уровнем нефрина в моче, более низкой метаболической активностью СУРЗА. Не было получено влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* и *ABCB1, CYP3A5, CYP3A4*, а также уровня остаточной равновесной концентрации апиксабана на риски развития нежелательных явлений, что указывает на отсутствие необходимости проведения генотипирования и фармакокинетического исследования для прогнозирования рисков геморрагических событий.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Учитывая высокую встречаемость ХБП у пациентов страдающих ФП, необходимы исследования, направленные на дальнейшее изучение маркеров повышенного риска кровотечений, в том числе уровня различных почечных маркеров на разных стадиях ХБП 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 риска кровотечений.

### **ВЫВОДЫ**

1. Согласно анализу историй болезни у пациентов 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП), находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы, полипрагмазия имела место в 98,9% случаев у больных с ХБП С3а и у 93,9% пациентов с ХБП С3б-С4 стадией. Согласно выявленным STOPP / START критериями в 53% и 60% случаев в первой и второй группе соответственно среди назначений выявлены потенциально не рекомендованные, но назначенные ЛС (STOPP-критерии), а в 100% и 96% случаев среди назначенных медикаментов отсутствовали ЛС, которые рекомендованы пожилым пациентам (START-критерии). Хотя бы один препарат с антихолинергической нагрузкой был назначен подавляющему большинству пациентов с ФП и ХБП С3-С4 стадии (94,9% в первой и 86,6% во второй группе).

2. У пациентов 65 лет и старше с ФП и ХБП среди STOPP-критериев, выявленных при анализе листов назначений, существенно преобладает назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (36% пациентов первой группы, 40% - второй; на долю этого критерия приходится половина всех случаев наличия STOPP-критериев). Наиболее часто встречающиеся START-критерии относились к группам 1) не назначение препаратов, необходимых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний; 2) не назначение препаратов,

необходимых пожилым пациентам для лечения остеопороза. Из всех препаратов с антихолинергической нагрузкой наиболее часто назначались препараты с 1 баллом, преимущественно лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, дигоксин, варфарин).

3. У обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 наличие кровотечений, ассоциированных с применением аписабана, было взаимосвязано с наличием ожирения, более высоким уровнем тревоги по шкале Бека, более высокой вариабельностью систолического АД в период бодрствования согласно результатам суточного мониторинга и не было взаимосвязано со стадией ХБП (С3а, С3б, С4), уровнем креатинина в сыворотке крови и СКФ.

4. Пациенты с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений имели более высокий уровень нефрина в моче ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами без кровотечений, тогда как уровни микроальбумина, KIM-1, NGAL в моче статистически значимо не различались между этими подгруппами.

5. Остаточная равновесная концентрация аписабана, скорректированная по дозе, в плазме крови зависела от стадии ХБП: более высокий уровень  $C_{\min,ss}/D$  наблюдался у пациентов с ХБП С4 в сравнении с группами с ХБП С3а и С3б ( $p = 0,004$  и  $p = 0,037$  соответственно).

6. У обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений, ассоциированных с применением аписабана, метаболическая активность CYP3A была статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений.

7. У обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 носительство полиморфных вариантов rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена *ABCB1* оказывало статистически значимое влияние на  $C_{\min,ss}/D$  аписабана. Статистически значимо более высокий уровень  $C_{\min,ss}/D$  аписабана имели носители гомозиготного генотипа *GG* по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа *GT* (полиморфизм rs2032582;  $p = 0,037$ ) и носители генотипа *CC* полиморфизма rs1128503 гена *ABCB1* по сравнению с носителями генотипа *TC* ( $p = 0,020$ ). У носителей гомозиготного генотипа *TT* медиана остаточной концентрации аписабана в крови, скорректированная по дозе, была статистически значимо ниже по сравнению с носителями генотипов *CC* и *TC* (полиморфизм rs1045642 (C3435T);  $p = 0,027$  и  $0,034$  соответственно). Не обнаружено влияния носительства полиморфизмов генов *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) на уровень остаточной концентрации аписабана, скорректированной по дозе, и на метаболическую активность CYP3A.

8. При проспективном наблюдении у обследованных больных с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений за период наблюдения (16 недель) обнаружена статистически значимо меньшая ( $p = 0,024$ ) частота гетерозиготного генотипа *TC* полиморфизма rs1045642 по сравнению с пациентами без кровотечений. В подгруппе больных с кровотечением в анамнезе

пациентов с генотипом *GG* было статистически значимо меньше ( $p=0,016$ ), чем в группе без кровотечений (генотипы по полиморфизму 6986A>G (rs776746) гена *CYP3A5*).  $C_{min,ss}/D$  апиксабана в крови, скорректированная по дозе, статистически значимо не различалась у обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием и отсутствием кровотечений.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, находящихся на стационарном лечении, целесообразно проводить ревизию лекарственных назначений на предмет соответствия критериям *START / STOPP* и шкале антихолинергической нагрузки.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-4, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном, может быть рекомендовано определение уровня нефрина в моче для выявления подгруппы пациентов с повышенным риском кровотечений и определения тактики ведения.

3. Рутинное выполнение фармакогенетического тестирования пациентам с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-4 по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном в настоящее время не рекомендовано.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аспекты практического применения критериев *STOPP/START* у пациентов старшей возрастной группы с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в терапевтическом отделении многопрофильного стационара / **С.В. Батюкина**, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, Р.Р. Романовский, Н.А. Шаталова, М.С. Черняева, Д.А. Сычев // Медицинский алфавит. – 2021. – № 1. – С. 57–65.

2. Взаимосвязь полиморфных вариантов гена *ABCB1* (rs2032582, rs1045642, rs1128503) и гена *CYP3A5* (rs776746) с развитием геморрагических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек на фоне приема апиксабана / **С.В. Батюкина**, М.С. Черняева, К.Б. Мирзаев, Ш.П. Абдуллаев, Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 40. – С. 8–15.

3. Анализ структуры лекарственных назначений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий в условиях коморбидности и их соответствие критериям *STOPP/START* / А.И. Кочетков, **С.В. Батюкина**, Н.А. Шаталова, В.А. Дё, И.С. Куликов, Н.А. Араблинский, Н.Ю. Воеводина, В.Р. Шастина, С.В. Горбатенкова, М.С. Черняева, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 557–572.

4. Персонализация антикоагулянтной терапии прямыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек на основе фармакогенетического тестирования / Д.А.Сычев, **С.В. Батюкина**, О.Д. Остроумова, К.Б. Мирзаев, А.И. Кочетков, Ш.П. Абдуллаев, Ж.А. Созаева, П.О. Бочков, А.В. Асоскова, Н.П. Денисенко, Е.Ю. Эбзеева, М.С. Черняева // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2023. - Т. 78, № 2. - С. 120–131.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АХН – антихолинэргическая нагрузка  
АГ – артериальная гипертензия  
ВЧК – внутримозговое кровоизлияние  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса  
ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а)  
МоСа – монреальская шкала оценки когнитивных функций  
НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты  
НР – нежелательная(-ые) реакция(-и)  
ОШ – отношение шансов  
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
ТЭО – тромбоэмболические осложнения  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
C<sub>min,ss</sub> – остаточная равновесная концентрация  
C<sub>min,ss/D</sub> – остаточная равновесная концентрация скорректированная относительно суточной дозы лекарственного средства  
GDF-15 – growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15)  
КИМ-1 – kidney injury molecule-1 (молекула почечного повреждения 1 типа)  
L-FABP – liver fatty acid-binding protein (печеночная форма белка, связывающая жирные кислоты)  
Me [Q1; Q3] – медиана [первый и третий квартили]  
МоСа – Монреальская шкала оценки когнитивных функций  
NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин)  
НУНА – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)  
SD – standard deviation (стандартное отклонение среднего)