

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

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

3.1.18. – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н. Мирзаев Карин Бадавиевич
профессор, д.м.н.
Остроумова Ольга Дмитриевна

Москва — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и хронической болезни почек.....	16
1.2 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек	17
1.3 Прямые оральные антикоагулянты: апиксабан	18
1.4 Риск геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	19
1.4.1 Факторы риска развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	20
1.4.2 Существующие системы оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	21
1.4.3 Новые биомаркеры в прогнозирование риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.....	22
1.5 Влияние полиморбидности и полипразмазии на риск кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	27
1.6 Влияние артериальной гипертензии на риск кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	27
1.7 Влияние фармакокинетики и фармакогенетики на эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	29
1.7.1 Влияние генов <i>ABCB1</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>CYP3A4</i> и их полиморфизмов на метаболизм апиксабана	29
1.7.2 Влияние индукторов и ингибиторов <i>CYP450</i> и Р-гликопротеина	30
на метаболизм апиксабана	30
1.8 Влияние когнитивного и эмоционального статуса на риск кровотечений и качество жизни у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Дизайн исследования	34
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования	35
2.3 Общая характеристика обследованных пациентов	36
2.4 Методы исследования	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	45
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	58
4.1. Результаты клинических, лабораторных, инструментальных, фармакогенетического методов исследования, исследования фармакокинетики апиксабана у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от стадии хронической болезни почек	58

4.1.1 Оценка индекса коморбидности Чарлсон у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	58
4.1.2 Оценка когнитивных функций обследованных пациентов с.....	59
фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	59
4.1.3 Оценка психического статуса у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	61
4.1.4 Оценка качества жизни у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	62
4.1.5 Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	63
4.1.6 Оценка альбуминурии, уровня маркеров подоцитарного (нефрин) и тубулоинтерстициального повреждения (NGAL, KIM-1) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	65
4.1.7 Анализ медикаментозной терапии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	66
4.1.8. Фармакогенетическое тестирование и особенности фармакокинетики аписабана у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	70
4.1.9 Метаболическая активность СYP3A.....	74
4.2 Оценка наличия / отсутствия кровотечений при приеме аписабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий	75
4.2.1. Ретроспективный анализ	75
4.2.2. Проспективное наблюдение.....	79
4.3. Анализ клинических, лабораторных и фармакогенетических параметров у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений (ретроспективный анализ)	83
4.3.1 Сравнительный анализ клинических параметров обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений (ретроспективный анализ)	83
4.3.2 Сравнительный анализ лабораторных параметров у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений (ретроспективный анализ)	86
4.3.3 Оценка когнитивных функций, психического статуса и качества жизни у пациентов в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)	87
4.3.4 Оценка результатов суточного мониторирования артериального давления у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в зависимости от наличия кровотечений по анкете (ретроспективный анализ)	90
4.3.5 Анализ медикаментозной терапии у пациентов фибрилляцией предсердий и ХБП С3 и С4 стадий в зависимости наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ).....	91

4.3.6 Распределение генотипов по полиморфизмам генов <i>ABCB1</i> , <i>CYP3A5</i> и <i>CYP3A4</i> у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ)	93
4.3.7 Анализ возможной взаимосвязи между $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана с наличием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ).....	94
4.3.8 Метаболическая активность <i>CYP3A</i> в группах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ).....	95
4.4 Анализ клинических, лабораторных и фармакогенетических параметров у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть исследования).....	96
4.4.1 Оценка когнитивного, психического статуса и качества жизни обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть исследования).....	100
4.4.2 Оценка показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения	102
4.4.3 Анализ медикаментозной терапии у пациентов в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения.....	103
4.4.4 Анализ возможной взаимосвязи между наличием полиморфизмов генов <i>ABCB1</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>CYP3A4</i> и развитием кровотечения(-й) за период наблюдения у обследованных больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4.....	105
4.4.5 Оценка возможной взаимосвязи между $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана, распределением полиморфизмов <i>CYP3A5</i> и <i>ABCB1</i> и развитием кровотечений за период наблюдения	107
4.4.6 Метаболическая активность <i>CYP3A</i> у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 в зависимости от развития кровотечений за период наблюдения.....	108
4.5 Однофакторный регрессионный анализ потенциальных предикторов кровотечения у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе.....	109
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	111
5.1 Анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек (первый этап исследования)	111
5.2 Обсуждение результатов второго этапа исследования.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	131
ВЫВОДЫ.....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	139
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Шкала CHA2DS2-VASc.....	165

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Шкала HAS-BLED	165
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Опросник по кровотечениям	165
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Нейропсихологические тесты.....	171
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS).....	176
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory, BAI).....	181
ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Анкета качества жизни (SF-36)	182
ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson index)	184
ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Сравнительная характеристика SF-36 анкеты качества жизни	185

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является часто встречаемым клинически значимым нарушением ритма сердца с оценочной глобальной распространенностью в 33,5 миллиона человек [1], 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% [2]. Пациенты с сочетанием ФП и ХБП имеют более высокий риск инсульта, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность) и смертности от всех причин по сравнению с пациентами, которые имеют только ФП или только ХБП [3]. Наличие ХБП у пациентов с ФП также ассоциировано с повышенным риском кровотечения из-за нарушения функции тромбоцитов, обусловленным ХБП [4]. 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 [5].

Главной целью медикаментозной терапией у пациентов с ФП является профилактика кардиоэмболического инсульта при помощи антикоагулянтов, предпочтительно – прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [6,7]. 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 [8]. Вместе с этим риск кровотечений на фоне приема оральных антикоагулянтов увеличивается с прогрессированием ХБП [9].

В настоящее время вопрос о прогнозировании риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов остается одним из наиболее актуальных. Выделен ряд факторов, которые повышают риск развития геморрагических осложнений у пациентов с ФП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ), цистатин С, мозговой натрий-уретический пептид, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, тропонин, D-димер, фактор Виллебранда, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), уровень гемоглобина, количество тромбоцитов и др.) [10], однако продолжается поиск новых маркеров.

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 [9]. 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 СКФ [11]. Так, риск кровотечений у больных со СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² 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 м² без микроальбуинурии повышения риска кровотечения не обнаружено [11]. В то же время выделены другие, более ранние маркеры повреждения почечных клубочков (нефрин, подоцин и подокаликсин) 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), печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты (L-type fatty acid binding protein, L-FABP)) [12]. Однако значимость этих маркеров как факторов риска развития кровотечений при сочетании ФП и ХБП в настоящее время требует уточнения.

Одним из самых частых сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП является артериальная гипертензия (АГ) с распространенностью от 49% до 90% [13,14]. Кроме того, у пациентов с ФП АГ оказывает мультипликативное влияние на риск развития инсульта и кровотечений. [13,14]. В специальном субанализе исследования the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation Trial (ARISTOTLE) [15] было показано, что риск больших и клинически значимых небольших кровотечений, а также риск любых кровотечений у пациентов с ФП и неконтролируемой АГ (> 140 и/или > 90 мм рт.ст.) был статистически значимо больше, чем у пациентов с контролируемой АГ - отношение шансов (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), ИМ в анамнезе, кровотечений в анамнезе, анемии, количества баллов по шкале CHADS2 и функцию почек [15]. Известно, что риск осложнений АГ более тесно коррелирует не с офисными уровнями артериального давления АД, а с уровнями АД, полученными в ходе проведения его суточного мониторирования (СМАД) [16]. Однако в литературе отсутствуют данные о риске развития кровотечений у пациентов с ФП, в том числе в сочетании с ХБП, в зависимости от уровня АД по данным СМАД (среднесуточного, среднедневного, средненочного).

И ФП, и ХБП редко бывают единственным заболеванием у пациентов. Чаще всего у таких больных имеются множественные сопутствующие заболевания. Так, у пациентов с ФП в 83,4% имеются ≥ 2 сопутствующих заболеваний [17], а в 63–66% случаев - ≥ 3 сопутствующих хронических заболеваний [17,18]. В единичных исследованиях изучалось влияние полиморбидности на риск кровотечений и установлено, что у полиморбидных пациентов с ФП (индекс Чарлсон ≥ 4) риск развития больших кровотечений статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у больных с ФП и индексом Чарлсон от 0 до 3 баллов [19]. Также обнаружено, что риск кровотечений у пациентов с ФП, принимающих апиксабан, повышается при наличии у них ≥ 3 сопутствующих хронических заболеваний [18]. Однако, подобные исследования малочисленны и в них оценивался риск только больших кровотечений, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Известно, что индивидуальные особенности организма напрямую влияют на безопасность ЛС и поэтому их применение требует персонализированного подхода. Одним из наиболее перспективных решений в отношении риска развития НР ЛС, является, в частности, фармакогенетика - которая включает в себя исследование генетической структуры пациента в сочетании с клинической информацией для создания персонализированной схемы приема лекарств с целью повышения эффективности и безопасности фармакотерапии для конкретного пациента.

В настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние различных полиморфных вариантов генов (*ABCB1*, *ABCG2*, *CYP3A5*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность апиксабана [20,21]. И, соответственно, наличие определенных аллелей могут 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.

В настоящее время четкий алгоритм дозирования апиксабана отсутствует, за исключением рекомендаций, изложенных в инструкции к препарату о необходимости уменьшения суточной дозы апиксабана. Поэтому проблема безопасности антикоагулянтных ЛС остается актуальной, особенно у пациентов с сопутствующей ХБП. 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, добиться максимальной безопасности применения препарата.

Степень разработанности проблемы

Профилактика тромбоэмболических осложнений, главным образом инсульта, с помощью пероральных антикоагулянтов является одной из главных целей медикаментозной терапии пациентов с ФП [3]. К сожалению, несмотря на высокую эффективность, антикоагулянтная терапия ассоциирована со значительным риском развития геморрагических осложнений, в том числе фатальных, хотя этот риск и ниже при использовании ПОАК по сравнению с другими режимами антикоагулянтной терапии [8].

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 [22] и шкала ABC (включает 3

биомаркера - гемоглобин, вч-тропонин Т, ростовой фактор дифференцировки 15) [23]. 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 оценка лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП и установлена частота встречаемости неоптимальной медикаментозная терапия 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 низкий показатель когнитивных функций.

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 развитии кровотечений. Так же установлена влияние сниженной активности изоферментной группы *CYP3A* на риски кровотечений, и определены полиморфизмы, влияющие на остаточную концентрацию апиксабана.

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

В диссертационной работе использовались клинические, лабораторные и инструментальные 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 ≥ 18 лет с ФП и ХБП С3-4, принимавшие апиксабан. 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 апиксабаном. На первом визите было подписано информированное согласие, проведены комплексное клиническое обследование, ретроспективная оценка геморрагических осложнений (за весь период приема апиксабана, 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 второго 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 SD-36), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), 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), общий анализ крови, общий анализ мочи, 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.

Основные 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 и апробация результатов

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством больных, включенных 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.

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.

Публикации и участие в научных конференциях

По материалам диссертации опубликовано 3 тезисов и 4 статьи в рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК: Медицинский алфавит (ВАК, специальность - 3.1.18. внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); Эффективная фармакотерапия (ВАК, специальность - 3.1.18. внутренние болезни (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К1); Артериальная гипертензия (Scopus, ВАК, специальность - 3.1.18. внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки, коэффициент научной значимости - К1); Вестник Российской академии медицинских наук (ВАК, специальность - 3.1.18. внутренние болезни (медицинские науки); 3.3.6. фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки, коэффициент научной значимости - К1).

Результаты работы были доложены диссертантом лично в виде 6 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием: XII научно-практическая конференция Московского Городского Научного Общества Терапевтов «Актуальные вопросы терапии внутренних болезней» (Москва, 2021 г.); Конференция молодых ученых «Трансляционная медицина: возможное и реальное» 01.06.2022 г. (Москва, 2022 г.); Форум анти тромботической терапии (Fact-bridge 2022) (Москва, 2022 г.); X Санкт-петербургская школа аритмологии (X Всероссийская школа с международным участием) "Аритмология–2022: работа в новых условиях. Технологии, инновации" (Санкт-Петербург, 2022 г.); Форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества «От профилактики к

высокотехнологичной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Москва, 2022 г.); Российский конгресс «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (Москва, 2023 г.).

Личный вклад автора

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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 186 страницах, включает 7 рисунка и 82 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле. Диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 9 приложений (опросники и шкалы) и библиографического списка использованной литературы, включающего 323 источников, в том числе 20 отечественных и 303 иностранных авторов (40% работ опубликованы в течение последних 5 лет; охватывает период времени от 2019 года до 2023 года).

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).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

ФП и ХБП имеют общие факторы риска и становятся все более распространенными во всем мире. Частота ФП в общей популяции прогрессивно растет в результате увеличения продолжительности жизни, распространенности факторов риска ее развития и улучшения выживаемости после ИМ [24]. И, хотя показатели заболеваемости и распространенности варьируются от страны к стране, практически каждое опубликованное исследование демонстрирует рост заболеваемости и распространенности ФП, который, по прогнозам, значительно увеличится в последующие десятилетия [25-31].

Так, распространенность ФП среди взрослого населения составляет от 2-х до 4-х%, при этом ее частота встречаемости увеличивается с возрастом — до 6% в возрасте 60–69 лет, от 9 до 14% в возрасте 70–89 лет и 22% - у пациентов 90 лет и старше [7]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин [7]. Согласно данным, число пациентов страдающих ФП в 2010 г. составило 33,5 миллиона человек, из которых 20,9 миллиона мужчин и 12,6 миллиона женщин [27]. В настоящее время в Европе число пациентов, страдающих ФП, доходит до восьми миллионов человек, и по прогнозам это число может увеличиться в 2,3 раза к 2060 г. [24]. В США ФП страдают около 3–5 миллионов человек, и к 2050 г. ожидаемое число составит 8 миллионов [28]. В Российской Федерации среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы около 8% пациентов имеют диагноз фибрилляция / трепетание предсердий (по коду I48 в МКБ-10), что соответствует распространенности ФП, равной 2536 на 100 тысяч человек [32, 33].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность ХБП в разных странах варьирует от 12,4% до 17,6%, и в среднем во всем мире составляет 13,4% [34]. В России у пациентов трудоспособного возраста ХБП встречается в 16% случаях, а у пациентов старше 60 лет – в 36% случаев [34].

У больных с ФП ХБП является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний. Так, согласно результатам проведенных исследований, среди популяции пациентов, страдающих ФП, ХБП встречается в 40–50% случаев [2, 35, 36]. По данным регистра ORBIT-AF [7], у 30% пациентов с ФП отмечается ХБП III, IV или V стадии, а по данным отечественного регистра РЕКВАЗА, примерно половина пациентов с ФП имеют сопутствующую патологию почек [7].

С другой стороны, ФП является часто встречающимся сопутствующим заболеванием у пациентов с ХБП [7], и по мере снижения функции почек распространенность ФП только увеличивается: так, в исследовании проведенном в Японии, среди 235 818 пациентов, наблюдаемых в течение 6 лет, распространенность ФП увеличилась на 57% у пациентов с

расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$ по сравнению с 32% у больных с рСКФ от 30 до 59 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$ [37]. Другие исследования демонстрируют, что у пациентов с ХБП, не получающих диализ, ФП встречается у 1 из 5 пациентов [35], а у больных с ХБП на диализе – примерно у 1 из 3 пациентов [38, 39].

ФП и ХБП тесно связаны между собой и имеют несколько общих факторов риска АГ, сахарный диабет (СД), ожирение, метаболический синдром и др.). Следовательно, рост заболеваемости и распространенности ФП связан с параллельным ростом ХБП и наоборот [40, 41].

1.2 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек

Сочетание ФП и ХБП указывает на клиническое состояние, характеризующееся очень высоким риском тромбоэмболических событий (кардиоэмболический инсульт, системная тромбоэмболия), геморрагических осложнений и смерти [7,42]. Так, в исследовании, в которое было включено более 116 000 пациентов с ХБП (рСКФ <60 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$), впервые выявленная ФП была ассоциирована с более высокой частотой как инсульта, так и смерти [43]. У пациентов с ХБП ФП является не только независимым предиктором смерти, но и маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними последствий [44]. Так, в исследовании, в котором принимали участие 206 229 пациентов с ХБП, за 5-летний период наблюдения развитие ФП было ассоциировано с повышенным риском прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) - на 67% [45].

Риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и ХБП. ХБП является независимым фактором риска возникновения инсульта [46]. Риск инсульта или системной тромбоэмболии вследствие ФП у людей с ХБП без диализа значительно выше, чем у людей с нормальной функцией почек (относительный риск (ОР) 1,49; 95% ДИ: 1,38–1,59), как и у пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ОР 1,83; 95% ДИ: 1,57–2,14; $p<0,001$) [47]. Прогрессирование ХБП напрямую влияет на риск инсульта: на каждые 10 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$ снижения СКФ риск инсульта повышается на 7% [48]. Предполагаемые причины повышения риска тромбоэмболических событий при сочетании ФП и ХБП многообразны.

Так, пациенты с ХБП имеют повышенную предрасположенность к развитию и более быстрому прогрессированию атеросклероза, что сопровождается увеличением скорости пульсовой волны и уменьшением эндотелийзависимой вазодилатации (эндотелиальная дисфункция) [49, 50]. Более высокие эндогенные уровни эндотелина-1 и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в плазме крови у больных с ХБП, по-видимому, ассоциированы с повышенной предрасположенностью к тромбоэмболии [51]. Кроме того, сниженная СКФ

является независимым предиктором низкой сократимости ушка левого предсердия и скорости его опорожнения [52, 53], что способствует образованию в левом предсердии плотного спонтанного эхокардиографического контраста, а этот феномен является показателем значимого застоя крови и ассоциирован с повышенным тромбогенным риском [54,55]. Помимо этого, при ХБП наблюдается увеличение уровня воспалительных и прокоагулянтных биомаркеров, которые усиливают активность тромбоцитов и образование тромбов [56,57]. Снижение метаболизма С-реактивного белка, повышение уровня провоспалительных белков (интерлейкин-1, ФНО- α , D-димер) и прокоагулянтных факторов (VII, VIII, фибриноген, фактор фон Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена)) и ингибирование плазмина липопротеином (а) являются наиболее важными гематологическими нарушениями, описанными у пациентов с ХБП [58-61].

Несмотря на то, что имеющиеся данные научной литературы убедительно доказывают, что наличие ХБП повышает риск развития тромбоэмболических событий, в том числе ишемического инсульта, у пациентов с ФП, наличие ХБП не включено в шкалу CHA2DS2-VASc, которая используется для стратификации риска инсульта и выбора тактики назначения антикоагулянтной терапии у больных с ФП согласно действующим российским и европейским рекомендациям [6, 7].

1.3 Прямые оральные антикоагулянты: аписабан

ФП связана с повышенным риском ишемического инсульта и системной тромбоэмболии – от менее чем 1% до примерно 20% в год [7]. Среди всех ишемических инсультов от 20% до 30% ассоциированы с наличием ФП [7]. Пероральная антикоагулянтная терапия (АКТ) у пациентов с ФП снижает риск инсульта более чем на 60% [62, 63]. К ПОАК относятся прямой ингибитор тромбина дабигатран и прямые ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписабан, эдоксабан и бетриксабан (не зарегистрирован в РФ)).

В сравнительных исследованиях с варфарином ПОАК продемонстрировали стабильную эффективность и безопасность у пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести по сравнению с пациентами без ХБП в соответствующих подгруппах базовых исследований ПОАК [64-67]. Результаты клинических испытаний фазы III показали, что ПОАК снижали риск инсульта на 19% по сравнению с варфарином, в основном из-за значительно более низкой частоты геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений [68].

Однако в базовые исследования ПОАК не включали пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Результаты специально проведенного субанализа исследования Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) изучавших пациентов принимавших аписабан или плацебо, позволяют предположить, что при более низких значениях клиренса креатинина (КК) становится более заметным уменьшение

риска развития кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином, а также сохраняются преимущества апиксабана над варфарином в снижении частоты инсультов [64, 69].

Механизм действия, фармакокинетические и фармакодинамические особенности апиксабана. Апиксабан представляет собой высокоселективный, обратимый и прямой пероральный ингибитор активированного фактора свертывания крови X, который является конечной точкой внутреннего и внешнего путей свертывания крови. Кроме того, апиксабан обладает способностью косвенно ингибировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином [70]. Этот новый ПОАК представляет собой пероральную форму немедленного высвобождения с быстрым растворением, линейной фармакокинетикой, хорошей биодоступностью и быстрым началом и окончанием действия [70].

Максимальная концентрация апиксабана в плазме (C_{max}) достигается через 3–4 ч после перорального приема [71, 72]. Биодоступность апиксабана при пероральном приеме составляет примерно 50% [73]. А биодоступность 2,5 мг апиксабана была примерно на 60% и 84% ниже при высвобождении в дистальный отдел тонкой кишки и восходящую ободочную кишку соответственно [74].

Внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность составляет примерно 20% и 30% соответственно [70]. Связывание апиксабана с белками плазмы у человека высокое и составляет примерно 87%, [75]. Апиксабан транспортируется Р-гликопротеином [76].

Метаболические пути апиксабана включают О-деметилирование, гидроксилирование и сульфатирование гидроксилированного О-деметилапиксабана [77], Четверть абсорбированного количества превращается в неактивные метаболиты в основном с помощью цитохрома P450 CYP3A4/5 с незначительным участием CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и CYP2J2 [74], а также сульфотрансфераз SULT1A1 и SULT1A2 (что приводит к образованию О-десметил-апиксабана сульфата) [78]. Доля 27% апиксабана выводится с мочой в неизменном виде, остальная часть апиксабана и неактивные метаболиты выводятся с калом [79, 80]. Общий клиренс апиксабана из плазмы крови составляет 3,3 л/ч, а почечный клиренс — 0,9 л/ч (27% от общего клиренса), как определено в двух исследованиях с его внутривенным (в/в) введением [79,80]. Нарушение функции почек не оказывает влияния на C_{max} апиксабана. Однако при снижении КК от 51 до 80 мл/мин, от 30 до 50 мл/мин и от 15 до 29 мл/мин отмечается повышение концентрации апиксабана на 16, 29 и 44% соответственно. Период полувыведения апиксабана ($T_{1/2}$) составляет 12 часов [81-83].

1.4 Риск геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

1.4.1 Факторы риска развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Для профилактики кардиоэмболического инсульта пациентам с неклапанной ФП показано назначение антикоагулянтов, предпочтительно - ПОАК [7]. Однако применение антикоагулянтной терапии ассоциировано с повышением риска кровотечений. Так, частота массивных кровотечений у пациентов с ФП находящихся на терапии ПОАК составляет 2–4% в год, при остаточной частоте инсульта 1,5–2,5% в год [68], а сочетание таких заболеваний, как ФП и ХБП только усложняет ведение пациентов из-за повышенного риска как тромбоемболических осложнений, так и тяжелых кровотечений [7]. Так, например в одном крупном когортном исследовании 12394 пациентов было продемонстрировано, что сочетание ФП и ХБП было ассоциировано с 3,0-кратным (95% ДИ: 2,0–4,4) повышением риска кровотечений по сравнению с лицами без ФП и ХБП. Именно пациенты с ФП и ХБП имели самый высокий риск кровотечений (показатель заболеваемости 17,2 на 1000 человеко-лет) [84]. Ретроспективное обсервационное когортное исследование показало, что у пациентов с ФП наличие ХБП было ассоциировано с увеличением частоты кровотечений с 0,89 до 4,91 событий/100 человеко-лет, в том числе частота желудочно-кишечных кровотечений возросла с 0,60 до 3,97/100 человеко-лет, а частота внутричерепных кровоизлияний – с 0,29 до 0,94/100 человеко-лет по сравнению с нормальной почечной функцией [9].

Помимо факта наличия ХБП, предиктором развития кровотечений является величина СКФ. Так, в одном исследовании показано, что СКФ <30 мл/мин/1,73 м² были статистически значимо ассоциированы с повышенным риском развития кровотечения, особенно у пожилых пациентов с ФП [85]. Еще в одном исследовании обнаружено, что у больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, при значениях рСКФ в диапазоне от 25 до 36 мл/мин/1,73 м² частота кровотечений статистически значимо увеличивалась (р=0,046); при значениях рСКФ в диапазоне от 37 до 50 мл/мин/1,73 м² обнаружена сходная тенденция (р=0,053) (после поправки на возраст, пол, наличие ряда сопутствующих заболеваний и факт назначения антикоагулянтной терапии / доза антикоагулянта). Соответственно, наблюдалась нелинейная зависимость между значением рСКФ и случаями кровотечения.

У пациентов с ФП, страдающих ХБП, определен **ряд факторов, влияющих на риск кровотечений**, в частности, снижение количества и/или нарушение функции тромбоцитов, уремические токсины, неконтролируемая АГ, повторные катетеризации для проведения диализа и инвазивные процедуры. Так, нарушение функции тромбоцитов включают снижение внутриклеточного аденозиндифосфата (АДФ), нарушение высвобождения белка альфа-гранулы тромбоцитов, повышение внутриклеточного цАМФ, аномальный метаболизм арахидоновой кислоты и активность циклооксигеназы, нарушение активности GP IIb/IIIa и изменение фактора

фон Виллебранда, способствующие прогеморрагическому состоянию [86-88]. Уремические токсины изменяют кровоток и усиливают дефицит эритропоэтина [69, 88].

Все ПОАК выводятся почками, хотя и в разной степени, дабигатран-80%, эдоксабан - 50%, ривароксабан - 35% и апиксабана - 27% [70, 79–91]. Потому снижение функции почек также является фактором, повышающим риск возникновения НР данных ЛС из-за более медленного выведения, приводящего к повышению концентрации ПОАК в плазме крови [5]. Хотя существует зависимость "доза-реакция" для концентраций этих препаратов в плазме крови и риском кровотечений [92, 93], идеальные терапевтические диапазоны концентраций ПОАК на сегодняшний день еще четко не установлены [94].

1.4.2 Существующие системы оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий

На основании различных клинических и лабораторных параметров, ассоциированных с повышенным риском кровотечения у пациентов с ФП, были разработаны различные специальные оценки риска кровотечений. (HAS-BLED, ABC, ATRIA, ORBIT-AF и HEMORR2HAGES) [95].

Шкала HAS-BLED была разработана в 2010 г. для определения риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП, получающих терапию варфарином [22]. Шкала HAS-BLED в сравнительных исследованиях показала лучшую прогностическую значимость для оценки риска клинически значимого кровотечения и такую же прогностическую способность для оценки риска большого кровотечения по сравнению с другими шкалами [96]. Преимущество этой шкалы над другими подобными шкалами заключается в том, что она более удобна для применения в клинической практике и содержит информацию, чаще всего имеющуюся у врача еще до начала антикоагулянтной терапии. В 2006 г. учеными из Вашингтонского университета была предложена шкала HEMORR2HAGES для оценки риска тяжелых кровотечений [97]. По сравнению с HAS-BLED, шкала HEMORR2HAGES не имеет существенных преимуществ и является более сложной, поскольку она включает в себя генетическую чувствительность к варфарину (полиморфизм *CYP2C9*), что ограничивает ее клиническое применение [98]. В 2011 г. была разработана шкала ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation), которая включает в себя наличие анемии (уровень гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин), тяжелого поражения почек (СКФ<30 мл/мин либо диализ), возраст пациентов старше 75 лет, любое кровотечение в анамнезе и АГ [99]. В 2015 г. была предложена шкала ORBIT (включает возраст старше 75 лет, сниженный гемоглобин/гематокрит/анемия, кровотечение в анамнезе, дисфункцию почек, лечение антиагрегантами), которая также была валидизирована для пациентов, находящихся на терапии антагонистами витамина К (АВК) [100].

Необходимо отметить, что вышеперечисленные шкалы были разработаны для прогнозирования риска больших кровотечений у пациентов с ФП на фоне терапии АВК. Это не позволяет автоматически экстраполировать их применение на терапию ПОАК.

Проведенное исследование ARISTOTLE (2012 г.) [64] привело к появлению шкалы ABC (age- возраст, biomarkers - биомаркеры [GDF-15, тропонин и гемоглобин], clinical history - историю болезни), в ней помимо возраста и факта наличия кровотечения в анамнезе учитывались такие лабораторные параметры, как гемоглобин, тропонин и growth differentiation factor 15 (GDF-15) — белок, который играет важную роль в регуляции воспаления и апоптоза в тканях при повреждении, а также во время различных патологических процессов. Шкала ABC-кровотечения, включающая эти 3 биомаркера, в сравнительном исследовании показала лучшую прогностическую значимость, чем шкалы HAS-BLED и ORBIT [23]. Однако определение этих биомаркеров не всегда доступно в обычной клинической практике [101].

Прогностическая значимость всех вышеперечисленных шкал и биомаркеров изучалась в общей популяции пациентов с ФП, без учета наличия сопутствующих заболеваний, в том числе ХБП. И хотя шкалы HAS-BLED, ATRIA, ORBIT и HEMORR2HAGES в той или иной степени учитывают состояние функции почек, в них не учитывается весь диапазон значения рСКФ [22,97,99,100]. Так, например, согласно шкале HAS-BLED 1 балл присваивается при хроническом диализе, либо трансплантации почки, либо при уровне креатинина в сыворотке крови > 200 мкмоль/л [22].

Согласно действующим рекомендациям, высокий риск кровотечения не является противопоказанием для назначения пероральных антикоагулянтов [7]. Поэтому продолжают поиски новых маркеров способных прогнозировать риск кровотечений у пациентов с ФП, в том числе при сочетании ФП и ХБП.

1.4.3 Новые биомаркеры в прогнозирование риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

В последние годы появились данные о взаимосвязи *цистатина С* (ингибитор цистеиновой протеазы) с риском кровотечений у пациентов с нарушением функции почек и ФП [102]. Так, в специально проведенный субанализ исследования ARISTOTLE [102] были включены 14800 пациентов со средней СКФ по СКD-EPI с коррекцией по цистатину С, равной 74,2 мл/мин. Среди прочих результатов авторы обнаружили, что добавление в методику расчёта СКФ уровня цистатина-С в крови позволяет повысить предиктивную ценность СКФ в отношении больших кровотечений: с-индексы для СКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI с учётом цистатина-с и цистанина-с/креатинина, составили 0,611 и 0,612 соответственно. В то же время аналогичные показатели для СКФ, рассчитанной по СКD-EPI, но с учётом только уровня

креатинина и по MDRD-формуле (т.е. тоже без учета цистатина-с) составляли, соответственно, 0,592 и 0,575. В субанализе исследования The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) [66] у пациентов с ФП (n=6190), с КК >30 мл/мин и по крайней мере ещё одним фактором риска тромбоэмболических событий, рандомизированных либо в группу терапии дабигатраном, либо варфарином, было обнаружено, что повышение уровня цистатина-с ассоциировано с увеличением, в том числе, и риска кровотечений, даже после поправки на применяемый антикоагулянт и наличие факторов риска инсульта по шкале CHADS2. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи уровня цистатина С с риском развития кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от стадии ХБП.

На сегодняшний день общепризнанным признаком поражения нефрона при тех или иных состояниях является *микроальбуминурия*, которая определяется как содержание в суточной моче альбумина 30–300 мг и/или соотношение альбумин/креатинин 30–300 мг/г (предпочтительно в утренней порции мочи) [103, 104]. В доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи микроальбуминурии с риском неблагоприятных событий именно у пациентов с ФП, однако имеются сведения о наличии такой взаимосвязи у больных с ХБП [11]. Так, было установлено, что наличие СКФ <45 мл/мин/1,73 м² и микроальбуминурии ассоциировано с повышением риска кровотечений в 3,5 раза (95% ДИ: 2,3–5,3), в то время как при той же СКФ, но без микроальбуминурии повышения риска возникновения кровотечений обнаружено не было (ОР 1,3; 95% ДИ: 0,7–2,5). В другом ретроспективном когортном исследовании на выборке из 516197 пациентов в возрасте ≥40 лет изучалась взаимосвязь риска кровотечений с уровнем СКФ (группы: ≥90 мл/мин/1,73 м²; 60 – <90 мл/мин/1,73 м²; 45 – <60 мл/мин/1,73 м²; 30 – <45 мл/мин/1,73 м²; 15 – <30 мл/мин/1,73 м²; <15 мл/мин/1,73 м²) и соотношением альбумин/креатинин (группы >300 мг/г; 30 – 300 мг/г; <30 мг/г) [105]. Как обнаружили авторы, кумулятивная 3-летняя частота кровотечений возрастает в 20 раз по мере снижения СКФ и увеличения соотношения альбумин/креатинин (среди пациентов с наивысшей СКФ и наименьшим соотношением альбумин/креатинин - 0,5%; среди больных с наименьшей СКФ и наибольшим соотношением альбумин/креатинин - 10,1%) [105]. При мультивариантном анализе с использованием в качестве референсной группы пациентов с наивысшей СКФ и наименьшим соотношением альбумин/креатинин у больных со СКФ 15 – <30 мл/мин/1,73 м² и наименьшим уровнем соотношения альбумин/креатинин ОР кровотечений составил 1,9 (95% ДИ: 1,5-2,4), при наличии той же СКФ, но с наивысшим соотношением альбумин/креатинин ОР возрастал до 3,7 (95% ДИ: 3,0-4,5) [105]. В свете имеющихся данных представляет интерес изучение возможной взаимосвязи уровня экскреции альбумина с мочой с риском кровотечений у пациентов с сочетанием ФП и ХБП.

В то же время выделены другие, более ранние *маркеры повреждения почечных клубочков (нефрин, подоцин) 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), *печеночный тип белка, связывающего жирные кислоты* (L-type fatty acid binding protein, L-FABP)) [12], которые также могут являться маркерами риска кровотечений.

Нефрин представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый в клубочковых подоцитах, где он играет ключевую роль в формировании барьера клубочковой фильтрации и в поддержании его функции [106]. Он экспрессируется на латеральной стороне ножки подоцитов [107]. Основная роль нефрина заключается в предотвращении прохождения белка через гломерулярный барьер независимо от типа заболевания. Впервые он был выявлен у детей с врожденным нефротическим синдромом [108]. Ранними событиями в поврежденных подоцитах являются изменения щелевой диафрагмы, реорганизация структуры ножки со слиянием фильтрационных щелей и апикальным смещением и, наконец, отслоение от базальной мембраны клубочков [109]. Эти изменения могут привести к тяжелым и прогрессирующим повреждениям клубочков, присутствующим при различных заболеваниях клубочков: болезни минимальных изменений, мембранозной гломерулопатии, серповидном гломерулонефрите, коллапсирующей гломерулопатии, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, диабетической нефропатии и волчаночном нефрите [106]. Все эти подоцитопатии приводят к появлению нефрина в моче [106]. По данным литературы, нефрин мочи является более чувствительным биомаркером, чем альбуминурия, при ранних стадиях диабетической нефропатии [110]. Гипергликемия изменяет экспрессию нефрина, его фосфорилирование и, наконец, подавление, а также вызывает разрушение подоцитов. Нефринурия присутствует у 100% больных СД с микро- и макроальбуминурией и примерно у 50% больных с нормоальбуминурией, что свидетельствует о том, что она может предшествовать микроальбуминурии. Кроме того, уровень нефрина в моче пропорционально увеличивается от нормоальбуминурии к макроальбуминурии. Это может подчеркнуть роль метаболизма подоцитов в патогенезе диабетической нефропатии [111-113].

Подоцин представляет собой белок, который является важным компонентом щелевой диафрагмы клубочков. Он играет важную роль в опосредованной нефрином клеточной передаче сигналов и обеспечивает структуру и функцию подоцитов [114]. Мутации подоцина вызывают целый спектр заболеваний почек, от неонатального нефротического синдрома до фокально-сегментарного гломерулосклероза с поздним началом. Экспериментальные исследования на мышцах показали, что отсутствие подоцина приводит к быстро прогрессирующему заболеванию почек, характеризующемуся мезангиосклерозом, гломерулосклерозом, тубулоинтерстициальным повреждением и нефротическим синдромом [115].

По данным литературы, подоцин может являться ранним биомаркером наличия диабетической нефропатии, ассоциированным с тяжестью заболевания [116, 117]. Так, согласно результатам проведенных исследований, у больных СД уровни подоцина в моче были выше по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, причем независимо от значений соотношения альбумина/креатинина, в том числе и у пациентов с нормоальбуминурией. С другой стороны, была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между СКФ и уровнем альбумина в сыворотке крови, с одной стороны, и концентрацией подоцина в моче, с другой стороны, а также обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь концентраций креатинина в сыворотке крови и подоцина в моче [116, 117]. По мнению ряда ученых, обнаружение подоцитов в мочевом осадке может быть маркером тяжелого повреждения почек и активности заболевания. Соответствующее исследование показало, что подоцин отсутствует в моче у здоровых людей и у пациентов с сочетанием СД и ХБП с нормоальбуминурией; однако он обнаруживается у больных СД с наличием микро- и макроальбуминурии [118].

Ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin/ *NGAL*/ **липокалин 2**) – представляет собой гликопротеин, который секретируется различными типами тканей человека, включая желудочно-кишечный тракт, дыхательную систему и высвобождается из нейтрофилов и многих эпителиальных клеток, включая эпителиоциты канальцев почек, выполняя защитную функцию (бактерицидные свойства, регуляция воспаления и роста клеток) [119]. В почках *NGAL* экскретируется из эпителиальных клеток петли Генле и у здоровых людей определяется в моче на очень низком уровне. Увеличение экскреции *NGAL* с мочой происходит в ответ на повреждение почечных канальцев (ишемическое или токсическое) и зависит от его степени тяжести. Различные исследования показали, что *NGAL* мочи является чувствительным биомаркером повреждения почек у пациентов с острым повреждением почек (ОПП), а также с наличием других заболеваний почек, таких как, например, тубулоинтерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия или нефротический синдром [120]. Уровень экспрессии *NGAL* коррелирует со степенью повреждения почек и может помочь отличить пациентов с более высоким риском быстрого снижения функции почек [121,122,123]. Экспрессия *NGAL* приводит к усиленной клеточной пролиферации, цитогенезу, повреждению почек и прогрессированию ХБП [122]. *NGAL* показал хорошую корреляцию с рСКФ, цистатином-С и креатинином сыворотки крови [124]. Кроме того, *NGAL* в моче является значимым предиктором повреждения почек до выявляемых изменений рСКФ, а его уровень коррелирует со значениями СКФ у пациентов с СД 2 типа и нормоальбуминурией [122,125].

Молекула почечного повреждения 1 типа (kidney injury molecule-1 / **KIM-1**) представляет собой трансмембранный гликопротеин I с внеклеточным

иммуноглобулиноподобным доменом [126]. KIM-1 также играет роль рецептора фосфатидилсерина, который трансформирует эпителиальные клетки в полупрофессиональные фагоциты [127]. Он экспрессируется в небольших количествах в почках и других органах. KIM-1 значительно увеличивается при повреждении почек, особенно после ишемически-реперфузионного повреждения, при некоторых почечных тубулоинтерстициальных заболеваниях и поликистозе почек [126, 128]. Растворимая форма KIM-1 человека была обнаружена в моче пациентов с острым канальцевым некрозом вскоре после почечного повреждения, что коррелировало со степенью его тяжести [128, 129]. Согласно этим фактам, KIM-1 может рассматриваться как биомаркер повреждения проксимальных канальцев почек и связанных с ним процессов восстановления [126, 128].

В контексте хронических заболеваний почек KIM-1 также является чувствительным биомаркером хронического повреждения проксимальных канальцев, что коррелирует с заболеваемостью, прогрессированием и прогнозом ХБП [128]. Продолжающаяся хроническая экспрессия KIM-1 в почечных канальцах способствует секреции хемотаксического белка 1 моноцитов и, следовательно, стимулирует провоспалительную среду и фиброз [128]. В исследовании наиболее распространенного типа ХБП, т.е. диабетической нефропатии, на ранних стадиях данного заболевания экспрессия KIM-1 в клубочках была значительно повышена, главным образом в пролиферативном париетальном эпителии капсулы [128]. Его экспрессия увеличивалась по мере прогрессирования диабетической нефропатии и коррелировала с протеинурией [128].

Печеночные форма белка, связывающая жирные кислоты (liver fatty acid-binding protein / L-FABP/ ***FABP1***) представляет собой растворимый белок, обнаруживаемый преимущественно в цитоплазме гепатоцитов, энтероцитов, клеток проксимальных канальцев почек и альвеолярного эпителия [130]. В физиологических условиях альбумин фильтруется из клубочков и реабсорбируется преимущественно в проксимальных канальцах в связи со свободными жирными кислотами [131]. L-FABP связывает жирные кислоты с длинной цепью, что играет роль в метаболизме жирных кислот, внутриклеточной передаче сигналов и способствует выведению продуктов перекисного окисления липидов, обеспечивая нефропротекцию [131].

У пациентов с ХБП жирные кислоты перегружают проксимальные канальцы, и обнаруживается массивная протеинурия [131]. Экспрессия L-FABP и экскреция его с мочой увеличиваются под действием различных стрессоров, таких как протеинурия, гипергликемия, канальцевая ишемия, токсины и солечувствительная АГ [132]. Уровни L-FABP в моче точно отражают степень тубулоинтерстициального повреждения и в значительной степени коррелируют с прогнозом и темпами прогрессирования ХБП [132]. Сходные данные были

получены и в работе L. Holzscheiter и соавт. [133]. У пациентов с СД, независимо от его типа, уровни L-FABP в моче выше при нормоальбуминурии, чем при наличии микроальбуминурии, таким образом, его концентрация отражает изменения, происходящие на ранней стадии диабетической нефропатии [132].

В доступной научной литературе нам не удалось найти исследований, в которых изучалась бы потенциальная взаимосвязь содержания вышеперечисленных ранних маркеров почечного повреждения с риском развития кровотечений у пациентов с ФП и ХБП, следовательно, значимость этих маркеров как факторов риска развития кровотечений при сочетании ФП и ХБП разных стадий требует уточнения.

1.5 Влияние полиморбидности и полипрагмазии на риск кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

И ФП, и ХБП редко бывает единственным заболеванием у пациентов. Чаще всего у таких больных имеются множественные сопутствующие заболевания. Так, у пациентов с ФП в 83,4% имеются ≥ 2 сопутствующих заболеваний [17], а в 63–66% случаев - ≥ 3 сопутствующих хронических заболеваний [17,18]. Для подсчета *полиморбидности* предложены различные индексы, один из них индекс Чарлсон [134]. Установлено, что у пациентов с ФП и высоким индексом Чарлсон (≥ 4) риск развития больших кровотечений статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у больных с ФП и индексом Чарлсон от 0 до 3 баллов [19]. Также обнаружено, что риск кровотечений у пациентов с ФП, принимающих аписабан, повышается при наличии у них ≥ 3 сопутствующих хронических заболеваний [18]. Однако, требует уточнения влияние индекса коморбидности на риск развития кровотечений у пациентов с сочетанием ФП и ХБП различных стадий.

У полиморбидных пациентов с ФП статистически значимо чаще выявляется *полипрагмазия*, по сравнению с больными ФП без сопутствующих заболеваний: в 62,6% и 19,8% случаев, соответственно, $p < 0,001$ [17]. В среднем, полиморбидные пациенты с ФП получают $4,9 \pm 1,5$ против $3,4 \pm 1,5$ ЛС для больных с ФП без сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$) [17]. Полипрагмазия увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий и, тем самым, риск любых лекарственных НР, в том числе кровотечений [135]. Однако, влияние полипрагмазии на риск кровотечений у больных с ФП и ХБП различных стадий требует уточнения.

1.6 Влияние артериальной гипертензии на риск кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

АГ является наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов с ФП: ее частота достигает $\geq 90\%$ [13, 14]. Согласно шкале HAS-BLEED уровень систолического артериального давления (САД) выше 160 мм рт.ст. является общепризнанным фактором риска развития

кровотечений у пациентов с ФП, получающих варфарин [22], а также ПОАК ривароксабан [136]. Однако, риск кровотечений повышается при более низких уровнях САД, а также при повышении диастолического артериального давления (ДАД). Так, например, в одном проспективном исследовании было продемонстрировано, что частота больших кровотечений была статистически значимо больше у пациентов с ФП и АГ, имеющих САД ≥ 150 мм рт.ст., по сравнению с больными с ФП без АГ (ОШ 2,01; 95% ДИ: 1,21–3,23) [137]. Похожие результаты были получены в субанализе исследования Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation (ENGAGE AF-TIMI 48) [138]: у пациентов с ФП и неконтролируемой АГ (САД ≥ 150 мм рт.ст.) по сравнению с больными с ФП и контролируемой АГ (САД 140–150 мм рт.ст.) риск больших кровотечений был выше (ОШ 1,36 (95% ДИ: 1,13–1,62) и 1,64 (95% ДИ: 1,26–2,12) соответственно). Еще в одном специально проведенном субанализе исследования ARISTOTLE было показано, что риск больших и клинически значимых небольших кровотечений, а также риск любых кровотечений у пациентов с ФП и неконтролируемой АГ (АД > 140 и/или > 90 мм рт.ст.) был статистически значимо больше, чем у пациентов с контролируемой АГ – ОШ 1,14 (95% ДИ: 1,01–1,28) и 1,11 (95% ДИ: 1,04–1,18) с поправкой на возраст, пол, расу, регион проживания, наличие ИБС, ИМ в анамнезе, кровотечений в анамнезе, анемии, количества баллов по шкале CHADS2 и функцию почек [15].

В мета-анализе включавшем в себя 5 исследований (ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48, ROCKET-AF, J-ROCKET [15,138–140]) не было обнаружено взаимосвязи между эффективностью или безопасностью ПОАК / АВК с наличием / отсутствием АГ, однако при этом выявлено, что риск геморрагического инсульта был выше у пациентов с ФП при наличии АГ по сравнению с пациентами с ФП без АГ (ОР 1,98; 95% ДИ: 1,24–3,16) [139]. Необходимо отметить, что результаты данного мета-анализа не охватывают весь диапазон уровней АД, т.к. в ряде исследований не были включены пациенты с очень высоким уровнем АД (САД ≥ 170 –180 мм рт.ст.), а также отсутствуют данные о влиянии повышенной вариабельности АД или уровней АД, полученных при проведении СМАД, на риски тромбоэмболических событий и кровотечений у больных с ФП (вариабельность АД является независимым фактором риска развития инсульта, а уровни АД по СМАД более тесно коррелируют с риском развития осложнений, в том числе инсультов, у пациентов с АГ [140–142]).

Также известно, что риск сердечно-сосудистых осложнений и темпы прогрессирования ХБП у больных с ХБП более тесно коррелируют не с офисными уровнями АД, а с уровнями АД, полученными в ходе проведения СМАД [16]. СМАД в дополнении к рутинному измерению АД на приеме у врача рекомендован для контроля эффективности лечения АГ в российских клинических рекомендациях Минздрава РФ по АГ (2020 г.) [143]. Однако в доступной научной литературе отсутствуют данные о риске развития кровотечений у пациентов с ФП, в том числе в

сочетании с ХБП, в зависимости от уровня АД по данным СМАД (среднесуточного, среднедневного, средненочного), а также вариабельности АД.

1.7 Влияние фармакокинетики и фармакогенетики на эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Известно, что безопасность ЛС напрямую зависят от индивидуальных особенностей организма и поэтому их применение требует персонализированного подхода. Одним из наиболее перспективных решений в отношении риска развития лекарственных НР, является, в частности, фармакогенетика - которая включает в себя исследование генетических особенностей пациента в сочетании с клинической информацией для создания персонализированной схемы приема ЛС для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии для конкретного пациента. Межиндивидуальная вариабельность фармакодинамики и фармакокинетики ЛС и, в частности, апиксабана, высока и может быть результатом генетического полиморфизма генов, кодирующих белки, ответственные за активацию, транспорт или метаболизм ЛС.

Исходя из особенностей метаболизма апиксабана можно предположить влияние различных генов (*ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность апиксабана. И, соответственно, данные гены могут быть детерминантой для развития НР апиксабана, таких как кровотечения.

1.7.1 Влияние генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и их полиморфизмов на метаболизм апиксабана

В настоящее время существуют единичные исследования, демонстрирующие влияние полиморфизма различных генов (*ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность апиксабана. Например, в исследовании С. Dimatteo и соавт. [144] была обнаружена связь между полиморфизмом rs4148738 гена *ABCB1* и увеличением пиковой концентрации апиксабана ($p < 0,05$). В 2017 г. S. Ueshima и соавт. [20] у 44 японских пациентов, получавших антикоагулянтную терапию по поводу неклапанной ФП, выявили статистически значимо большие значения соотношения остаточная концентрация / доза апиксабана в плазме крови у носителей полиморфизма гена *CYP3A5**1/*3 или *3/*3 (rs776746) по сравнению с пациентами с генотипом *CYP3A5**1/*1 ($p < 0,05$), а также у пациентов с генотипом *ABCG2* 421A/A по сравнению с больными с генотипом *ABCG2* 421C/C ($p < 0,01$). Полиморфизм гена *ABCB1* не оказывал влияния на это соотношение. Кроме того, авторы обнаружили, что соотношение остаточная концентрация / доза апиксабана в плазме крови снижалось параллельно увеличению рСКФ.

В исследовании А.В. Крюкова (2018г.) [145] на выборке 17 российских пациентов, получавших апиксабан в дозе 10 мг/сут., не было обнаружено значимого влияния полиморфного

варианта гена *ABCB1* rs1045642 и rs4148738 или *CYP3A5* rs776746 на фармакокинетику апиксабана у пациентов с ФП и острым инсультом. В 2019 г. А. Huppertz и соавт. [146] описали клинический случай пациентки с ФП с резко повышенными концентрациями апиксабана в плазме через 3 часа (пиковая концентрация) и через 12 часов после перорального приема: 1100 нг/мл и 900 нг/мл соответственно по сравнению с ожидаемым диапазоном (от 91 до 321) нг/мл (пиковая) и от 41 до 231 нг/мл через 12 часов. К такому увеличению потенциально могли привести четыре обнаруженных у нее полиморфных варианта генов *ABCB1*, *ABCG2* и *CYP3A5*: у пациентки был обнаружен гомозиготный генотип по *ABCB1* rs2032582, *ABCB1* rs1045642 и *CYP3A5* rs776746 и гетерозиготный генотип по *ABCG2* rs2231142. Она также страдала умеренной почечной недостаточностью, что также могло привести к увеличению концентрации апиксабана в плазме крови.

Наконец, в 2020 г. в исследовании М. Gulilat и соавт. [147] (358 пациентов европеоидной расы с ФП) была продемонстрирована взаимосвязь между полиморфным вариантом гена *ABCG2* 421C>A (с заменой Gln141Lys и вероятным снижением активности мембранного белка-переносчика *ABCG2*, кодируемого данным геном) и более высокими пиковыми и минимальными концентрациями апиксабана в сыворотке крови.

На основании проведенного поиска литературы можно сделать вывод о том, что исследования, посвященные изучению фармакогенетики апиксабана, крайне малочисленны, а их результаты противоречивы и не дают представления о влиянии носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* на уровни остаточной равновесной концентрации апиксабана и риск развития кровотечений у пациентов с ФП, в том числе при сочетании ФП с ХБП различных стадий.

1.7.2 Влияние индукторов и ингибиторов CYP450 и Р-гликопротеина на метаболизм апиксабана

Помимо генетических факторов на фармакокинетическую и фармакодинамическую вариабельность также влияют лекарственные взаимодействия (например, при одновременном применении индукторов или ингибиторов CYP450 или Р-гликопротеина). Так, одновременное введение мощных ингибиторов ферментов CYP3A4/5 и Р-гликопротеина повышает концентрацию апиксабана в крови в среднем в 2 раза [70]. Другие ЛС, более слабые ингибиторы CYP3A4/5 и Р-гликопротеина (например, дилтиазем, напроксен, кларитромицин, амиодарон, верапамил, хинидин) также могут, хотя и в меньшей степени, повышать концентрацию апиксабана в плазме крови [70]. И наоборот, одновременное применение апиксабана с индукторами ферментов CYP3A4/5 и Р-гликопротеина (например, рифампицин, фенитоин,

карбамазепин, фенобарбитал или зверобой) может снизить его концентрацию в плазме крови [70].

1.8 Влияние когнитивного и эмоционального статуса на риск кровотечений и качество жизни у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

В структуре полиморбидности у пациентов с ФП и/или ХБП часто встречаются когнитивные нарушения (30%), тревога (29%) и депрессия (45%), которые ухудшают качество жизни этих пациентов, а также ассоциируются со снижением приверженности пациентов к лечению и повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [148,149]. Однако, их взаимосвязь с риском кровотечений у пациентов с ФП и/или ХБП нуждается в уточнении.

Известно, что пациентам с ФП с когнитивным снижением, реже назначают АКТ, чем их сверстникам без когнитивных нарушений, что обуславливает наличие у них более высокого риска развития ишемического инсульта [150-154]. Однако исследования, посвященные данному вопросу, часто имеют методологические ограничения, включая использование данных из медицинских карт для определения когнитивного статуса пациентов и их влияния на назначение АКТ [150,155,156]. Еще меньше известно о том, какие именно когнитивные нарушения присутствуют у пациентов с ФП и как они влияют на приверженность больных к АКТ и риск кровотечений, особенно у пациентов с высоким риском их развития, к которым, в частности, относятся больные с сочетанием ФП и ХБП [150].

Взаимосвязь когнитивных нарушений с риском кровотечений у пациентов с ФП изучалась в единичных исследованиях. Так, например в одном исследовании [157] среди 1244 пациентов с ФП когнитивные нарушения выявлены у 42% больных, а у 14% констатировано наличие синдрома старческой астении (синдрома хрупкости). У 9% пациентов отмечено сочетание синдрома старческой астении и когнитивных нарушений. Более высокий риск кровотечений (по шкале HAS-BLED) был ассоциирован с большей вероятностью наличия когнитивных нарушений (ОШ 1,19; 95% ДИ: 1,04–1,37) и одновременного наличия когнитивных нарушений и синдрома старческой астении (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,12–1,81), так и инсульта (ОШ 1,35, 95% ДИ = 1,13, 1,62).

В другом исследовании [154] среди 9749 пациентов с ФП когнитивные нарушения были выявлены у 293 (3,0%) пациентов. Пациенты с когнитивными нарушениями реже получали АКТ (70% против 77%, $p=0,006$) и имели повышенный риск смерти от всех причин (ОШ 1,34 (95% ДИ: 1,05–1,72), $p=0,0198$) по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений. Однако связь когнитивных нарушений с кровотечениями не обнаружена ни в общей группе, ни в группе пациентов, получающих АКТ. Необходимо отметить, что в данных исследованиях учитывались

только большие кровотечения, также не учитывалось наличие у пациентов с ФП сопутствующих заболеваний, в том числе ХБП.

Еще в одном ретроспективном когортном исследовании у пациентов с ФП и деменцией сравнивали эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с АВК. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ФП и деменцией, которым была инициирована терапия ПОАК, по сравнению с больными, получавшими варфарин, риски развития ишемического инсульта и комбинированной конечной точки ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/ системные тромбоэмболические осложнения, а также риск «других» кровотечений (кроме внутричерепных кровотечений (ВЧК) и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК)) были сопоставимы, риск ВЧК – статистически значимо меньше (соотношение коэффициентов заболеваемости 0,27, 95% ДИ: 0,08–0,86; абсолютное различие риска -5,2, 95% ДИ: -6,5 – -1,0, на 1000 пациенто-лет), а риск ЖКК, напротив, статистически значимо больше (соотношение коэффициентов заболеваемости 2,11, 95% ДИ: 1,30–3,42; абсолютное различие риска 14,8, 95% ДИ: 4,0–32,4, на 1000 пациенто-лет) [158].

В одном исследовании у пациентов с ФП, получающих терапию варфарином, было констатировано большее количество кровотечений, если количество баллов по КШОПС было менее 26 (9,6% против 7% на 100 пациенто-лет; $p=0,04$) и было ассоциировано с меньшим процентом времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне [159].

В единственном исследовании, в котором принимали участие 25 570 больных с ФП, у которых была начата терапия варфарином, с помощью мультивариантного анализа было установлено, что наличие тревоги, но не депрессии, ассоциируется с повышенным риском комбинированной конечной точки ишемический инсульт + внутримозговое кровоизлияние (ОШ 1,52; 95% ДИ: 1,01–2,28); результаты остались статистически значимыми и после поправки на время нахождения МНО в целевом диапазоне – ОШ 1,56; 95% ДИ: 1,03–2,36 [160].

Пациенты с когнитивными и/или эмоциональными нарушениями могут пренебрегать и не отслеживать НР АКТ, в том числе кровотечения, поэтому их следует принимать во внимание при решении вопроса о выборе схемы фармакотерапии у пациентов с ФП.

Таким образом, на сегодняшний день в существующих исследованиях отсутствует информация о персонализированном подходе к назначению аписабана у пациентов с ФП на фоне ХБП. Так, не была предметом специального рассмотрения зависимость риска кровотечения от уровня АД по данным СМАД, недостаточно изучена взаимосвязь маркеров подоцитарного повреждения и маркеров тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани с риском кровотечений у пациентов с ФП и ХБП различных стадий, мало изучено влияние фармакогенетических аспектов на риск кровотечения при приеме аписабана. Также

отсутствуют исследования, в которых применялся бы комплексный подход к оценке риска кровотечений, с учетом ряда клинических, биохимических маркеров, индекса коморбидности, фармакогенетических и фармакокинетических характеристик, у полиморбидного больного с ФП, получающего апиксабан. Все это определяет необходимость продолжать исследования в данном направлении, что поможет более точно прогнозировать риск кровотечений при приеме апиксабана.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Дизайн 1 этапа исследования

Ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ФП и ХБП С3 и С4 стадий.

Дизайн 2 этапа исследования (рисунок 2.1).

Открытое, проспективное, в параллельных группах. В исследование были включены пациенты с ФП в сочетании с ХБП С3а, С3б и С4 стадий. Исследование включало 5 визитов, в том числе 4 телефонных визита (визиты 2, 3, 4). На первом визите (визит 1) 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 (рисунок 2.1).

Визиты 2, 3, 4 и 5 проводились, соответственно, через 4, 8, 12 и 16 недель после визита 1. Собиралась информация о кровотечениях с помощью специального опросника и тромбоэмболических событиях (данные о тромбоэмболических событиях должны быть подтверждены с помощью предоставления пациентом соответствующей медицинской документации, включая заключения исследований).

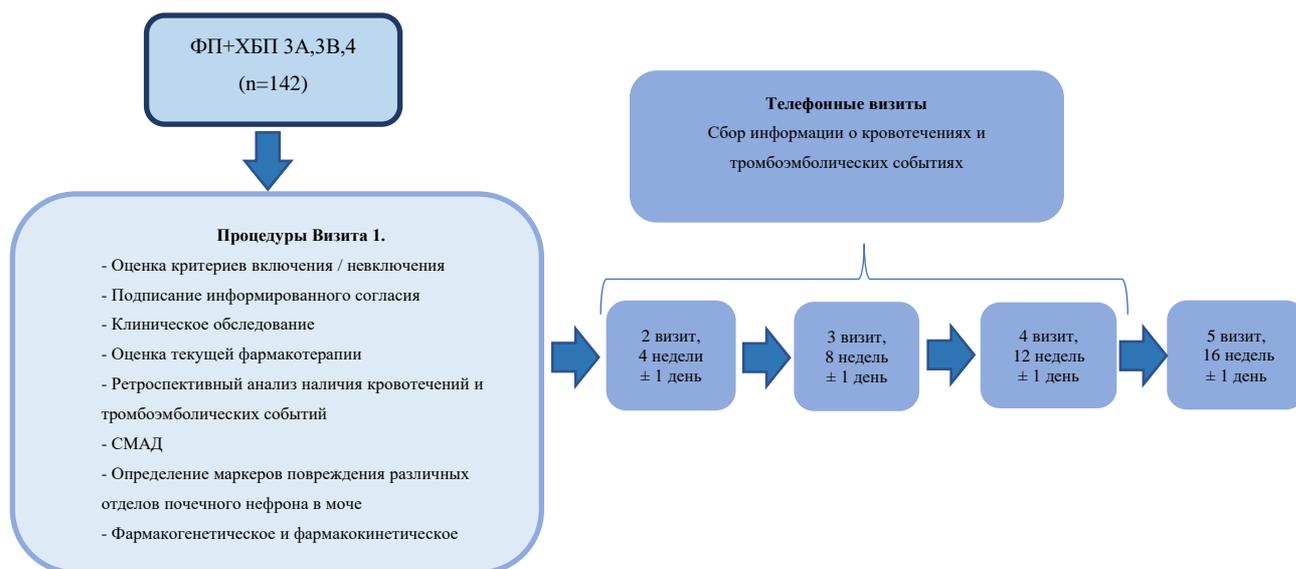


Рисунок 2.1. Схема дизайна 2 этапа исследования

Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол данного исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 16 заседания от 25 ноября 2020 г.).

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения:

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше с ФП неклапанной этиологии, подтвержденная при регистрации 12-канальной ЭКГ или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру с риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин, принимающие апиксабан.
2. ХБП 3а, 3б и 4 стадиями в соответствии с определением KDIGO 2012 г.
3. Наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения:

1. Возраст <18 лет.
2. Беременность, лактация.
3. Пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени.
4. СКФ <15 мл/мин/1,73м² по СКД-ЕPI
5. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта менее 15 мл/мин.
6. Обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем).
7. Клинически значимое активное кровотечение на момент включения.
8. 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) в течение последних 12 месяцев.
 - внутричерепное кровотечение (ВЧК) в анамнезе.
 - пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.
 - анемия (Hb <100 г/л) или тромбоцитопения (<100x10⁹/л) любой этиологии.
 - пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза).

9. Наличие сопутствующей патологии:

- 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 (КК <15 мл/мин);
- пациенты с тяжелыми психическими расстройствами;
- Длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием (НПВС, антибиотики, цитостатики и др.).

10. Отказ дать информированное согласие.

11. Ожидаемая низкая приверженность лечению.

12. Ожидаемая продолжительность жизни менее 2-х лет.

Критерии исключения из исследования:

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Беременность.
3. Несоблюдение графика визитов для проведения контрольных обследований.
4. Отмена антикоагулянтной терапии.

2.3 Общая характеристика обследованных пациентов

На 2 этапе в исследование были включены 142 пациента обоего пола ≥ 18 лет с ФП в сочетании с ХБП С3 и С4 стадий, получающие терапию аписабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки или в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик - возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥ 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл); 47 (33,1%) мужчин и 95 (66,9%) женщин, в возрасте от 58 до 99 лет (средний возраст 84 [76;90] года). Для 115 (81%) пациентов длительность приема аписабана составляла более года, для 27 (19%) - менее года, но более 3 месяцев. Исследование проводилось на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" с 01 мая 2021 г. по 25 декабря 2022 г. Пациенты были поделены на 3 группы. В первую группу включены пациенты, имеющие ФП и ХБП С3а (50 пациентов), во вторую – пациенты с ФП и ХБП С3б стадией (50 пациентов), в третью – пациенты с ФП и ХБП С4 стадией (42 пациента). Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблицах №№ 2.1–2.3. Полная характеристика медикаментозной терапии представлена в 4 главе в таблице № 4.11.

При сравнении клинических характеристик обнаружено, что средний возраст больных в первой группе был статистически значимо меньше по сравнению с пациентами второй группой (81,5 [73,8;86,3] лет против 86,5 [80;91,2] лет соответственно $p=0,005$) и третьей группой (81,5 [73,8;86,3] лет против 84,5 [81;91] лет соответственно, $p=0,016$). Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc был выше во второй группе и статистически значимо различался с первой группой (5 [5;7] балла против 5 [4;6] балла, $p=0,017$). Пациенты третьей группы имели более высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED по сравнению с больными первой и второй групп (3 [2;3] балла против 2 [2;3] балла), $p<0,0001$, $p=0,001$, соответственно). И также количество пациентов с высоким риском кровотечения согласно шкале HAS-BLED было статистически значимо большим в третьей группе по сравнению с первой (28 (66,7%) пациентов против 20 (40%), $p=0,011$) и второй (28 (66,7%) пациентов против 21 (42%), $p=0,018$) группами. Аписабан в сниженной дозировке 5 мг/сут чаще всего принимали пациенты из третьей группы по сравнению с первой и второй ($p<0,0001$) (таблица № 2.1)

Пациенты в группах ожидаемо отличались по уровню СКФ (1 группа > 2 группа > 3 группа, $p<0,0001$) и по уровню креатинина (1 группа < 2 группа < 3 группа, $p<0,0001$), что является закономерным, поскольку группы были специально сформированы по стадиям ХБП. Также обнаружено, что во второй группе пациенты имели более высокие среднее значения уровня калия в крови по сравнению с первой группой (4,7 [4,3;5,1] ммоль/л против 4,5 [4;4,6] ммоль/л, $p=0,018$). Пациенты из 3 группы имели статистически более низкий уровень гемоглобина по сравнению с больными первой (109,5 [97;126] г/л против 125,5 [111,8;137]) г/л, $p<0,0001$ и второй групп (109,5 [97;126] г/л против 119 [111,8;133,3] г/л, $p=0,002$). Во второй группе был выше уровень АсАТ (22 [19;29] Ед/л), чем в третьей группе (19 [16;24] Ед/л), $p=0,024$, однако значения АсАТ находились в пределах нормального диапазона. Также обнаружено, что в первой группе был статистически значимо выше уровень непрямого билирубина (9,7 [7,6;11,7] ммоль/л) по сравнению с третьей группой (7,7 [5,9;10,4] ммоль/л), $p=0,044$, однако его значения также находились в пределах нормы. Сравнительная характеристика лабораторных параметров представлена в таблице № 2.2.

Таблица № 2.1. Клиническая 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, Me [Q1; Q3]	81,5 [73,8;86,3]	86,5 [80;91,2]	84,5 [81;91]	0,005*	0,016*	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 CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	5 [4;6]	5 [5;7]	5 [5;6]	0,017*	0,125	0,353
Пациенты с высоким риском ТЭО#, абс. (%)	47 (94%)	49 (98%)	42 (100%)	0,61	0,305	1,000
Средний балл по HAS- BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	2 [2;3]	2 [2;3]	3 [2;3]	0,473	<0,0001*	0,001*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS- BLED), абс. (%)	20 (40%)	21 (42%)	28 (66,7%)	0,839	0,011*	0,018*
Индекс массы тела, кг/м ² Me [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
САД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	132,5 [128;146,3]	132,5 [122;140]	130 [124;140]	0,81	0,748	0,787
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [73,7;80]	80 [75;80]	80 [70;80]	0,928	0,449	0,363
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	75,5 [70;80]	76 [69;83,3]	76 [69,8;80]	0,745	0,909	0,774
Доза аписабана: 2,5 мг х 2 раза в сутки / 5 мг х 2 раза в сутки, абс. (%)	19 (38%) / 31 (62%)	26 (52%) / 24 (48%)	39 (92,9%) / 3 (7,1%)	0,159	<0,0001*	<0,0001*

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; ТЭО - тромбоемболические осложнения; # - высокий риск тромбоемболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин.

Таблица № 2.2. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (Me [Q1; Q3])

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 группа)	P1-3 (1–3 группа)	P2-3 (2–3 группа)
Креатинин, ммоль/л	96 [88;110]	119 [106;140]	187 [155;208]	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	51 [47;55,3]	38 [35;41,3]	25 [20,8;27,3]	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
Калий, ммоль/л	4,5 [4;4,6]	4,7 [4,3;5,1]	4,6 [4,3;5]	0,018*	0,061	0,785
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,2;4,9]	4,2 [3,2;4,8]	3,9 [3,1;4,9]	0,867	0,700	0,443
Глюкоза, ммоль	5,5 [5,1;6,1]	5,4 [5,1;5,9]	5,4 [5;6,5]	0,848	0,957	0,994
Гемоглобин, г/л	125,5 [111,8;137]	119 [111,8;133,3]	109,5 [97;126]	0,400	<0,0001*	0,002*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	209,5 [168,3;242,3]	217 [167;253]	204 [159,5;241,3]	0,782	0,725	0,599
Общий белок, г/л	68 [66;75]	69 [66;73]	68 [65;75]	0,811	0,488	0,728
АлАТ, Ед/л	16 [12;22]	15 [12,5;21]	14 [11;18,5]	0,872	0,424	0,450
АсАТ, Ед/л	22 [16;28]	22 [19;29]	19 [16;24]	0,306	0,283	0,024*
Билирубин общий, мкмоль/л	12 [10;17,8]	12 [9;14,8]	10 [9;16,5]	0,203	0,113	0,890
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,6 [2,3;5,7]	3,4 [2,5;5,2]	3,4 [2,2;4,7]	0,547	0,387	0,902
Билирубин непрямой, мкмоль/л	9,7 [7,6;11,7]	7,8 [6;10,7]	7,7 [5,9;10,4]	0,110	0,044*	0,708

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

При сравнении сопутствующих заболеваний в группах обнаружено, что у пациентов с ХБП С3а реже присутствовал диагноз постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Статистически значимая разница обнаружена в сравнении с пациентами с ХБП С3б (10 (20%) пациентов против 20 (40%), $p=0,029$) и с ХБП С4 (10 (20%) пациентов против 19 (45,2%), $p=0,009$). Анемия статистически значимо чаще присутствовала у пациентов с ХБП С4 (22 (52,4%) пациента) в сравнении с пациентами с ХБП С3а и С3б (10 (20%), $p=0,001$). Ожирением I ст. и ожирением I–III ст. чаще всего страдали пациенты с ХБП С3б по сравнению с пациентами с ХБП С4 (18 (36%), пациентов против 7 (16,6%), $p=0,038$; 23 (46%) пациента против 10 (23,8%), $p=0,027$, соответственно). Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний представлена в таблице № 2.3.

Таблица № 2.3. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Заболевание / патологическое состояние	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 группа)	P1-3 (1-3 группа)	P2-3 (2-3 группа)
АГ	49 (98%)	48 (96%)	40 (95,2%)	1	0,878	1,000
ИБС: стенокардия	25 (50%)	34 (68%)	22 (52,4%)	0,067	0,82	0,126
ИБС: ПИКС	10 (20%)	20 (40%)	19 (45,2%)	0,029*	0,009*	0,613
ОНМК# в анамнезе	7 (14%)	8 (16%)	7 (16,7%)	0,779	0,723	1,000
ХСН ФК I-III NYHA	46 (92%)	45 (90%)	35 (83,3%)	0,834	0,202	0,344
ХСН ФК I NYHA	5 (10%)	3 (6%)	0	0,712	0,1	0,305
ХСН ФК II NYHA	36 (72%)	36 (72%)	24 (57,1%)	1,000	0,136	0,136
ХСН ФК III NYHA	5 (10%)	6 (12%)	10 (23,8%)	0,749	0,074	0,137
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	12 (24%)	18 (36%)	10 (23,8%)	0,19	0,983	0,206
Заболевания периферического артерий	7 (14%)	6 (12%)	5 (11,9%)	0,766	0,766	0,989
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	9 (18%)	3 (6%)	5 (11,9%)	0,065	0,418	0,539
Аденома простаты / ДГПЖ	7 (41,2%)	7 (53,8%)	9 (50%)	0,491	0,6	0,833
Сахарный диабет	17 (34%)	18 (36%)	18 (42,9%)	0,834	0,502	0,383
Анемия	10 (20%)	10 (20%)	22 (52,4%)	1,000	0,001*	0,001*
Ожирение I-III ст.	21 (42%)	23 (46%)	10 (23,8%)	0,687	0,066	0,027*
Ожирение I ст.	12 (24%)	18 (36%)	7 (16,6%)	0,19	0,387	0,038*
Ожирение II ст.	4 (8%)	1 (2%)	3 (7,1%)	0,359	1,000	0,489
Ожирение III ст.	5 (10%)	4 (8%)	0	1,000	0,1	0,173
Избыточная масса тела	13 (26%)	12 (24%)	17 (40,5%)	0,817	0,14	0,09
Дефицит массы тела	0	1 (2%)	0	1,000	-----	1,000

Примечание: * - различия между группами статистически значимы; # - в истории болезни отсутствует информация какой тип инсульта (геморрагический или ишемический) был у пациента.

2.4 Методы исследования

Клинические методы обследования

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболеваний и их осложнений, сбор информации о вредных привычках.

Инструментальные методы обследования включали в себя измерение АД с помощью тонометра Omron M3 Expert (Япония) после 5 мин. отдыха трижды с 10-минутным интервалом между первыми двумя и последним измерением, в соответствии с действующими рекомендациями [143,161]. У пациентов осуществлялось измерение роста и массы тела при помощи весов ВМЭН-150-50/100-Д1-А с механическим ростомером. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле Кетле как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат.

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc

Для прогнозирования риска ишемического инсульта и системных ТЭО использовалась шкала CHA2DS2-VASc (приложение №1), где максимальное число баллов равно 9 [7]. Высоким риск ТЭО считался при наличии по данной шкале ≥ 3 баллов у женщин и ≥ 2 баллов у мужчин [7].

Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED

Для прогнозирования риска кровотечений использовалась шкала HAS-BLED (приложение № 2), где максимальное число баллов равно 8 [7]. Высокий риск кровотечения определялся в случае ≥ 3 баллов.

Анализ геморрагических осложнений

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился анализ наличия кровотечений на фоне приема апиксабана с помощью специального опросника по кровотечениям (приложение № 3). Анализ геморрагических осложнений состоял из ретроспективной и проспективной частей. Ретроспективная оценка геморрагических осложнений осуществлялась за весь период приема апиксабана, но не более 12 месяцев, предшествующих первому визиту. Проспективная оценка проводилась на 2, 3, 4 и 5 визитах, соответственно, через 4, 8, 12 и 16 недель после первого визита, где также собиралась информация о кровотечениях с помощью специального опросника (приложение №1). Так же собиралась информация о тромбоэмболических событиях (данные о тромбоэмболических событиях должны были быть подтверждены с помощью предоставления пациентом соответствующей медицинской документации, в том числе заключения исследований).

Оценка когнитивного статуса

Исследование когнитивных функций у пациентов проводилось с помощью ряда нейропсихологических тестов (приложение № 4). Когнитивный статус пациентов оценивался с помощью: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций MoCa (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [162], Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [163], Теста построения маршрута (тест последовательных соединений) - часть А, часть В (Trial Making Test, part A, B) [164], Теста вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации) (Category fluency (animals)) [165], Теста запоминания 10 слов (Word-List Recall) [166], Теста словесно-цветовой интерференции, теста Струпа (Stroop color-word conflict) [167].

Оценка психического статуса

Всем пациентам, включенным во второй этап исследования, проводилась оценка депрессии с помощью шкалы Гамильтона (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, сокр. HDRS). Шкала Гамильтона позволяет осуществлять количественную оценку состояния пациентов с депрессивными расстройствами [168]. Шкала состоит из 21 пункта опроса. Нормой считается если пациент наберет не более 7 баллов, у пациентов набравшим 8–13 баллов диагностируется лёгкое депрессивное расстройство, 14–18 баллов - депрессивное расстройство средней степени тяжести, и у пациентов набравшим более 23 баллов диагностируется депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени (приложение № 5).

Всем пациентам, включенным во второй этап исследования, проводилась оценка тревоги с помощью шкалы тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory, BAI) [169]. Шкала состоит из 21 пункта опроса, которые пациент заполняет самостоятельно. Результат до 21 балла говорит о низком уровне тревоги, результат от 22 до 35 баллов свидетельствует о среднем уровне тревоги, результат выше 36 баллов означает опасный уровень беспокойства и тревоги (приложение № 6).

Оценка качества жизни

Оценка качества жизни у пациентов осуществлялась с помощью Анкеты качества жизни (SF-36) [170] (приложение № 7).

Оценка полиморбидности

Оценка полиморбидности осуществлялась с помощью индекса коморбидности Чарлсон (Charlson index) [134] (приложение № 8). Индекс коморбидности Чарлсон разработан специально для прогнозирования долгосрочной смертности с помощью системы оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. Расчет идет по суммированию баллов, соответствующих сопутствующему заболеванию (СД, бронхиальная астма, цирроз, коллагенозы и др.), а также добавляется 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т.е. 50-59 лет – 1 балл, 60-69 лет – 2 балла и т.д.).

Обзор медикаментозной терапии

Всем пациентам проводилась оценка назначений ЛС с помощью критериев STOPP/START [171] и шкалы антихолинэргической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale, ACB) [172].

Критерии STOPP/START — это инструмент скрининга, предназначенный для выявления потенциально рекомендованных и не рекомендованных ЛС для назначения у пациентов старше 65 лет. Их общее число составляет 114, включая 80 STOPP критериев и 34 START критерия, по мнению разработчиков, критерии STOPP/START могут быть использованы для аудита лекарственных назначений во всех амбулаторных и стационарных учреждениях

здравоохранения. Шкала антихолинэргической нагрузки — это косвенный метод оценки антихолинэргической лекарственной нагрузки, разработанный для пожилых пациентов (старше 65 лет). Применение шкалы способствует оценке риска развития антихолинэргических НР, ассоциированных с когнитивным дефицитом, падениями и иногда смертью.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

СМАД выполняли в течение 24 ч в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертонии и российским рекомендациям по АГ (2020 г.) [143,161]. Использовались мониторы ВР ViPiLab, OSCAR 2, Schiller BR-102 plus. Анализировали среднее значение САД и ДАД в течение суток, в дневной и ночной периоды, величину и скорость утреннего подъёма САД и ДАД, оценивалась вариабельность САД и ДАД днем и ночью, среднесуточное пульсовое АД и оценивался суточный индекс САД и ДАД (степень снижения АД в ночное время).

Лабораторные 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. На основании уровня креатинина проводилась оценка фильтрационной способности почек по формуле СКД-ЕРІ [173].

Оценка уровня маркеров почечного повреждения в моче

Для определения в моче уровней маркеров почечного повреждения (микроальбумин, нефрин, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), молекула первого типа почечного повреждения (kidney injury molecule-1, KIM-1)) у пациентов производился сбор средней порции мочи, который осуществлялся при первом утреннем мочеиспускании с соблюдением рекомендаций гигиенического туалета в стерильный пластиковый контейнер (контейнер одноразовый медицинский полимерный стерильный 100 мл с встроенным держателем под вакуумную пробирку с завинчиваемой крышкой). В течение 4 часов в части утренней порции мочи определялось соотношение альбумин/креатинин на анализаторе (OLYMPUS AU 2700, Япония). Другая часть утренней мочи центрифугировалась при 1500 об./мин в течение 15 минут, затем аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при -70 °С. После размораживания мочи количественным иммунологическим методом определяли концентрацию нефрина, NGAL, KIM-1. Уровень нефрина (Human Nephtrin ELISA Kit, нг/мл) определялся с использованием коммерческого набора фирмы Cloud-Clone Corp. (Китай), уровень NGAL (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, нг/мл), определялся с использованием коммерческого набора фирмы R&D (США), уровень KIM-1 (Human Urinary TIM-1/KIM-1, нг/мл) определялся с использованием коммерческого набора фирмы R&D (США).

Фармакокинетическое исследование

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 аликсабана. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об./мин. в течение 15 минут. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась [174]. Материал хранился при температуре -28°C до момента проведения тестирования. С помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200, совмещенного с масс-спектрометром Agilent 6410, определялась остаточная равновесная концентрация аликсабана.

Фармакогенетическое тестирование

Фармакогенетическое исследование проводилось с помощью метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Для генотипирования производился забор 4 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с К3 ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Материал хранился при температуре -28°C до момента проведения тестирования [174]. Используя ДНК- амплификатор CFX96 Touch Real Time System с помощью наборов "SNP-Скрин" проводился анализ полиморфизмов rs2032582, rs1045642, rs1128503 гена *ABCB1*, rs776746 гена *CYP3A5* и полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* [174].

Фенотипирование CYP3A

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.

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 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 χ^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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

На первом этапе исследования было проанализировано 416 историй болезней пациентов возрасте от 65 лет и старше, госпитализированных в терапевтическом отделении многопрофильного стационара с 01 июля 2018 по 30 июня 2019 гг. Из них 354 (85%) женщин и 62 (14,9%) мужчин в возрасте от 65 до 100 лет, средний возраст $84,9 \pm 6,5$ г. У 233 (56%) была ФП, у 99,1% больных с ФП была ХБП различных стадий. При этом ХБП С2 имели 100 (24%) пациентов, ХБП С3а – 178 (42,7%), ХБП С3б -117 (28,1%), ХБП С4 – 18 (4,3%), пациентов с ХБП С5 за анализируемый промежуток времени не было.

В дальнейший анализ были включены истории болезни пациентов с ФП и ХБП С3а, 3б, 4 стадиями (180 пациентов). Пациенты были поделены на 2 группы. В первую группу включены пациенты, имеющие ФП и ХБП С3а (98 пациентов), во вторую – пациенты с ФП и ХБП С3б и С4 стадии (82 пациента). Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблицах № 3.1–3.5.

Таблица № 3.1. Клинические характеристики пациентов, включенных в анализ

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
Средний возраст, лет), Me [Q1; Q3]	88 [82;90]	88 [85;91]	0,307
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	80 (82%) / 18 (18%)	70 (85%) / 12 (15%)	0,639
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	38 (39%)	30 (37%)	0,883
Постоянная форма ФП, абс. (%)	55 (56%)	46 (56%)	1,000
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	4 (4%)	5 (6%)	0,734
Средний балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5;7]	6 [5;7]	0,530
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	98 (100%)	80 (98%)	0,206
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	3 [3;4]	3 [2,25;3] *	0,035
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	98 (100%)	80 (98%)	0,206
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	27,7 [25,15;30,83]	28,2 [23,94;32,81]	0,612
САД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	130 [130;140]	130 [130;140]	0,970
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [80;80]	80 [80;80]	0,198
ЧСС, уд./мин, Me [Q1; Q3]	80 [70;85,25]	78 [67;85]	0,468

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; [#] - высокий риск тромбоэмболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин.

При сравнении групп обнаружено, что пациенты второй группы имеют более высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (различия статистически значимы, таблица №3.1), тогда как средний баллов по шкале CHA2DS2-VASc у пациентов обеих групп статистически значимо не различался (средний балл в обеих группах составил 6 [5;7]).

Таблица № 3.2. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования у включенных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
Креатинин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	90,3 [84,15;97,5]	118 [104;132]	<0,0001*
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	51,9 [48;54,84]	36 [32;41]	<0,0001*
Калий, ммоль/л, М ± SD	4,41±0,8	4,6±0,8	0,032*
Общий холестерин, ммоль/л, М ± SD, Ме [Q1; Q3]	4,76±1,2	4,75 [3,63;5,53]	0,828
Глюкоза, ммоль, Ме [Q1; Q3]	5,4 [5;6,2]	5,7 [5,125;6,8]	0,019*
Общий белок, г/л, Ме [Q1; Q3]	69 [65,6;73,1]	71 [66,6;74,7]	0,060
АЛТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	12 [10;16]	13 [10;19]	0,037*
АсАТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	19 [16;24]	20 [16;26,5]	0,232
Билирубин общий, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	11,55 [8,7;15,8]	12 [8,8;14,7]	0,971
Билирубин прямой, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	2,7 [2;3,8]	2,8 [2;3,67]	0,722
Билирубин не прямой, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	8,85 [6,7;12,45]	8,85 [6,62;11,1]	0,817
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	121 [113;133]	118 [106,5;127,5]	0,070
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме [Q1; Q3]	198 [162;260,2]	212 [179,5;278]	0,118

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Пациенты второй группы имели статистически более низкий уровень СКФ и более высокий уровень креатинина и калия, что является закономерным фактом, поскольку это были пациенты с более тяжелой ХБП (стадии С3б и С4). У пациентов второй группы уровень глюкозы был статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы ($p = 0,019$). Так же уровень аланинаминотрансферазы выше у пациентов второй группы чем у первой ($p = 0,037$).

Все пациенты (100%) в обеих группах страдали АГ и ХСН. Из других сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась ИБС (у 84% и 87% больных в 1 и 2 группах, соответственно), аденому простаты (72% мужчин в 1 группе и 75% мужчин во 2 группе), перенесенный инсульт в анамнезе (34% пациентов в 1 группе и 29% - во 2 группе). Частота встречаемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки была статистически значимо больше в группе с ХБП С3б и С4 стадией 32 (39%), чем в группе с ХБП С3а стадией - 17 (17%), $p = 0,002$. Также пациенты в первой группе чаще имели избыточную массу тела, чем пациенты второй группы, 45 (45,9%) и 22 (26,8%), соответственно ($p = 0,020$).

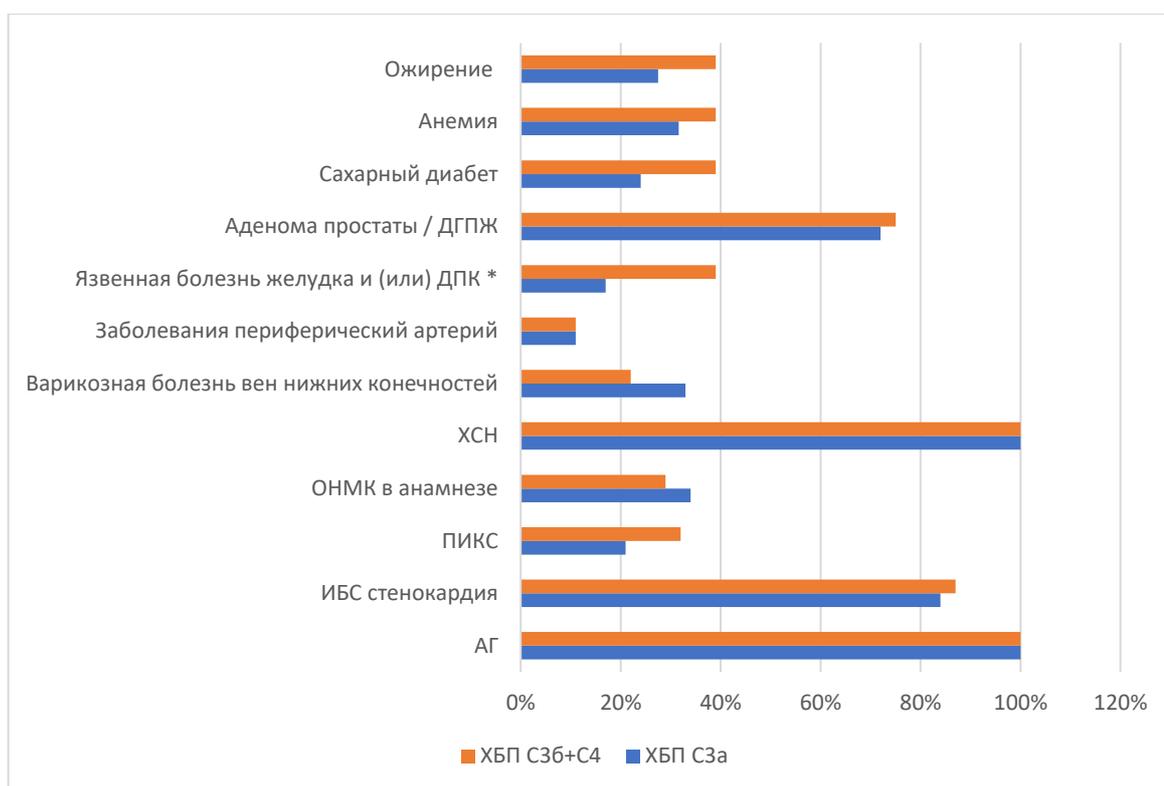
Таблица № 3.3. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у включенных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий (абс. (%))

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
АГ	98 (100%)	82 (100%)	-----
ИБС: стенокардия	82 (84%)	71 (87%)	0,737
ИБС: ПИКС	21 (21%)	26 (32%)	0,164
ОНМК [#] в анамнезе	33 (34%)	24 (29%)	0,637
ХСН ФК I–III NYHA	98 (100 %)	82 (100 %)	-----
ХСН ФК I NYHA	5 (5%)	4 (5 %)	1,000
ХСН ФК II NYHA	83 (85%)	64 (78 %)	0,340
ХСН ФК III NYHA	10 (10%)	14 (17%)	0,258
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	32 (33%)	18 (22%)	0,153
Заболевания периферической артерий	11 (11%)	9 (11%)	1,000
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК	17 (17%)	32 (39%)	0,002*
Аденома простаты / ДГПЖ	13 (72%)	9 (75%)	0,811
Сахарный диабет	24 (24%)	32 (39%)	0,053
Анемия	31 (31,6%)	32 (39%)	0,631
Ожирение I–III ст.	27 (27,5%)	32 (39%)	0,376
Ожирение I ст.	18 (18,3%)	18 (21,9%)	0,806
Ожирение II ст.	8 (8,1%)	9 (10,9%)	0,861
Ожирение III ст.	1 (1%)	5 (6%)	0,139
Избыточная масса тела	45 (45,9%)	22 (26,8%)	0,020*
Дефицит массы тела	1 (1%)	1 (1,2%)	0,726

Примечание: * - различия между группами статистически значимы; # - ОНМК любого типа (в историях болезней отсутствовала информация о том, какой именно тип инсульта, ишемический или геморрагический, перенес пациент).

У пациентов 2 группы индекс коморбидности Чарлсон был статистически значимо выше по сравнению с больным и 1 группы (таблица № 3.4) за счет более частой встречаемости сахарного диабета и язвенной болезни желудка / двенадцатиперстной кишки в структуре полиморбидности (см. таблицу № 3).

Характеристика сопутствующих заболеваний представлена в рисунке 3.1.



Примечание: * - различие между группами статистически значимо ($p = 0,002$).

Рисунок 3.1. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование

У пациентов 2 группы индекс коморбидности Чарлсон был статистически значимо выше по сравнению с больным и 1 группы (за счет более частой встречаемости сахарного диабета и язвенной болезни желудка / двенадцатиперстной кишки в структуре полиморбидности, см. таблицу № 3.3).

В обеих группах присутствует большое количество одновременно назначенных лекарственных препаратов (таблица №3.5).

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, $p=0,168$). В группе с ХБП С3а одновременно ≥ 5 препаратов получали 97 (98,9%) пациентов, в группе с ХБП С3б–С4 – 77 (93,9%). Количество пациентов, получающих 10 и более ЛС одновременно, составило 13 (13,2%) и 12 (14,6%) в первой и второй группах соответственно (различия между группами статистически не значимы).

Таблица № 3.4. Сравнительная характеристика индекса коморбидности Чарлсон у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3–4 стадий

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	7 [6;8]	7,5 [6;8]	0,004*
1 балл, абс. (%)	0	0	-----
2 балла, абс. (%)	0	0	-----
3 балла, абс. (%)	1 (1%)	0	1,000
4 балла, абс. (%)	3 (3%)	4 (4,8%)	0,704
5 баллов, абс. (%)	19 (19,3%)	7 (8,5%)	0,064
6 баллов, абс. (%)	22 (22,4%)	13 (15,8%)	0,355
7 баллов, абс. (%)	21 (21,4%)	17 (20,7%)	0,909
8 баллов, абс. (%)	24 (24,4%)	22 (26,8%)	0,470
9 баллов, абс. (%)	4 (4%)	8 (9,7%)	0,129
10 баллов, абс. (%)	1 (1%)	5 (6%)	0,141
11 баллов, абс. (%)	2 (2%)	6 (7,3%)	0,178
12 баллов, абс. (%)	0	0	-----
13 баллов, абс. (%)	1 (1%)	0	1,000
3–5 баллов, абс. (%)	23 (23,4%)	13 (15,9%)	0,203
6 и более баллов, абс. (%)	75 (76,5%)	71 (86,6%)	0,086
7 и более баллов, абс. (%)	53 (54%)	58 (70,7%)	0,022
8 и более баллов, абс. (%)	32 (32,7%)	41 (50%)	0,018
9 и более баллов, абс. (%)	8 (8,2%)	19 (23,2%)	0,005*
10 и более баллов, абс. (%)	4 (4%)	11 (13,4%)	0,024*

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Таблица № 3.5. Сравнительная характеристика одновременно назначенных препаратов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Me [Q1; Q3]	7 [6;9]	8 [6;9]	0,168
5 препаратов, абс. (%)	14 (14,2%)	5 (6%)	0,184
6 препаратов, абс. (%)	23 (23,4%)	14 (17%)	0,482
7 препаратов, абс. (%)	20 (20,4%)	17 (20,7%)	0,878
8 препаратов, абс. (%)	14 (14,2%)	16 (19,5%)	0,599
9 препаратов, абс. (%)	13 (13,2%)	13 (15,8%)	0,825
10 препаратов, абс. (%)	7 (7,1%)	7 (8,5%)	0,874
11 препаратов, абс. (%)	4 (4%)	2 (2,4%)	0,792
5 и более препаратов, абс. (%)	97 (98,9%)	77 (93,9%)	0,149
10 и более препаратов, абс. (%)	13 (13,2%)	12 (14,6%)	0,837

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Таблица № 3.6. Сравнительная характеристика антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП С3–4 стадий

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
Варфарин, абс. (%)	4 (4%)	3 (4%)	1,000
Ривароксабан, абс. (%)	13 (13%)	16 (20%)	0,351
Апиксабан, абс. (%)	5 (5%)	2 (2%)	0,457
Дабигатран, абс. (%)	10 (10%)	6 (7%)	0,678
ПОАК	28 (28%)	24 (29%)	0,918
Не получали антикоагулянтную терапию, абс. (%)	66 (67,3%)	55 (67%)	0,323

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Анализ антикоагулянтной терапии показал, что 67% пациентов в 1 и 2 группах не получали антикоагулянты, варфарин принимали по 4% больных в обеих группах, ПОАК - 28 и 29% больных в 1 и 2 группе соответственно, чаще всего – ривароксабан (13% и 20% больных в 1 и 2 группах, соответственно).

У 52 (53%) пациентов из группы с ХБП С3а и у 49 (60%) пациентов из группы с ХБП С3б и С4 в листах назначений присутствуют потенциально не рекомендованные, согласно критериям STOPP, но назначенные ЛС. Также у 98 (100%) и 79 (96%) больных 1 и 2 групп, соответственно, не были назначены ЛС, которые рекомендованы согласно критериям START. Общая характеристика STOPP/ START критериев представлена в таблице № 3.7.

Таблица № 3.7. Выявленные STOPP/ START критерии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
Количество пациентов, у которых выявлены критерии START, абс. (%)	98 (100%)	79 (96%)	0,162
Количество пациентов, у которых выявлены критерии STOPP, абс. (%)	52 (53%)	49 (60%)	0,453
Общее количество обнаруженных критериев START, абс.	248	240	—
Общее количество обнаруженных критериев STOPP, абс.	64	75	—

Выявленные критерии STOPP (потенциально не рекомендованные ЛС) у пациентов с ФП и ХБП представлены в таблицах № 3.8 – 3.9

Таблица № 3.8. Выявленные критерии STOPP у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-С4 стадий

Критерий	Группа 1ФП и ХБП С3а ст.(n = 98), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 2ФП и ХБП С3б–С4 ст. (n = 82), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 2)	P
Петлевые диуретики для лечения гипертензии при сопутствующем недержании мочи (могут усиливать недержание)	3 (4,6%; 3%)	0	0,252
Тиазидные диуретики у пациентов с подагрой в анамнезе (могут привести к обострению)	0	1 (1,3%; 1%)	0,456
Глибенкламид и хлорпропамид при сахарном диабете 2 типа (риск удлинения гипогликемии)	0	2 (2,6%; 2%)	0,206
Препараты сульфонилмочевины длительного действия (глибенкламид, хлорпропамид, глимепирид) при сахарном диабете 2 типа (риск длительной гипогликемии)	6 (9,3%; 6%)	1 (1,3%; 1%)	0,128
Бета-блокаторы при сахарном диабете 2 типа и частых (более одного в месяц) эпизодах гипогликемии (риск маскировки гипогликемических симптомов)	0	1 (1,3%; 1%)	0,456
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите (риск задержки мочи)	0	4 (5,3%; 5%)	0,041*
Верапамил при хроническом запоре, как препарат, который может усилить запор, если имеется более подходящая альтернатива	0	2 (2,6%; 2%)	1,000

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Среди проанализированных нами историй болезни у пациентов обеих групп самыми частым STOPP критерием является назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (54% – в первой группе и 44% – во второй). Применение данных ЛС ведет к риску усиления запоров и говорит о неоптимальной выбранной медикаментозной терапии у данных пациентов. На втором месте по частоте встречаемости является STOPP-критерий "ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме" (9,3% в первой группе и 14,6% – во второй). Следующий по встречаемости критерий - "Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H2-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)": 3,1% в первой группе и 13,3% во второй.

Таблица № 3.9. Выявленные критерии STOPP у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3-С4 стадий

Критерий	Группа 1ФП и ХБП С3а ст. (n = 98), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 2ФП и ХБП С3б–С4 ст. (n = 82), абс. (% всех обнаруженных критериев STOPP; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 2)	P
Ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у пациентов с гиперкалиемией	0	1 (1,3%; 1%)	0,456
Вазодилататоры. Могут вызвать гипотензию, повысить риск синкопе и падений у пациентов с постуральной гипотензией (рецидивирующим падением систолического АД более 20 мм рт. ст.). Прекратить использование, если пациент падал в течение последних 3 месяцев	3 (4,6%; 3%)	5 (6,6%; 6%)	0,472
Ацетилсалициловая кислота у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H ₂ -гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)	2 (3,1%; 2%)	10 (13,3%; 12%)	0,016*
Препараты, способные усилить запор (например, антихолинергические препараты; пероральные железосодержащие препараты; опиаты; верапамил; антациды, содержащие алюминий) при хроническом запоре, если имеется более подходящая альтернатива	0	1 (1,3%; 1%)	0,456
ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре (риск усиления запоров)	35 (54%; 36%)	33 (44%; 40%)	0,638
Длительно действующие опиаты без короткодействующих опиатов для купирования приступов боли (риск персистенции тяжелой боли)	0	1 (1,3%; 1%)	0,456
Небензодиазепиновые снотворные (залеплон, золпидем, зопиклон) (могут вызвать затяжную дневную седацию, атаксию)	4 (6,2%; 4%)	2 (2,6%; 2%)	0,690
ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (риск обострения глаукомы)	6 (9,3%; 6%)	11 (14,6%; 13%)	0,158
H ₁ -гистаминовые блокаторы первого поколения (обладают седативным эффектом, могут ухудшить сенсорику). Прекратить прием, если у пациента отмечались падения в течение последних 3 месяцев	1 (1,5%; 1%)	1 (1,3%; 1%)	1,000

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Из анализируемых назначений 2 критерия статистически значимо чаще встречались во 2 группе, по сравнению с 1 группой: критерий "ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите" (p=0,041) и критерий "Ацетилсалициловая кислота у пациентов с

язвенной болезнью в анамнезе, кроме случаев совместного назначения с блокатором H₂-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (риск кровотечения)" (p=0,016).

Потенциально рекомендованные ЛС согласно START критериям, но не назначенные, согласно результатам анализа истории болезни, представлены в таблицах № 3.10 – 3.11.

Таблица № 3.10. Выявленные критерии START у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий

Критерий	Группа 1ФП и ХБП С3а (n = 98), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 2ФП и ХБП С3б–С4 (n = 82), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 2)	P
Аспирин при ИБС с синусовым ритмом.	4 (1,6%; 4%)	9 (3,75%; 11%)	0,136
Варфарин при ФП и АПФ при ХСН	41 (16,5%; 42%)	33 (13,7%; 40%)	0,949
Альфа-1-адреноблокаторы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой.	6 (2,4%; 6%)	2 (0,8%; 2%)	0,294
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии.	1 (0,4%; 1%)	2 (0,8%; 2%)	0,592
Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулёзе с запором	24 (9,6%; 24%)	21 (8,7%; 26%)	1,000
Витамин D у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	5 (2%; 5%)	4 (1,6%; 5%)	1,000
Ингибиторы АПФ и БРА при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии > 30 мг/сут), биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ < 50 мл/мин).	9 (3,6%; 9%)	17 (7%; 21%)	0,047*
Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	2 (0,8%; 2%)	0	0,501
	4 (1,6%; 4%)	8 (3,3%; 10%)	0,222

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Из наиболее распространенных в обеих группах START критериев, — это отсутствие назначений статинов пациентам, имеющим в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания (в группе с ХБП С3а – у 36,6% больных, в группе с ХБП С3б–С4 – у 32% пациентов). Следующим по частоте встречаемости является отсутствие назначения антикоагулянтов при ФП (группа с ХБП С3а – 16,5%, группа с ХБП С3б–С4 – 13,7%). Немного меньше пациентов, соответственно, 12,9% и 9,5%, в 1 и 2 группах не получали клопидогрел, хотя в анамнезе у них был инсульт и/или атеросклероз периферических артерий. Следующим значимым START критерием является отсутствие назначения бета-адреноблокаторов при стабильной стенокардии (группа ХБП С3а – 9,6%, группа ХБП С3б–С4 – 8,7%).

Таблица № 3.11. Выявленные критерии START у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий

Критерий	Группа 1ФП и ХБП С3а (n = 98), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 1)	Группа 2ФП и ХБП С3б–С4 (n = 82), абс. (% всех обнаруженных критериев START; % от общего количества больных с ФП и ХБП группы 2)	P
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет.	91 (36,6%; 93%)	77 (32%; 38%)	1,000
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе.	32 (12,9%; 33%)	23 (9,5%; 28%)	0,613
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	3 (1,2%; 3%)	8 (3,3%; 10%)	0,120
Регулярный прием ингаляционных кортикостероидов при среднетяжелой бронхиальной астме или ХОБЛ, когда ОФВ1 отклоняется от должной величины, и с повторяющимися обострениями, требующими лечения пероральными кортикостероидами	2 (0,8%; 2%)	3 (1,25%; 4%)	0,661
Кальций и витамин D у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	16 (6,4%; 16%)	12 (5%; 15%)	0,916
Леводопа при болезни Паркинсона с явными функциональными нарушениями и инвалидностью	1 (0,4%; 1%)	2 (0,8%; 2%)	0,592
Регулярный прием ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинэргических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ легкой и средней степени тяжести	7 (2,8%; 7%)	6 (2,5%; 7%)	1,000
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	16 (6,4%; 16%)	11 (4,6%; 13%)	0,737
Ингибиторы ксантиноксидазы (аллоуринол, фебуксостат) у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	0	1 (0,4%; 1%)	0,456

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Обращает на себя внимание 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–С4 – 4,6%), и практически столько же пациентов (6,4% и 5% 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, при этом данный START критерий оказался единственным, по частоте которого между группами выявлены статистически значимые различия (чаще встречался у пациентов 2 группы, $p=0,047$).

Включенным в исследование пациентам проводилась оценка лекарственных назначений по шкале антихолинергической нагрузки. Средний балл в обеих группах был сопоставим и составил 1 балл, при сравнении групп статистически значимых различий не обнаружено. Структура назначения ЛС в соответствие со шкалой антихолинергической нагрузки представлена в таблице № 3.12.

Пациентов с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки в 1 группе было 48 (49,5%), а во 2 группе 31 (38%). У пациентов с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки 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 пациентов получали фуросемид и 2 пациента получали изосорбида динитрат.

Пациентов с 2 баллами антихолинергической нагрузки в 1 группе было 38 (39%), во 2 группе – 31 (38%). Пациенты в обеих группах получали комбинацию препаратов с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки. Самой часто встречаемой комбинацией являлось сочетание фуросемида с метопрололом (19 пациентов в 1 группе и 21 - во 2 группе). На 2 месте по частоте встречаемости оказалась комбинация фуросемид + изосорбида динитрат. Встречающиеся комбинации представлены в таблице №3.13.

Таблица № 3.12. Сравнительная характеристика антихолинергической нагрузки у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 98	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 n = 82	P
Антихолинергическая нагрузка, баллы, Me [Q1; Q3]	1 [1;2]	1 [1;2]	0,872
Количество пациентов с 0 баллов по шкале антихолинергической нагрузки, абс. (%)	5 (5,1%)	11 (13,4%)	0,051
Количество пациентов с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки, абс. (%)	48 (49,5%)	31 (38%)	0,176

Количество пациентов с 2 баллами по шкале антихолинергической нагрузки, абс. (%)	38 (39%)	31 (38%)	1,000
Количество пациентов с 3 баллами по шкале антихолинергической нагрузки, абс. (%)	6 (6 %)	6 (7%)	0,984
Количество пациентов с 4 баллами по шкале антихолинергической нагрузки, абс. (%)	1 (1%)	2 (2,4%)	0,592

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Таблица № 3.13. Сравнительная характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3–4 стадий с 2 баллами по шкале антихолинергической нагрузки (абс., %)

Комбинация препаратов с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки	Группа 1 ФП + ХБП С3а (n = 38)	Группа 2 ФП + ХБП С3б и С4 (n = 31)
Фуросемид + Метопролол	19 (50)	21 (67,8)
Фуросемид + Изосорбида динитрат	6 (15,8)	7 (22,6)
Метопролол + Изосорбида динитрат	8 (21,1)	1 (3,2)
Метопролол + Варфарин	2 (5,3)	1 (3,2)
Метопролол + Галоперидол	1 (2,6)	0 (0)
Метопролол + Дигоксин	1 (2,6)	0 (0)
Фуросемид + Варфарин	1 (2,6)	1 (3,2)

Пациентов с 3 баллами по шкале антихолинергической нагрузки было в 1 группе 6 (6%) человек, во второй группе - тоже 6 человек (7%). Пациенты в обеих группах получали комбинацию 3 препаратов с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки. В 1 группе 4 пациента получали комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата и 2 пациента - комбинацию фуросемида, изосорбида динитрата, галоперидола. Во 2 группе аналогично первой 4 пациента получали комбинацию метопролола, фуросемида, изосорбида динитрата, один пациент - комбинацию метопролола, фуросемида и дигоксина и один пациент - комбинацию фуросемида, изосорбида динитрата, галоперидола.

В 1 группе обнаружен один пациент с 4 баллами по шкале антихолинергической нагрузки, его терапия состояла из комбинации четырёх препаратов с 1 баллом (метопролол + фуросемид + изосорбида динитрат + варфарин). Во 2 группе оказались 2 (2,4%) пациента с 4 баллами по шкале антихолинергической нагрузки, в первом случае это была комбинация из 4 препаратов с 1 баллом (метопролол + фуросемид + изосорбида динитрат + варфарин), во втором случае это была комбинация препарата с 1 баллом фуросемида и препаратом с 3 баллами метоклопрамидом.

Всего препараты с 1 баллом по шкале антихолинергической нагрузки было назначено в первой группе 145 раз, во второй группе – 116 раз. Назначения препаратов с 2 баллами по шкале антихолинергической нагрузки в обеих группах не обнаружено, и только один препарат с 3 баллами был назначен одному пациенту из второй группы.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Результаты клинических, лабораторных, инструментальных, фармакогенетического методов исследования, исследования фармакокинетики апиксабана у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от стадии хронической болезни почек

4.1.1 Оценка индекса коморбидности Чарлсон у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Индекс коморбидности Чарлсон был статистически значимо больше ($p=0,035$) у пациентов с ФП и ХБП С4 по сравнению с пациентами с ФП и ХБП С3а, а по сравнению с больными с ФП и ХБП Сб прослеживалась сходная тенденция (таблица № 4.1). По мере нарастания тяжести ХБП уменьшалось количество пациентов с 3–6 баллами по Чарлсон и увеличивалось количество больных с 7–10 баллами по данной шкале.

Таблица № 4.1. Индекс коморбидности Чарлсон у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Ме [Q1; Q3]	6 [5;7]	6 [6;7]	7 [5,8;7]	0,132	0,035*	0,413
1 балл, абс. (%)	0	0	0	-----	-----	-----
2 балла, абс. (%)	0	0	0	-----	-----	-----
3 балла, абс. (%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2,4%)	1,000	0,738	1,000
4 балла, абс. (%)	5 (10%)	1 (2%)	2 (4,7%)	0,092	0,583	0,878
5 баллов, абс. (%)	9 (18%)	8 (16%)	7 (16,7%)	0,79	0,867	0,931
6 баллов, абс. (%)	17 (34%)	17 (34%)	7 (16,7%)	1,000	0,059	0,059
7 баллов, абс. (%)	8 (16%)	13 (26%)	16 (38%)	0,22	0,016*	0,214
8 баллов, абс. (%)	8 (16%)	6 (12%)	6 (14,3%)	0,564	0,82	0,746
9 баллов, абс. (%)	0	1 (2%)	2 (4,7%)	0,315	0,4	0,878
10 баллов, абс. (%)	0	2 (4%)	1 (2,4%)	0,475	0,93	1,000
11–13 баллов, абс. (%)	0	0	0	-----	-----	-----
3–6 баллов, абс. (%)	34 (68%)	28 (56%)	17 (40,5%)	0,216	0,008*	0,138
7–10 баллов, абс. (%)	16 (32%)	22 (44%)	25 (59,5%)	0,216	0,008*	0,138

*Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.*

Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний обследованных пациентов подробно представлена в таблице № 2.3 второй главы.

4.1.2 Оценка когнитивных функций обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Тест последовательных соединений (Trial Making Test) проведен 33 пациентам из группы с ХБП С3а, 24 пациентам из группы ХБП С3б и 19 пациентам из группы с ХБП С4. Для выполнения ТМТ часть А пациентам с ХБП С4 требовалось статистически значимо большее количество времени чем пациентам с ХБП С3а (71 [58;91,5] с и 89 [61;117] с соответственно, $p=0,047$) (таблица № 4.2).

При исследовании когнитивных функций, с помощью шкалы МоСа различий между группами не обнаружено. В группе с ХБП С4 пациенты набрали меньшее количество баллов по КШОПС, чем в группе с ХБП С3а (28 [26;29] и 27 [24;28], $p=0,048$). Помимо этого, в третьей группе было меньше пациентов которые набрали ≥ 29 баллов КШОПС, чем в первой группе (19 (38%) и 8 (19%) больных соответственно); различия между группами статистически значимы ($p=0,047$). Также пациенты из третьей группы воспроизводили меньшее количество слов через час после запоминания, чем пациенты из первой группы (3 [0;4] слов в группе с ХБП С3а, 2 [0;3] слов в группе с ХБП С4; $p=0,017$). Результаты когнитивных тестов представлены в таблице № 4.3.

Таблица № 4.2. Сравнительная характеристика результатов теста последовательных соединений (Trial Making Test) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 33	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 24	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 19	P1-2	P1-3	P2-3
Часть А, с	71 [58;91,5]	79,5 [57,3;116,3]	89 [61;117]	0,216	0,047*	0,525
Часть В, с	200 [153;236]	211 [138,8;267,8]	216 [165;253]	0,571	0,210	0,633
В - А, с	116 [70;162,5]	118,5 [78,5;136]	112 [93;139]	0,740	0,909	0,705

*Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.*

Таблица № 4.3. Результаты когнитивных тестов обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Параметр	Группа 1ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
MoCa тест						
Среднее количество баллов, Me [Q1; Q3]	23 [19,8; 25]	22 [20;23,3]	23 [20;24]	0,202	0,481	0,473
Норма (>26 баллов), абс. (%)	10 (20%)	6 (12%)	3 (7,1%)	0,275	0,078	0,668
18–25 баллов, абс. (%)	34 (68%)	37 (74%)	34 (80,9%)	0,509	0,159	0,429
10–17 баллов, абс. (%)	6 (12%)	7 (14%)	5 (11,9%)	0,766	1,000	0,766
Менее 10 баллов, абс. (%)	0	0	0	-----	-----	-----
Кол-во баллов 26 и меньше, абс. (%)	40 (80%)	45 (90%)	41 (97,6%)	0,161	0,009	0,294
Кол-во баллов 25 и меньше, абс. (%)	40 (80%)	44 (88%)	39 (92,9%)	0,275	0,078	0,668
Количество баллов 24 и меньше, абс. (%)	33 (66%)	41(82)	34 (80,9%)	0,115	0,108	0,897
КШОПС						
Среднее количество баллов, Me [Q1; Q3]	28 [26;29]	27 [24;29]	27 [24;28]	0,287	0,048*	0,425
Норма (29–30 баллов), абс. (%)	19 (38%)	14 (28%)	8 (19%)	0,288	0,047*	0,316
28 баллов, абс. (%)	8 (16%)	8 (16%)	10 (23,8%)	1,000	0,347	0,347
25–27 баллов, абс. (%)	15 (30%)	14 (28%)	13 (30,9%)	0,826	0,921	0,757
20–24 баллов, абс. (%)	6 (12%)	12 (24%)	10 (23,8%)	0,118	0,137	0,983
10–19 баллов, абс. (%)	2 (4%)	2 (4%)	1 (2,4%)	1,000	1,000	1,000
0–10 баллов, абс. (%)	0	0	0	-----	-----	-----
Тест вербальных ассоциаций (Me [Q1; Q3])						
Литеральные ассоциации	9 [5;11]	9 [5,5;10]	7,5 [5;9,3]	0,956	0,088	0,081
Категориальные ассоциации	12,5 [10;15,3]	12 [10;15,3]	12 [10;15]	0,653	0,132	0,262
Word-List Recall (количество воспроизведенных слов)						
Непосредственное воспроизведение, Me [Q1; Q3]	3 [2;4]	2,5 [2;4]	2,5 [2;3]	0,310	0,070	0,501
Отсроченное воспроизведение через час, Me [Q1; Q3]	3 [0;4]	5 [0;3]	2 [0;3]	0,017*	0,139	0,243

*Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.*

Тест Струпа был проведен 16 пациентам из группы с ХБП С3а, 11 пациентам из группы ХБП С3б и 6 пациентам из группы с ХБП С4. При сравнении групп статистически значимых различий не обнаружено (таблица № 4.4).

Таблица № 4.4. Сравнительная характеристика результатов теста Струпа у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1ФП + ХБП С3а n = 16	Группа 2ФП + ХБП С3б n = 11	Группа 3ФП + ХБП С4 n = 6	P1-2	P1-3	P2-3
Коэффициент Струпа (показатель ригидности / гибкости контроля (Струп 3 - Струп 2)), с	140 [96,3;155,5]	120 [97;147]	117 [88;191,8]	0,481	0,971	0,808
Струп 1, с	74,5 [71,5;104]	77 [53;135]	118 [93,3;133,5]	0,451	0,154	0,404
Струп 2, с	85 [74,3;104]	106 [72;134]	117 [101,5;153,3]	0,544	0,154	0,462
Струп 3, с	225 [196,3;248,5]	206 [203;263]	270,5 [208,5;293,3]	1,000	0,367	0,256

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группой; «P1-3» - различия между первой и третьей группой; «P2-3» - различия между второй и третьей группой; различия между группами статистически не значимы.

4.1.3 Оценка психического статуса у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Медиана количества баллов по шкале тревоги Бека и шкале депрессии Гамильтона была сопоставима и статистически значимо не отличалась среди пациентов с ХБП С3а, С3б и С4 стадиями (таблицы № 4.5, 4.6).

Таблица № 4.5. Сравнительная характеристика психического статуса по шкале Бека у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Параметр	Группа 1ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3ФП + ХБП С4n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Средний балл, Me [Q1; Q3]	5 [2;11,5]	6 [3,8;15]	6 [3;11]	0,21	0,609	0,312
Отсутствие тревоги (0–5 баллов), абс. (%)	25 (50%)	23 (46%)	19 (45,2%)	0,689	0,649	0,942
Легкая выраженность тревожного расстройства (6–8 баллов), абс. (%)	10 (20%)	6 (12%)	7 (16,6%)	0,275	0,682	0,522
Средняя выраженность тревожного расстройства (9–18 баллов), абс. (%)	11 (22%)	13 (25%)	15 (35,7%)	0,64	0,146	0,313
Высокая выраженность тревожного расстройства (>19 баллов), абс. (%)	4 (8%)	8 (16%)	1 (2,4%)	0,218	0,47	0,066

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; различия между группами статистически не значимы.

Таблица № 4.6. Сравнительная характеристика психического статуса по шкале Гамильтона у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Средний балл, Me [Q1; Q3]	5 [2;7]	5 [3;8]	5 [3;8,3]	0,412	0,642	0,866
Норма (0–7 баллов), абс. (%)	39 (78%)	35 (70%)	29 (69%)	0,362	0,33	0,921
Лёгкое депрессивное расстройство (8–13 баллов), абс. (%)	8 (16%)	12 (24%)	12 (28,6%)	0,317	0,145	0,619
Депрессивное расстройство средней степени тяжести (14–18 баллов), абс. (%)	2 (4%)	1 (2%)	1 (2,4%)	0,558	1,000	1,000
Депрессивное расстройство тяжёлой степени (19–22 баллов), абс. (%)	1 (2%)	2 (4%)	0	0,558	1,000	0,553
Депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени (>23 баллов), абс. (%)	0	0	0	—	—	—

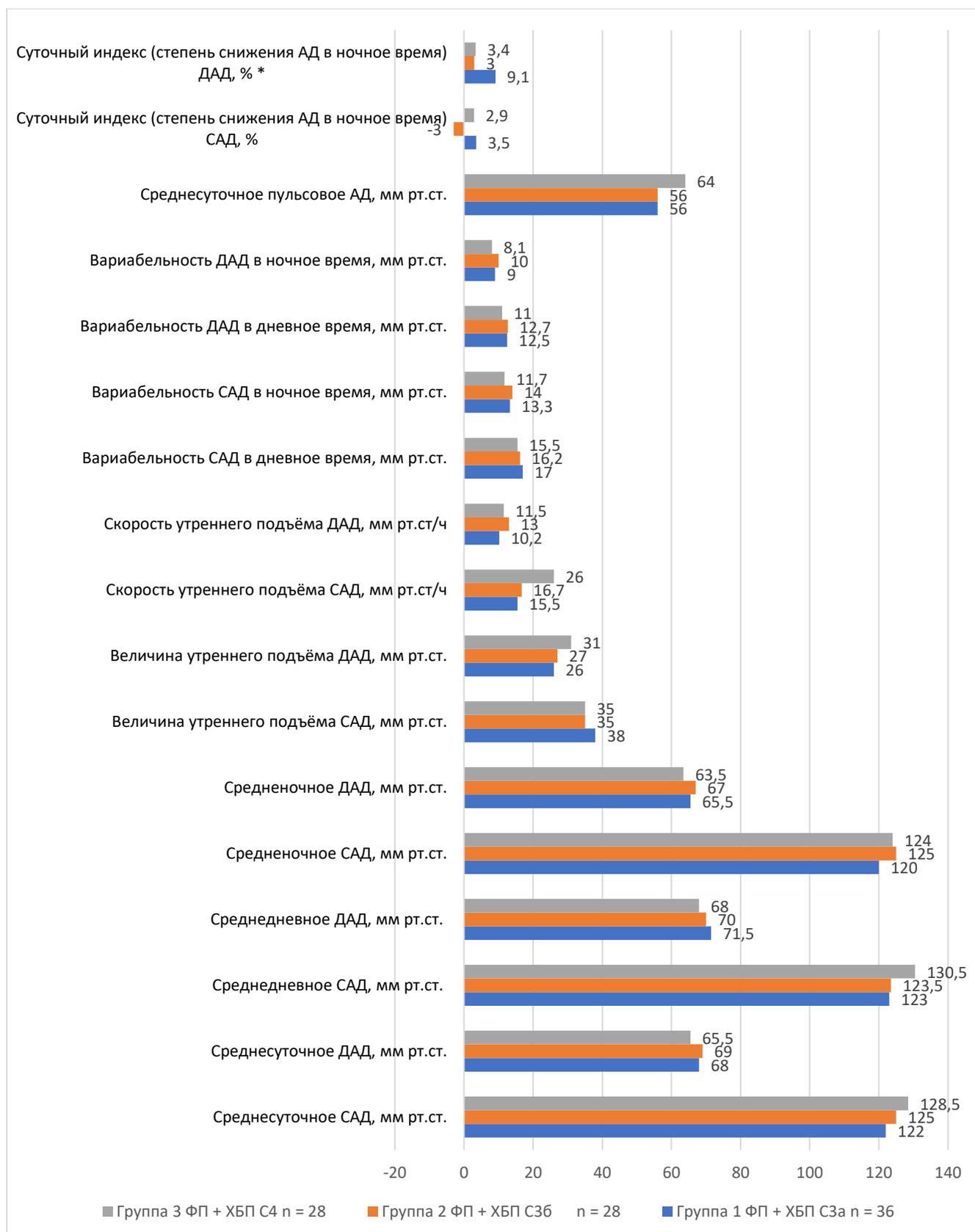
Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; различия между группами статистически не значимы.

4.1.4 Оценка качества жизни у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

При анализе результатов опросника SF-36 анкеты качества жизни, выявлено, что параметр физического компонента здоровья статистически значимо отличался в первой и второй группе ($p=0,040$): пациенты с ХБП С3а оценивали свое физическое состояние лучше и набрали большее количество баллов (35,4 [25,6;43,2] баллов), чем пациенты из группы с ХБП С3б (26,5 [23,02;37,8] баллов). Статистически значимые различия между этими группами обнаружены также по параметру опросника SF-36 "физическое функционирование" также статистически значимо различался ($p=0,019$): в первой группе он составил 35 [5;55] баллов, во второй - 5 [0;41,3] баллов. При сравнении других параметров статистически значимых различий не обнаружено. Сравнительная характеристика результатов анкетирования по анкете качества жизни SF-36 представлена в приложении № 9.

4.1.5 Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

СМАД было выполнено 36 пациентам из группы с ХБП С3а, 28 пациентам из группы с ХБП С3б и 28 пациентам из группы ХБП С4. При сравнении данных СМАД в группах с ХБП С3 и С4 выявлено единственное статистически значимое различие - в параметре суточного индекса (степень снижения АД ДАД в ночное время): в группе с ХБП С3а индекс был выше и равен 9,1% [-0,05%;16,95%], чем в группе с ХБП С3б - 3% [-3,95%;8,6%] ($p=0,029$). Сравнительная характеристика показателей СМАД представлена в рисунке 4.1.



Примечание: * - различие между группами 1 и 2 статистически значимо ($p = 0,029$).

Рисунок 4.1. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторинга артериального давления у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

4.1.6 Оценка альбуминурии, уровня маркеров подоцитарного (нефрин) и тубулоинтерстициального повреждения (NGAL, KIM-1) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Уровень микроальбуминурии у пациентов с ХБП С4 был статистически значимо выше, чем у пациентов с ХБП С3а и С3б ($p < 0,0001$ и $0,004$ соответственно) (таблица № 4.7).

Таблица № 4.7. Сравнительная характеристика уровня альбуминурии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Микроальбумин (разовая порция мочи), мкг/мг креатинина, Me [Q1; Q3]	8,1 [4,4;29,7]	12,5 [5,8;38,7]	38,2 [13;126,7]	0,233	<0,0001*	0,004*
Нормоальбуминурия (<30 мкг/мг креатинина), абс. (%)	38 (76%)	36 (72%)	17 (40,5%)	0,648	0,001*	0,002*
Микроальбуминурия (30–300 мкг/мг креатинина), абс. (%)	9 (18%)	11 (22%)	20 (47,6%)	0,617	0,002*	0,010*
Макроальбуминурия (>300 мкг/мг креатинина), абс. (%)	3 (6%)	3 (6%)	5 (11,9%)	1,000	0,529	0,529
Альбуминурия (≥ 30 мкг/мг креатинина), абс. (%)	12 (24%)	14 (28%)	25 (59,5%)	0,648	0,001*	0,002*

*Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.*

При сравнительной оценке маркеров канальцевого повреждения выявлено нарастание концентрации NGAL и KIM-1 по мере увеличения стадии ХБП. Концентрация NGAL была выше всего у пациентов с ХБП С4 (статистически значимые различия по сравнению с пациентами с ХБП С3а и ХБП С4 (в первой группе - 2,9 [0,3;9,1] нг/мл, в третьей группе - 7,8 [3,01;24,4] нг/мл, $p=0,002$), а также между пациентами с ХБП С3б и ХБП С4 (во второй группе - 3,9 [0,3; 10,7] нг/мл, в третьей группе - 7,8 [3,01;24,4] нг/мл, $p=0,010$). Концентрация KIM-1 также была максимальной у пациентов с ХБП С4, но статистически значимое различие выявлено только между группами с ХБП С3б и ХБП С4 (во второй группе - 0,21 [0,08;0,59] нг/мл, в третьей группе - 0,4 [0,2;0,98] нг/мл, $p=0,043$), между первой и третьей группами имелась сходная тенденция (таблица № 4.8).

Напротив, концентрация маркера подоцитарного повреждения нефрина по мере нарастания стадии ХБП, уменьшалась, а не увеличивалась; статистически значимые различия обнаружены между группами пациентов с ХБП С3а и ХБП С3б (в первой группе - 1,1 [0,8;1,4] нг/мл, во второй группе - 0,9 [0,5;1,2] нг/мл, $p=0,014$) и между группами с ХБП С3а и ХБП С4 (в первой группе - 1,1 [0,8;1,4] нг/мл, в третьей группе - 0,8 [0,5;1,2] нг/мл, $p=0,008$). Сравнительная характеристика концентрации маркеров почечного повреждения в моче представлена в таблице № 4.8.

Таблица № 4.8. Сравнительная характеристика концентрации маркеров почечного повреждения у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Нефрин (Human Nephryn), нг/мл	1,1 [0,8;1,4]	0,9 [0,5;1,2]	0,8 [0,5;1,2]	0,014*	0,008*	0,820
NGAL (Human Lipocalin-2), нг/мл	2,9 [0,3;9,1]	3,9 [0,3; 10,7]	7,8 [3,01;24,4]	0,376	0,002*	0,010*
KIM-1 (Human Urinary TIM-1 / KIM-1), нг/мл	0,26 [0,08;0,52]	0,21 [0,08;0,59]	0,4 [0,2;0,98]	0,780	0,108	0,043*

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.

4.1.7 Анализ медикаментозной терапии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Во всех трех группах присутствует большое количество одновременно назначенных лекарственных препаратов. При сравнении максимального количества одновременно назначенных препаратов статистических различий не обнаружено (таблица № 4.9).

При сравнении медикаментозной терапии выявлено, что пациенты с ХБП С4 преимущественно принимали аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (39 (92,9%) против 19 (38%) пациентов в группе ХБП С3а и 26 (52%) пациентов в группе с ХБП С3б, $p<0,0001$). В группе с ХБП С3а было статистически значимо больше пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы ((46 (92%)), чем в группе с ХБП С4 стадией (31 (73,8%)), $p=0,019$. А пациентов, принимающих дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, наоборот, в группе с ХБП С3а оказалось статистически значимо меньше (11 (22%)), чем в группе с ХБП С4 (19 (45,2%)), $p=0,018$. Согласно критериям невключения в исследование, пациенты принимающие антиагрегантные

препараты не были включены в исследование. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у обследованных пациентов представлена в таблицах № 4.10, 4.11.

Таблица № 4.9. Количество одновременно назначенных препаратов у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 3 и 4 стадий

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	9 [7;11]	8 [7;10,3]	9 [6;10,3]	0,602	0,673	0,994
Количество пациентов, у которых одновременно назначено 5 препаратов, абс. (%)	1 (2%)	4 (8%)	2 (4,8%)	0,359	0,878	0,839
Количество пациентов, у которых одновременно назначено 6 препаратов, абс. (%)	5 (10%)	5 (10%)	6 (14,3%)	1,000	0,528	0,528
Количество пациентов, у которых одновременно назначено 7 препаратов, абс. (%)	7 (14%)	7 (14%)	4 (9,5%)	1,000	0,510	0,510
Количество пациентов, у которых одновременно назначено 8 препаратов, абс. (%)	9 (18%)	9 (18%)	4 (9,5%)	1,000	0,245	0,245
Количество пациентов, у которых одновременно назначено 9 препаратов, абс. (%)	8 (16%)	7 (14%)	6 (14,3%)	0,779	0,820	0,969
Количество пациентов, у которых одновременно назначено 10 препаратов, абс. (%)	5 (10%)	5 (10%)	7 (16,7%)	1,000	0,344	0,344
Количество пациентов, у которых одновременно назначено 11 препаратов, абс. (%)	5 (10%)	4 (8%)	6 (14,3%)	1,000	0,528	0,530
Количество пациентов, у которых одновременно назначено ≥ 5 препаратов, абс. (%)	48 (96%)	49 (98%)	39 (92,9%)	1,000	0,841	0,489
Количество пациентов, у которых одновременно назначено ≥ 10 препаратов, абс. (%)	18 (36%)	17 (34%)	17 (40,5%)	0,834	0,660	0,522

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; различия между группами статистически не значимы.

Из всех 142 пациентов 84 (59,2%) пациента принимали 2,5 мг аписабана 2 раза в сутки. Обращает на себя внимание тот факт, что 35 (24,6%) пациентам была необоснованно назначена пониженная доза аписабана (согласно инструкции по применению препарата 2,5 мг 2 раза в сутки назначаются при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик - возраст

80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). Из 35 пациентов у 33х был только 1 критерий (у 26 больных – возраст 80 лет и старше, у 7 пациентов - концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)), а 2 пациента не имели ни одного критерия для снижения дозы.

Среди включенных пациентов, больных, принимающих стандартную дозировку 5 мг 2 раза в сутки, было 58 (40,8%); 2 (1,4%) была назначена доза 5 мг 2 раза в сутки, хотя им требовалась сниженная доза аписабана согласно инструкции по применению препарата.

Таблица № 4.10. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (абс. (%))

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3	P1-2	P1-3	P2-3
			ФП + ХБП С4 n = 42			
Аписабан 2,5 мг 2 раза в сутки	19 (38%)	26 (52%)	39 (92,9%)	0,159	<0,0001*	<0,0001*
Аписабан 5 мг х 2 раза в сутки	31 (62%)	24 (48%)	3 (7,1%)	0,159	<0,0001*	<0,0001*
Количество пациентов с необоснованно низкой дозой аписабана (2,5 мг 2 раза в сутки вместо 5 мг 2 раза в сутки)	13 (26%)	16 (32%)	6 (14,3%)	0,509	0,167	0,047*
Количество пациентов с необоснованно высокой дозой аписабана (5 мг 2 раза в сутки вместо 2,5 мг 2 раза в сутки)	0	0	2 (4,8%)	-----	0,4	0,4
Амиодарон	6 (12%)	1 (2%)	4 (9,5%)	0,117	0,965	0,261
Антигипертензивные препараты						
иАПФ/БРА	47 (94%)	44 (88%)	35 (83%)	0,485	0,193	0,522
Бета-адреноблокаторы	46 (92%)	41 (82%)	31 (73,8%)	0,137	0,019*	0,343
Антигипертензивные препараты центрального действия (моксонидин)	4 (8%)	0	1 (2,4%)	0,121	0,47	0,93
Диуретики						
Петлевые	24 (48%)	33 (66%)	23(54,8%)	0,069	0,518	0,271
Тиазидныеабс	5 (10%)	3 (6%)	1 (2,4%)	0,712	0,738	0,738
Тиазидоподобные	3 (6%)	3 (6%)	2 (4,8%)	1,000	0,583	0,583
АМКР	25 (50%)	30 (60%)	20(47,6%)	0,315	0,82	0,235

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.

Таблица №4.11. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (абс. (%))

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3	P1-2	P1-3	P2-3
			ФП + ХБП С4 n = 42			
Блокаторы кальциевых каналов						
Дигидропиридиновые	11 (22%)	18 (36%)	19(45,2%)	0,123	0,018*	0,368
Дилтиазем	1 (2%)	1 (2%)	0	1,000	1,000	1,000
Верапамил	1 (2%)	1 (2%)	1 (2,4%)	1,000	1,000	1,000
Другие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы						
Статины	30 (60%)	30 (60%)	25 (59,5%)	1,000	0,963	0,963
Нитраты	1 (2%)	1 (2%)	3 (7,1%)	1,000	0,489	0,489
Дигоксин	3 (6%)	1 (2%)	0	0,61	0,305	1
Альфа-адреноблокаторы	7 (14%)	4 (8%)	7 (16,7%)	0,338	0,723	0,202
Сахароснижающие препараты						
Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию	15 (30%)	13 (26%)	10 (23,8%)	0,656	0,506	0,809
Инсулинотерапия	5 (10%)	5 (10%)	4 (9,5%)	1,000	1,000	1,000
Пероральные сахароснижающие препараты	13 (26%)	10 (20%)	8 (2,4%)	0,476	0,429	0,909
Препараты сульфонилмочевины	7 (14%)	7 (14%)	5 (11,9%)	1,000	0,766	0,766
Метформин	8 (16%)	3 (6%)	1 (2,4%)	0,11	0,066	0,738
Ингибиторы ДПП4	0	0	1 (2,4%)	—	0,93	0,93
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	4 (8%)	1 (2%)	1 (2,4%)	0,359	0,47	1,000
Другие ЛС						
Аллопуринол	5 (10%)	6 (12%)	5 (11,9%)	0,749	1	0,989
ИПП	15 (30%)	17 (34%)	16 (38,1%)	0,668	0,413	0,683
НПВС	4 (8%)	9 (18%)	5 (11,9%)	0,137	0,783	0,418
Антибиотики	5 (10%)	6 (12%)	5 (10%)	0,749	1	0,989
Противоэпилептические средства	1 (2%)	0	0	0,315	1	—
Психотропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики)	1 (2%)	2 (4%)	3 (7,1%)	0,086	0,489	0,841
Ноотропы	3 (6%)	7 (14%)	1 (2,4%)	0,182	0,738	0,11
Гормональные препараты (например, L-тироксин)	8 (16%)	10 (20%)	6 (14,3%)	0,603	0,82	0,471

*Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.*

4.1.8. Фармакогенетическое тестирование и особенности фармакокинетики апиксабана у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Фармакогенетическое тестирование

Всем включенным во второй этап исследования пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование по выбранным полиморфным вариантам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4*. При изучении распределения генотипов по полиморфизму *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) было выявлено 35 (24,6%) носителей генотипа *CC*, 71 (50%) - генотипа *CT* и 36 (25,4%) - генотипа *TT*. По полиморфизму rs2032582 гена *ABCB1* 47 (33,1%) пациентов являлись носителями генотипа *GG*, 68 (47,9%) – генотипа *GT*, а 27 (19%) пациентов – генотипа *TT*. По полиморфизму rs1128503 гена *ABCB1* 47 (33,1%) пациентов были носителями генотипа *CC*, 72 (50,7%) - носителями гетерозиготного генотипа *TC*, 23 (16,2%) пациента имели генотип *TT*. В отношении носительства генотипов по полиморфизму *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) были выявлены пациенты с генотипом *6986AG* (23 человека, 16,2%) и с генотипом *6986GG* (119 человек, 83,8%). При изучении полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* обнаружено 137 (96,5%) носителей генотипа *CC* и 5 (3,5%) носителей генотипа *CT*. Распределение генотипов всех изучаемых полиморфизмов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Распределение генотипов по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* представлено в таблице № 4.12.

Таблица № 4.12. Распределение генотипов по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей (%)		Равновесие Харди-Вайнберга	
						χ^2	p value
<i>ABCB1</i>	rs1045642 (C3435T)	<i>CC</i>	35 (24,6%)	<i>C</i> (49,6)	<i>T</i> (50,4)	3,49	1,000
		<i>TC</i>	71 (50%)				
		<i>TT</i>	36 (25,4%)				
<i>ABCB1</i>	rs2032582	<i>GG</i>	47 (33,1%)	<i>G</i> (67,1)	<i>T</i> (43)	0,07	0,964
		<i>GT</i>	68 (47,9%)				
		<i>TT</i>	27 (19%)				
<i>ABCB1</i>	rs1128503	<i>CC</i>	47 (33,1%)	<i>C</i> (58,5)	<i>T</i> (41,5)	0,27	0,872
		<i>TC</i>	72 (50,7%)				
		<i>TT</i>	23 (16,2%)				
<i>CYP3A5</i>	rs776746	<i>AG</i>	23 (16,2%)	<i>A</i> (8,1)	<i>G</i> (91,9)	1,103	0,576
		<i>GG</i>	119 (83,8%)				
<i>CYP3A4</i>	rs35599367	<i>CC</i>	137 (96,5%)	<i>C</i> (1,8)	<i>T</i> (98,2)	0,05	0,977
		<i>CT</i>	5 (3,5%)				

При сравнении количества пациентов с различными генотипами в группах с разными стадиями ХБП, обнаружено, что носителей гетерозиготного генотипа *ТС* гена *ABCB1* (rs1045642) в первой группе было статистически значимо больше по сравнению со второй группой (31 (62%) пациентов против 20 (40%), $p=0,028$). Также статистически значимая разница была выявлена относительно частоты полиморфизма rs2032582 гена *ABCB1*: носителей гомозиготного генотипа *ТТ* было меньше в третьей группе (4 (9,5%) пациента) по сравнению с первой и второй группой, $p=0,043$ и $p=0,035$ соответственно (таблица № 4.13).

Таблица № 4.13. Распределение генотипов по различным полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* среди обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (абс. (%))

Генотип	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
<i>ABCB1</i> rs1045642 (C3435T)						
<i>CC</i>	9 (18%)	14 (28%)	12 (28,6%)	0,235	0,229	0,952
<i>TC</i>	31 (62%)	20 (40%)	20 (47,6%)	0,028*	0,167	0,463
<i>TT</i>	10 (20%)	16 (32%)	10 (23,8%)	0,171	0,659	0,385
<i>ABCB1</i> rs2032582						
<i>GG</i>	16 (32%)	14 (28%)	17 (40,5%)	0,663	0,398	0,207
<i>GT</i>	21 (42%)	26 (52%)	21 (50%)	0,316	0,443	0,848
<i>TT</i>	13 (26%)	10 (20%)	4 (9,5%)	0,476	0,043*	0,035*
<i>ABCB1</i> rs1128503						
<i>CC</i>	15 (30%)	15 (30%)	17 (40,5%)	1,000	0,293	0,293
<i>TC</i>	25 (50%)	25 (50%)	22 (52,4%)	1,000	0,820	0,820
<i>TT</i>	10 (20%)	10 (20%)	3 (7,1%)	1,000	0,078	0,078
<i>CYP3A5</i> rs776746						
<i>AG</i>	8 (16%)	8 (16%)	7 (16,7%)	1,000	0,931	0,931
<i>GG</i>	42 (84%)	42 (84%)	35 (83,3%)			
<i>CYP3A4</i> rs35599367						
<i>CC</i>	47 (94%)	50 (100%)	40 (95,2%)	0,241	1,000	0,400
<i>CT</i>	3 (6%)	0	2 (4,8%)			

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.

Оценка фармакокинетики аписабана

Всем пациентам определялся уровень остаточной равновесной концентрации ($C_{\min,ss}$) аписабана. У пациентов, принимающих дозу аписабана 10 мг/сут., медиана $C_{\min,ss}$ составила 143,7 [100,2;217,7] нг/мл, у пациентов, находившихся на сниженной дозе аписабана (5 мг/сут.), медиана $C_{\min,ss}$ составила 95 [61;164,9] нг/мл. Поскольку суточная доза аписабана у обследованных нами пациентов была различной (5 мг или 10 мг в сутки), $C_{\min,ss}$ аписабана была скорректирована относительно суточной дозы ЛС ($C_{\min,ss}/D$).

Плазменная концентрация аписабана в значительной степени зависела от стадии ХБП: более высокий уровень $C_{\min,ss}/D$ наблюдался у пациентов с ХБП С4 в сравнении с группами с ХБП С3а стадией (22,6 [15,4;35,5] нг/мл против 14,7 [8,6;22,96] нг/мл, $p=0,004$) и с ХБП С3б (22,6 [15,4;35,5] нг/мл против 16,6 [10,6;24,5] нг/мл, $p=0,037$) (таблица № 4.14).

Таблица № 4.14. Концентрация аписабана в плазме крови (Ме [Q1; Q3]) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от стадии хронической болезни почек

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	122,3 [75,9;169,7]	104,3 [71,6;194]	115 [79,9;177,5]	0,777	0,793	0,966
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	14,7 [8,6;22,96]	16,6 [10,6;24,5]	22,6 [15,4;35,5]	0,341	0,004*	0,037*

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.

При изучении влияния наличия полиморфного варианта rs1045642 (C3435T) гена *ABCB1* на фармакокинетику аписабана, обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа *TT* медиана концентрации аписабана в крови была ниже по сравнению с носителями генотипов *CC* и *TC*, $p=0,027$ и $0,034$ соответственно (таблица № 4.15).

Таблица № 4.15. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ аписабана (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* C3435T (rs1045642)

Генотип	CC n=35	TC n=71	TT n=36	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	133 [86,4;195]	130,2 [77,7;185,7]	90,2 [48,3;135,5]	0,734	0,026*	0,030*
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	20,3 [12,2;33,3]	18 [11,9;28,7]	13,4 [8,6;20,2]	0,650	0,027*	0,034*

Примечания: «P1-2» - различия между *CC* и *TC* подгруппами; «P1-3» - различия между *CC* и *TT* подгруппами; «P2-3» - различия между *TC* и *TT* подгруппами; * - различия между подгруппами статистически значимы.

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*, $p=0,037$ (таблица № 4.16).

Таблица № 4.16. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у обследованных пациентов с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* (rs2032582)

Генотип	<i>GG</i> n=47	<i>GT</i> n=68	<i>TT</i> n=27	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	134,2 [86,4;180,2]	101,8 [61,9;179,6]	118,3 [70,2;177,1]	0,085	0,400	0,621
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	20,3 [13,2;35]	17,5 [9,3;23,4]	15,1 [9,4;26,7]	0,037*	0,092	0,974

Примечания: «P1-2» - различия между *GG* и *GT* подгруппами; «P1-3» - различия между *GG* и *TT* подгруппами; «P2-3» - различия между *GT* и *TT* подгруппами; * - различия между подгруппами статистически значимы.

У пациентов, которые являлись носителями генотипа *CC* полиморфизма rs1128503 *ABCB1*, выявлены более высокие значения $C_{\min,ss}/D$ апиксабана по сравнению с носителями *TC*, $p=0,020$ (таблица № 4.17).

Таблица № 4.17. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов с различными генотипами полиморфизма *ABCB1* (rs1128503)

Генотип	<i>CC</i> n=47	<i>TC</i> n=72	<i>TT</i> n=23	P1-2	P1-3	P2-3
$C_{\min,ss}$, нг/мл	134,2 [84,3; 180,2]	102,4 [75,1; 176,6]	118,3 [52,5; 214,2]	0,113	0,468	0,661
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	20,3 [13,2;35]	16,7 [9,3; 23,3]	14,5 [9,4; 26,7]	0,020 *	0,112	0,845

Примечания: «P1-2» - различия между *CC* и *TC* подгруппами; «P1-3» - различия между *CC* и *TT* подгруппами; «P2-3» - различия между *TC* и *TT* подгруппами; * - различия между подгруппами статистически значимы.

При сравнении $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в подгруппах пациентов с различным генотипом полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) статистически значимых различий не обнаружено (таблица № 4.18).

Таблица № 4.18. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов с различными генотипами полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746)

Генотип	<i>AG</i> n=23	<i>GG</i> n=119	P
$C_{\min,ss}$, нг/мл	160,5 [86,1;215,2]	110,9 [71,4;178,8]	0,094
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	23,4 [13,1;35,9]	17,2 [10,6;25,6]	0,099

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

При сравнении $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в подгруппах пациентов с различным генотипом полиморфизма *CYP3A4* (rs35599367) статистически значимых различий не отмечено (таблица № 4.19).

Таблица № 4.19. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (Ме [C25; C75]) у пациентов с различными генотипами полиморфизма *CYP3A4* (rs35599367)

Генотип	CC n=137	CT n=5	P
$C_{\min,ss}$ апиксабана, нг/мл	115,2 [76,2;179,9]	119,1 [64;205,2]	0,951
$C_{\min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/мг	17,8 [10,7;27,5]	18,6 [9,4;41]	0,736

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

4.1.9 Метаболическая активность *CYP3A*

Всем пациентам проводилась оценка активности изоферментной группы *CYP3A*. Оценку производили путем измерения концентрации в моче эндогенного субстрата фермента и его метаболита, отношение 6-β-гидрокортизола к кортизолу. Низкое соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол соответствует низкой активности *CYP3A*, а высокое соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол соответствует высокой активности *CYP3A*. Медиана метаболической активности *CYP3A* (все обследованные пациенты) составила 1,1 [0,6; 2,1].

Метаболическую активность *CYP3A* также определяли в подгруппах пациентов с разными генотипами полиморфизмов *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367): различия в активности *CYP3A* между подгруппами оказались статистически не значимы (таблицы №№ 4.20, 4.21).

Таблица № 4.20. Метаболическая активность *CYP3A* в зависимости от генотипов по полиморфизму *CYP3A5* (rs776746)

Параметр	Генотипы		P
	AG n=23	GG n=119	
Активность <i>CYP3A</i> (соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол), нг/мл, (Ме [C25; C75])	1,1 [0,5;2,1]	1,1 [0,7;2]	0,862

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Таблица № 4.21. Метаболическая активность *CYP3A* в зависимости от генотипов по полиморфизму *CYP3A4* (rs35599367)

Параметр	Генотипы		P
	CC n=137	CT n=5	
Активность <i>CYP3A</i> (соотношение 6-β-гидрокортизол/кортизол), нг/мл, (Ме [C25; C75])	1,1 [0,6;2]	1,1 [0,2;2,1]	0,630

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

4.2 Оценка наличия / отсутствия кровотечений при приеме аписабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

4.2.1. Ретроспективный анализ

При ретроспективном анализе кровотечений было выявлено 56 (39,4%) пациентов с кровотечением(-ями) в анамнезе; самыми частыми являлись синяки (36 (25,4%)) и носовые кровотечения (25 (17,6%)). Структура и сравнительная характеристика всех кровотечений представлены в рисунке 4.2 и в таблицах № 4.22, 4.23.

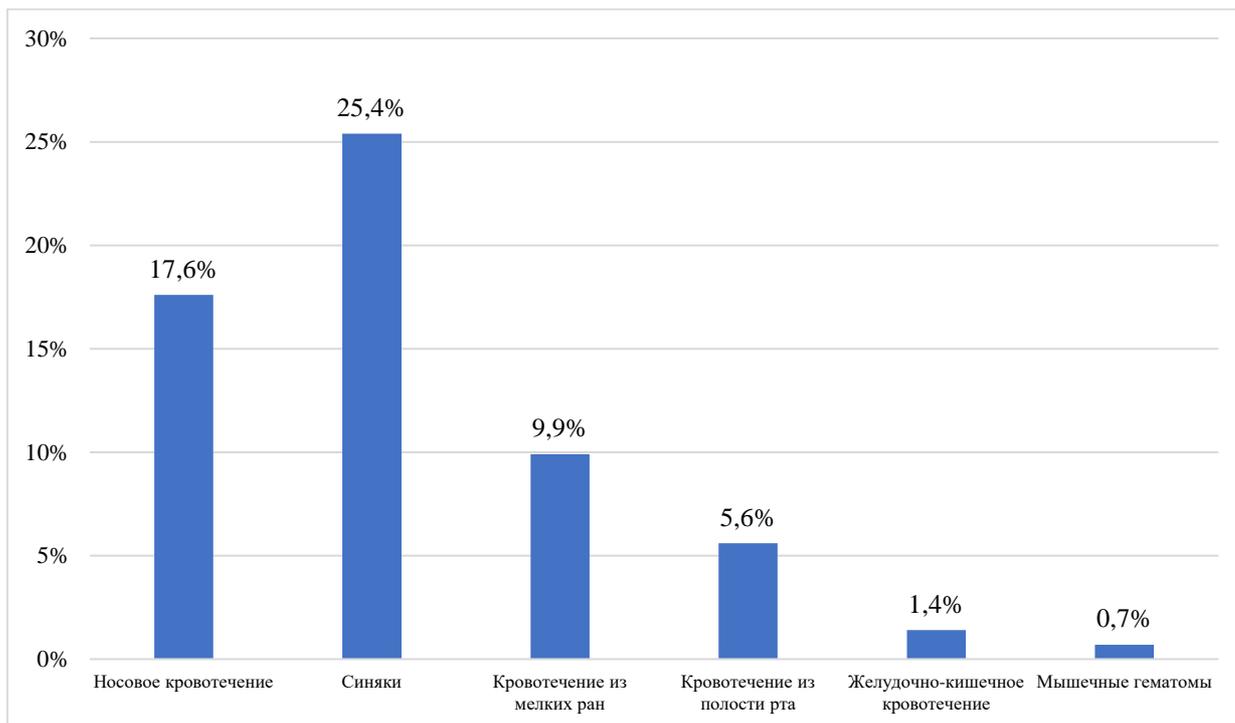


Рисунок 4.2. Структура кровотечений у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (2 этап исследования, ретроспективный анализ)

Таблица № 4.22. Сравнительная характеристика кровотечений (ретроспективный анализ) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (абс. (%))

Параметр	Все пациенты n = 142	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Количество пациентов с кровотечениями	56 (39,4%)	26 (52%)	19 (38%)	11 (26,2%)	0,159	0,012*	0,229
Носовые кровотечения							
Пациентов с носовым кровотечением	25 (17,6%)	11 (22%)	9 (18%)	5 (11,9%)	0,617	0,203	0,418
Пациентов с носовым кровотечением с 1 эпизодом в год	7 (4,9%)	4 (8%)	1(2%)	2 (4,8%)	0,359	0,839	0,878
Пациентов с носовым кровотечением с частотой 2–5 эпизодов в год	16 (11,3%)	7 (14%)	7 (14%)	2 (4,8%)	1	0,257	0,257
Пациентов с носовым кровотечением с частотой 6–12 эпизодов в год	1 (0,7%)	0	1 (2%)	0	0,315	-----	1
Пациентов с носовым кровотечением с частотой >12 эпизодов в год	0	0	0	0	-----	-----	-----
Пациентов с носовым кровотечением со средней продолжительностью <1 мин.	15 (10,6%)	9 (18%)	5 (10%)	1 (2,4%)	0,249	0,039*	0,294
Пациентов с носовым кровотечением со средней продолжительностью 1–10 мин.	7 (4,9%)	2 (4%)	3 (6%)	2 (4,8%)	0,646	1	0,583
Пациентов с носовым кровотечением со средней продолжительностью > 10мин.	3 (2,1%)	0	1 (2%)	2 (4,8%)	0,315	0,4	0,878
Пациентов с носовым кровотечением которые обратились за медицинской помощью	4 (2,8%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (4,8%)	1	0,878	0,878

*Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.*

Таблица № 4.23. Сравнительная характеристика кровотечений (ретроспективный анализ) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (абс. (%))

Параметр	Все пациенты n = 142	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Синяки							
Пациентов с синяками	36 (25,4%)	17 (34%)	14 (28%)	5 (11,9%)	0,517	0,013*	0,057
Пациентов с синяками <1 см	6 (4,2%)	4 (8%)	2 (4%)	0	0,674	0,173	0,553
Пациентов с синяками 1–5 см	20 (14,1%)	10 (20%)	7 (14%)	3 (7,1%)	0,424	0,078	0,474
Пациентов с синяками > 5 см	10 (7,04%)	3 (6%)	5 (10%)	2 (4,8%)	0,712	1,000	0,583
Пациентов с синяками которые обратились за медицинской помощью	0	0	0	0	-----	-----	-----
Кровотечением из мелких ран							
Пациентов с кровотечением из мелких ран	14 (9,9%)	5 (10%)	8 (16%)	1 (2,4%)	0,372	0,294	0,066
Пациентов с кровотечением из мелких ран (1 случай в год)	5 (3,5%)	4 (8%)	0	1 (2,4%)	0,126	0,47	0,93
Пациентов с кровотечением из мелких ран (2–5 случаев в год)	7 (4,9%)	1 (2%)	6 (12%)	0	0,117	1,000	0,058
Пациентов с кровотечением из мелких ран (≥ 6 случаев в год)	2 (1,4%)	0	2 (4%)	0	0,475	-----	0,553
Пациентов с кровотечением из мелких ран со средней продолжительностью <5 мин	7 (4,9%)	2 (4%)	4 (8%)	1 (2,4%)	0,674	1,000	0,47
Пациентов с кровотечением из мелких ран со средней продолжительностью > 5 мин	7 (4,9%)	3 (6%)	4 (8%)	0	0,695	0,305	0,173
Пациентов с кровотечением из мелких ран, которые обратились за медицинской помощью	1 (0,7%)	0	1 (2%)	0	0,315	-----	1,000
Остальные виды кровотечений							
Пациентов с кровотечением из полости рта	8 (5,6%)	4 (8%)	3 (6%)	1 (2,4%)	0,695	0,47	0,738
Пациентов с желудочно-кишечным кровотечением	2 (1,4%)	1 (2%)	0	1 (2,4%)	0,315	1,000	0,93
Пациентов с мышечными гематомами	1 (0,7%)	1 (2%)	0	0	0,315	1,000	-----

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.

При сравнении групп обнаружено что пациенты в группе с ХБП С4 имели меньшее количество эпизодов кровотечений по сравнению с пациентами в группе с ХБП С3а (в группе с

ХБП С3а - 26 (52%), в группе с ХБП С4 - 11 (26,2%), $p=0,012$). Самыми частыми геморрагическими проявлениями являлись синяки: в группе С3а они зафиксированы у 17 (34%) пациентов, в группе С3б - у 14 (28%), и в группе ХБП С4 - у 5 (11,9%) пациентов (статистически значимо реже ($p=0,013$) по сравнению с группой ХБП С3а, $p=0,057$ по сравнению с группой С3б). Вторым по частоте встречаемости кровотечением были носовые кровотечения: в группе ХБП С3а - у 11 (22%) пациентов, в группе ХБП С3б - у 9 (18%) и в группе ХБП С4 - у 5 (11,9%) пациентов. При этом в группе с ХБП С4 по сравнению с группой ХБП С3а количество пациентов с носовым кровотечением со средней продолжительностью менее 1 мин. было статистически значимо меньше ($p=0,039$). На третьем месте по встречаемости были кровотечения из мелких ран: в группе ХБП С3а - у 5 (10%) пациентов, в группе ХБП С3б - 8 (16%) и в группе ХБП С4 - у 1 (2,4%) пациента, при этом в группе ХБП С4 было меньше пациентов с кровотечением из мелких ран с частотой 1–5 случаев в год, чем в группе с ХБП С3б ($p=0,058$). Сравнительная характеристика групп согласно анализу опросника кровотечений представлена в таблице № 4.24.

Таблица № 4.24. Сравнительная характеристика геморрагических осложнений по опроснику кровотечений (ретроспективный анализ) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Параметр	Все пациенты n = 142	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Средний общий балл по опроснику кровотечений, (Ме [С25; С75])	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,971	0,135	0,152
Пациентов с 1 баллом, абс. (%)	31 (21,8%)	14 (28%)	10 (20%)	7 (16,7%)	0,349	0,197	0,682
Пациентов с 2 баллами, абс. (%)	4 (2,8%)	2 (4%)	2 (4%)	0	1,000	0,553	0,553
Пациентов с 3 баллами, абс. (%)	8 (5,6%)	1 (2%)	5 (10%)	2 (4,8%)	0,092	0,878	0,583
Пациентов с 4 баллами, абс. (%)	1 (0,7%)	1 (2%)	0	0	0,315	1,000	-----

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; различия между группами статистически не значимы.

При сравнении групп статистически значимых различий не обнаружено. Средний общий балл по опроснику кровотечений был сопоставим и составил 0 [0; 1] в группе ХБП С3а и ХБП С3б, 0 [0; 0] в группе ХБП С4.

В группе с ХБП С3а 2 (4%) пациента имели по 2 балла по опроснику кровотечений: у одного пациента были в анамнезе синяки и кровотечения из полости рта, у второго пациента -

синяки, кровотечения из полости рта и носовые кровотечения. С 3 баллами был 1 пациент, в анамнезе у которого присутствовало обильное носовое кровотечение. И один пациент имел 4 балла: в анамнезе у него присутствовало геморроидальное кровотечение, кровотечение из полости рта и синяки. Все вышеперечисленные пациенты из группы с ХБП С3а набравшие 2–4 балла по опроснику кровотечений получали 5 мг аписабана 2 раза в сутки в соответствии с инструкцией по применению.

В группе с ХБП С3б 2 (4%) пациента набрали по 2 балла: у одного из них в анамнезе были носовые кровотечения и синяки (доза аписабана составляла 5 мг 2 раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению), у второго - сочетание синяков и кровотечений из мелких ран (доза аписабана составляла 2,5 мг 2 раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению). 3 балла набрали 5 (10%) пациентов, один из которых имел в анамнезе обильное носовое кровотечение, требующее медицинской помощи (доза аписабана была снижена не в соответствии с инструкцией по применению и составляла 2,5 мг 2 раза в сутки), остальные имели различные сочетания из незначительных кровотечений (синяков, кровотечений из мелких ран, кровотечений из полости рта и носовых кровотечений), среди них был один пациент с необоснованно сниженной дозировкой аписабана, остальные трое получали по 5 мг 2 раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению.

В группе с ХБП С4 2 (4,8%) пациента имели по 3 балла, у обоих пациентов в анамнезе было обильное носовое кровотечение, требующее медицинской помощи. Оба пациента получали по 2,5 мг аписабана 2 раза в сутки в соответствии с инструкцией по применению. Пациентов, набравших по 2 и 4 балла, не обнаружено.

4.2.2. Проспективное наблюдение

В ходе проспективного наблюдения за пациентами в течение 16 недель по различным причинам выбыло 26 (18,3%) пациентов. Из них 19 пациентов не отвечали на телефонные звонки, у 4 пациентов зафиксирован летальный исход (родственники пациентов отказались указать причины смерти), 2 пациента перешли на прием других пероральных антикоагулянтов (дабигатран и ривароксабан), 1 пациент прекратил прием аписабана (без замены на другой антикоагулянт) в связи с развившимся тяжелым желудочно-кишечным кровотечением (в дальнейшем у него был диагностирован рак толстой кишки). Таким образом, в дальнейший анализ были включены данные 116 пациентов.

При проспективном анализе кровотечений было выявлено 35 (30,2%) пациентов с кровотечением за период наблюдения. Самыми частыми являлись синяки (23 (19,8%) пациента) и носовые кровотечения (11 (9,5%) пациентов). При сравнении групп статистически значимых

различий не обнаружено. Структура и сравнительная характеристика всех обнаруженных кровотечений за период наблюдения представлены в рисунке 4.3 и в таблицах № 4.25, 4.26.

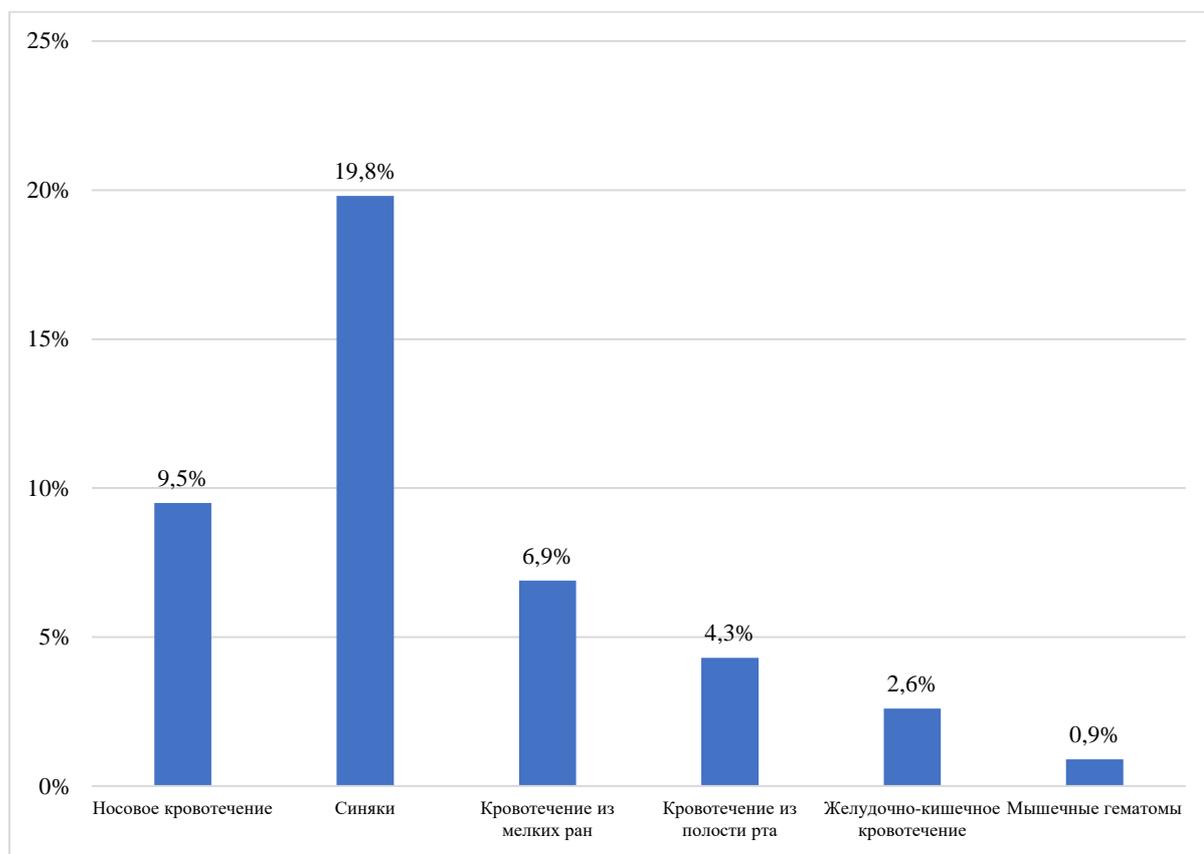


Рисунок 4.3 Структура кровотечений у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (2 этап исследования, проспективное наблюдение)

Сравнительная характеристика кровотечений за период наблюдения по опроснику кровотечений представлена в таблице № 4.27.

При сравнении групп статистически значимых различий не обнаружено: медиана суммарного количества баллов по опроснику кровотечений была сопоставима и составила 0 [0; 1] в группе ХБП С3а и ХБП С3б, а в группе ХБП С4 - 0 [0; 0].

Таблица 4.25. Сравнительная характеристика кровотечений (проспективный анализ) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (абс. (%))

Параметр	Все пациенты n = 116	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 44	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 37	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 35	P1-2	P1-3	P2-3
Количество пациентов с кровотечениями	35 (30,2%)	15 (34,1%)	11 (29,7%)	9 (25,7%)	0,675	0,421	0,704
Носовые кровотечения							
Пациентов с носовым кровотечением	11 (9,5%)	4 (9,1%)	4 (10,8%)	3 (8,6%)	1,000	1,000	1,000
Пациентов с носовым кровотечением с 1 эпизодом в год	0	0	0	0	-----	-----	----
Пациентов с носовым кровотечением с частотой 2–5 эпизодов в год	10 (8,6%)	4 (9,1%)	3 (8,1%)	3 (8,6%)	1,000	1,000	1,000
Пациентов с носовым кровотечением с частотой 6–12 эпизодов в год	1 (0,9%)	0	1 (2,7%)	0	0,93	-----	1,000
Пациентов с носовым кровотечением с частотой >12 эпизодов в год	0	0	0	0	-----	-----	----
Пациентов с носовым кровотечением со средней продолжительностью <1 мин	6 (5,2%)	3 (6,8%)	1 (2,7%)	2 (5,7%)	0,736	1,000	0,961
Пациентов с носовым кровотечением со средней продолжительностью 1–10 мин	5 (4,3%)	1 (2,3%)	3 (8,1%)	1 (2,6%)	0,489	1,000	0,647
Пациентов с носовым кровотечением со средней продолжительностью > 10 мин	0	0	0	0	-----	-----	----
Пациентов с носовым кровотечением которые обратились за медицинской помощью	1 (0,9%)	1 (2,3%)	0	0	1,000	1,000	----
Синяки							
Пациентов с синяками	23 (19,8%)	11 (25%)	7 (18,9%)	5 (14,3%)	0,512	0,239	0,598
Пациентов с синяками <1 см	3 (2,6%)	2 (4,5%)	1 (2,7%)	0	1,000	0,578	1,000
Пациентов с синяками 1–5 см	14 (12,1%)	7 (15,9%)	3 (8,1%)	4 (11,4%)	0,469	0,807	0,938
Пациентов с синяками > 5 см	6 (5,2%)	2 (4,5%)	3 (8,1%)	1 (2,6%)	0,841	1,000	0,647
Пациентов с синяками которые обратились за медицинской помощью	0	0	0	0	-----	-----	----

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами.

Таблица 4.26. Сравнительная характеристика кровотечений (проспективный анализ) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (абс. (%))

Параметр	Все пациенты n = 116	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 44	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 37	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 35	P1-2	P1-3	P2-3
Кровотечением из мелких ран							
Пациентов с кровотечением из мелких ран	8 (6,9%)	4 (9,1%)	3 (8,1%)	1 (2,6%)	1	0,506	0,647
Пациентов с кровотечением из мелких ран (1случай в год)	4 (3,4%)	3 (6,8%)	0	1 (2,6%)	0,304	0,779	0,978
Пациентов с кровотечением из мелких ран (2–5 случаев в год)	3 (2,6%)	1 (2,3%)	2 (5,4%)	0	0,878	1	0,498
Пациентов с кровотечением из мелких ран (≥ 6 случаев в год)	1 (0,9%)	0	1 (2,7%)	0	0,93	-----	1
Пациентов с кровотечением из мелких ран со средней продолжительностью <5 мин	3 (2,6%)	1 (2,3%)	1 (2,7%)	1 (2,6%)	1	1	1
Пациентов с кровотечением из мелких ран со средней продолжительностью > 5 мин	5 (4,3%)	3 (6,8%)	2 (5,4%)	0	1	0,326	0,498
Пациентов с кровотечением из мелких ран, которые обратились за медицинской помощью	1 (0,9%)	0	1 (2,7%)	0	0,93	-----	1
Остальные виды кровотечений							
Пациентов с кровотечением из полости рта	5 (4,3%)	3 (6,8%)	1 (2,7%)	1 (2,6%)	0,736	0,779	1
Пациентов с желудочно-кишечным кровотечением	3 (2,6%)	1 (2,3%)	0	2 (5,7%)	1	0,84	0,449
Пациентов с мышечными гематомами	1 (0,9%)	1 (2,3%)	0	0	1	1	-----

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами.

В группе с ХБП С3а 2 (4,5%) пациента имели по 2 балла по опроснику кровотечений: у одного пациента имелись синяки и кровотечения из полости рта, у второго - синяки, кровотечения из мелких ран и носовые кровотечения. С 3 баллами был один пациент, у которого присутствовало обильное носовое кровотечение. И также один пациент имел 4 балла: за период наблюдения у него присутствовали синяки кровотечение из полости рта и геморроидальное кровотечение. Все вышеперечисленные пациенты из группы с ХБП С3а, имевшие 2–4 балла по опроснику кровотечений, получали 5 мг аписабана 2 раза в сутки в соответствии с инструкцией по применению.

В группе с ХБП С3б 2 (5,4%) пациента набрали по 2 балла, у одного из них констатировано сочетание носовых кровотечений и синяков (доза аписабана составляла 5 мг 2 раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению), у второго - сочетание синяков и кровотечений из

мелких ран (доза аписабана составляла 2,5 мг 2 раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению). 3 балла набрали 2 (5,4%) пациента: у одного зафиксированы носовое кровотечение, синяки и кровотечения из мелких ран, у второго - синяки и длительное кровотечение из мелких ран, потребовавшее обращения за медицинской помощью, оба пациента получали 5 мг аписабана 2 раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению.

Таблица № 4.27. Сравнительная характеристика геморрагических осложнений по опроснику кровотечений (проспективный анализ) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий

Параметр	Все пациенты n = 116	Группа 1 ФП + ХБП С3а n = 44	Группа 2 ФП + ХБП С3б n = 37	Группа 3 ФП + ХБП С4 n = 35	P1-2	P1-3	P2-3
Средний общий балл по опроснику кровотечений, (Ме [С25; С75])	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;0]	0,742	0,395	0,615
Пациентов с 1 баллом, абс. (%)	25 (21,6%)	11 (22%)	7 (14%)	7 (16,7%)	0,298	0,521	0,723
Пациентов с 2 баллами, абс. (%)	6 (5,2%)	2 (4,5%)	2 (5,4%)	2 (5,7%)	1,000	1,000	1,000
Пациентов с 3 баллами, абс. (%)	3 (2,6%)	1 (2,3%)	2 (5,4%)	0	0,878	1,000	0,498
Пациентов с 4 баллами, абс. (%)	1 (0,9%)	1 (2,3%)	0	0	1,000	1,000	-----

Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; различия между группами статистически не значимы.

В группе с ХБП С4 2 (5,7%) пациента имели по 2 балла: у одного из них произошли носовое кровотечение, кровотечение из полости рта и кровотечение из мелких ран, у второго - обильное носовое кровотечение. Оба пациента получали 2,5 мг аписабана 2 раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению. Никто из пациентов не набрал 3 и 4 балла.

4.3. Анализ клинических, лабораторных и фармакогенетических параметров у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений (ретроспективный анализ)

4.3.1 Сравнительный анализ клинических параметров обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений (ретроспективный анализ)

Пациенты второго этапа исследования были разделены на 2 подгруппы согласно результатам ретроспективного анализа кровотечений по соответствующей анкете по

кровотечениям. В первую группу были включены 44 (30,98%) пациента с кровотечениями в анамнезе и набравшие 1 и более баллов по анкете кровотечений, во вторую - 97 (68,3%) пациентов, набравших 0 баллов по анкете кровотечений. Результаты сравнительного анализа клинических характеристик представлены в таблицах № 4.28–4.30.

Таблица № 4.28. Сравнительная клиническая характеристика обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе согласно анкете по кровотечениям (ретроспективный анализ)

Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =98	P
Средний возраст, годы, Me [Q1; Q3]	83,5 [73;89,5]	84 [78,90]	0,314
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	31 (70,5%) / 13 (29,5%)	64 (65,3%) / 34 (34,7%)	0,547
Средний балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	5 [4;6]	5 [5;6]	0,08
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	44 (100%)	97 (98,97%)	1,000
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	2 [2;3]	2,5 [2;3]	0,374
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	19 (43,2%)	50 (51,02%)	0,387
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	29,0 [25,6;33,8]	28,3 [24,4;31,8]	0,131
Систолическое АД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	130 [121,3;140]	140 [129;141,3]	0,117
Диастолическое АД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [70;80]	80 [75;80]	0,395
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	78 [72;87,8]	74,5 [66;80]	0,028*
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5;7]	7 [6;7]	0,004*
Количество пациентов с 3–6 баллами по Чарлсон, абс. (%)	31 (70%)	48 (48,9%)	0,017*
Количество пациентов с 7–10 баллами по Чарлсон, абс. (%)	13 (29,5%)	50 (51%)	

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; [#] - высокий риск тромбоэмболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин.

Средний возраст в группах был сопоставим, статистически значимых различий не выявлено (в группе с кровотечениями 83,5 [73;89,5] года, в группе без кровотечений 84 [78,90] года). Также у пациентов в обеих группах статистически значимо не различались среднее количество баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (в обоих случаях p>0,05). Пациенты в группе без кровотечений в анамнезе имели более высокий индекс коморбидности Чарлсон (7 [6;7] балла), чем в группе с кровотечениями (6 [5;7] балла), p=0,004. У пациентов в группе с кровотечениями фиксировались более высокие значения ЧСС (78 [72;87,8] уд. /мин.), чем у

пациентов в группе без кровотечений (74,5 [66;80] уд. /мин.); различия между группами статистически значимы ($p=0,028$).

При анализе сопутствующих заболеваний выявлено, что в группе без кровотечений количество пациентов, перенесших ОНМК, было статистически значимо большим, чем в подгруппе с кровотечениями - 20 (20,4%) против 2 (4,5%), $p=0,016$. В группе с кровотечением(-ями) в анамнезе по сравнению с группой без кровотечений было статистически больше пациентов с ожирением I–III степени (22 (50%) и 32 (32,7%) в первой и второй группе соответственно, $p=0,049$). Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний представлена в таблице № 4.29.

Таблица № 4.29. Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (абс. (%))

Заболевание / состояние	≥1 баллов n =44	0 баллов n =98	P
ХБП С3а	18 (40,9%)	32 (32,7%)	0,341
ХБП С3б	16 (36,4%)	34 (34,7%)	0,847
ХБП С4	10 (22,7%)	32 (32,7%)	0,231
Пароксизмальная форма ФП	25 (56,8%)	50 (51,02%)	0,522
Постоянная форма ФП	16 (36,4%)	45 (45,9%)	0,287
Персистирующая форма ФП	3 (6,8%)	3 (3,1%)	0,563
АГ	41 (93,2%)	96 (97,95%)	0,349
ИБС: стенокардия	23 (52,3%)	58 (59,2%)	0,442
ИБС: ПИКС	16 (36,4%)	33 (33,7%)	0,755
ОНМК# в анамнезе	2 (4,5%)	20 (20,4%)	0,016*
ХСН ФК I–III NYHA	39 (88,6%)	87 (88,8%)	1,000
ХСН ФК I NYHA	2 (4,5%)	6 (6,1%)	1,000
ХСН ФК II NYHA	30 (68,2%)	67 (68,4%)	0,982
ХСН ФК III NYHA	7 (15,9%)	14 (14,3%)	0,801
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	12 (27,3%)	28 (28,6%)	0,874
Заболевания периферической артерий	5 (11,4%)	13 (13,3%)	0,753
Язвенная болезнь желудка и / или ДПК	4 (9,1%)	13 (13,3%)	0,479
Аденома простаты / ДППЖ	7 (15,9%)	16 (16,3%)	0,95
Сахарный диабет	16 (36,4%)	37 (37,8%)	0,874
Анемия	15 (34,1%)	37 (37,8%)	0,675
Ожирение I–III ст.	22 (50%)	32 (32,7%)	0,049*
Ожирение I ст.	15 (34,1%)	22 (22,4%)	0,144
Ожирение II ст.	2 (4,5%)	6 (6,1%)	1,000
Ожирение III ст.	5 (11,4%)	4 (4,1%)	0,202
Избыточная масса тела	14 (31,8%)	30 (30,6%)	0,896
Дефицит массы тела	0	1 (1,02%)	1,000

Примечание: * - различия между группами статистически значимы; # - отсутствует информация какой именно тип инсульта (геморрагический или ишемический) перенес пациент.

4.3.2 Сравнительный анализ лабораторных параметров у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений (ретроспективный анализ)

При сравнении лабораторных показателей в группах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе выявлено, что уровень тромбоцитов (общий (клинический) анализ крови) был статистически значимо ниже ($p=0,017$) в группе без кровотечений (207 [160,5;236,5] $10^9/л$), чем в группе с кровотечением(-ями) в анамнезе (227,5 [182,5;289,5] $10^9/л$), (таблица № 4.30). Других статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица № 4.30. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)

Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =98	P
Креатинин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	120 [102;144]	120 [100;169]	0,541
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	43 [31;49,5]	38 [27;48]	0,238
Микроальбумин (разовая порция мочи), мкг/мг креатинина, Ме [Q1; Q3]	10,9 [5,2;38,8]	15,3 [5,5;64,8]	0,294
Нормоальбуминурия (<30 мкг/мг креатинина), абс. (%)	31 (70,5%)	61 (62,2%)	0,344
Микроальбуминурия (30–300 мкг/мг креатинина), абс. (%)	12 (27,3%)	27 (27,6%)	0,973
Макроальбуминурия (>300 мкг/мг креатинина), абс. (%)	1 (2,3%)	10 (10,2%)	0,195
Альбуминурия (≥30 мкг/мг креатинина), абс. (%)	13 (29,5%)	37 (37,8%)	0,344
Калий, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,5 [4,3;4,9]	4,5 [4;4,9]	0,408
Общий холестерин, ммоль/л; Ме [Q1; Q3]	3,9 [3,3;4,7]	4,1 [3,1;4,9]	0,945
Глюкоза, ммоль, Ме [Q1; Q3]	5,5 [5,2;6,2]	5,4 [5;6,1]	0,654
Общий белок, г/л, Ме [Q1; Q3]	70 [66,8;75]	68 [65;74]	0,489
АлАТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	17 [13;23]	15 [11,5;19]	0,108
АсАТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	21 [18;27,5]	21 [17,5;27,5]	0,945
Билирубин общий, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	11,5 [9;16]	12 [9;17]	0,615
Билирубин прямой, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	3,5 [2,3;4,8]	3,4 [2,3;5,4]	0,71
Билирубин не прямой, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	8,1 [6,3;11,1]	8,3 [6,6;10,7]	0,833
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	121 [109;137]	119,5 [107,5;131,8]	0,291
Тромбоциты, $10^9/л$, Ме [Q1; Q3]	227,5 [182,5;289,5]	207 [160,5;236,5]	0,017*

Примечание. * - различия между группами статистически значимы.

При сравнительной оценке маркеров канальцевого (NGAL и KIM-1) и подоцитарного (нефрин) повреждения статистически значимых различий между группами не обнаружено (таблица № 4.31). Однако, обращает на себя внимания тот факт, что в группе пациентов с наличием кровотечений в анамнезе уровень нефрина был несколько больше, а уровни NGAL и

KIM-1, напротив, несколько меньше, по сравнению с таковыми в группе пациентов без кровотечений в анамнезе.

Таблица № 4.31. Уровень маркеров повреждения почек у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ; Me [Q1; Q3])

Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =98	P
Нефрин (Human Nephryn), нг/мл	1,07 [0,75;1,34]	0,87 [0,58;1,23]	0,061
NGAL (Human Lipocalin-2), нг/мл	2,97 [0,3;9,91]	5,24 [0,3;13,93]	0,109
KIM-1 (Human Urinary TIM-1/KIM-1), нг/мл	0,28 [0,08;0,52]	0,34 [0,13;0,68]	0,280

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

4.3.3 Оценка когнитивных функций, психического статуса и качества жизни у пациентов в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)

При исследовании когнитивных функций обнаружено, что количество пациентов с отсутствием когнитивных нарушений согласно шкале MoCa было больше в группе с кровотечениями (10 (22,7%) пациентов в группе с кровотечениями против 9 (9,2%) пациентов в группе без кровотечений, $p=0,028$). Средний общий балл по шкале MoCa так же был статистически значимо больше (23 [21;25] балла) в группе с кровотечениями, чем в группе без кровотечений (22 [19;24] балла), $p=0,019$. Сходные результаты были обнаружены и при анализе результатов тестирования когнитивных функций по шкале КШОПС: 19 (43,2%) пациентов без когнитивных нарушений в группе с кровотечениями и 22 (22,4%) в группе без кровотечений, $p=0,012$; средний балл КШОПС 28 [26;29] и 27 [24;28] в группе с кровотечением и без кровотечений соответственно, $p=0,014$. Статистически значимые различия между группами были отмечены и при анализе результатов теста вербальных ассоциаций: пациенты в группе с кровотечениями называли больше литеральных ассоциаций, чем больные в группе без кровотечений (9 [5,3;11,8] слов против 8 [5;10] слов, $p=0,030$). Результаты тестирования когнитивных функций представлены в таблице № 4.32.

Тест последовательных соединений (Trial Making Test) проведен 31 пациенту из группы с кровотечением(-ями) в анамнезе и 45 пациентам из группы без кровотечений. При сравнении статистически значимых различий между группами не обнаружено (таблица № 4.33).

Таблица № 4.32. Результаты когнитивных тестов у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)

Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =98	P
MoCa			
Среднее количество баллов, Me [Q1; Q3]	23 [21;25]	22 [19;24]	0,019*
Норма (>26 баллов), абс. (%)	10 (22,7%)	9 (9,2%)	0,028*
18–25 баллов, абс. (%)	31 (70,5%)	74 (75,5%)	0,526
10–17 баллов, абс. (%)	3 (6,8%)	15 (15,3%)	0,16
10 баллов, абс. (%)	0	0	----
Кол-во баллов ≤26, абс. (%)	36 (81,8%)	93 (94,9%)	0,029*
Кол-во баллов ≤25, абс. (%)	34 (77,3%)	89 (90,8%)	0,028*
Кол-во баллов ≤24, абс. (%)	29 (65,9%)	79 (80,6%)	0,058*
КШОПС			
КШОПС, Me [Q1; Q3]	28 [26;29]	27 [24;28]	0,014*
Норма (29–30 баллов), абс. (%)	19 (43,2%)	22 (22,4 %)	0,012*
28 баллов, абс. (%)	7 (15,9%)	19 (19,4%)	0,62
25–27 баллов, абс. (%)	11 (25%)	31 (31,6%)	0,423
20–24 баллов, абс. (%)	5 (11,4%)	23 (23,5%)	0,094
10–19 баллов, абс. (%)	2 (4,5%)	3 (3,1%)	1,000
0–10 баллов, абс. (%)	0	0	—
Тест вербальных ассоциаций			
Литеральные ассоциации, Me [Q1; Q3]	9 [5,3;11,8]	8 [5;10]	0,030*
Категориальные ассоциации, Me [Q1; Q3]	14 [10;16]	12 [10;15]	0,09
Word-List Recall (количество воспроизведенных слов)			
Непосредственное воспроизведение, Me [Q1; Q3]	3 [2;4]	2 [2;3]	0,15
Отсроченное воспроизведение через час, Me [Q1; Q3]	2,5 [0;4]	1 [0;3,3]	0,24

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Таблица № 4.33. Сравнительная характеристика теста последовательных соединений (Trial Making Test) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ; Me [Q1; Q3])

Параметр	≥1 баллов n =31	0 баллов n =45	P
TMT (B-A), с	112 [92;136]	120 [78;141]	0,907
TMT часть А, с	72 [55;89]	80 [62;115]	0,112
TMT часть В, с	200 [144;244]	205 [162;256]	0,344

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Тест Струпа был выполнен у 14 пациентов из группы с кровотечением(-ями) в анамнезе и у 16 пациентов из группы без кровотечений: в группе с кровотечением коэффициент Струпа был статистически значимо меньше ($p=0,027$), чем в группе без кровотечений (120 [80;140] с против 143,5 [97;165,8] с соответственно (таблица № 4.34).

Таблица № 4.34. Результаты теста Струпа у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ; Ме [Q1; Q3])

Параметр	≥1 баллов n =14	0 баллов n =16	P
Коэффициент Струпа - показатель ригидности / гибкости контроля (Струп 3 - Струп 2), с	120 [80;140]	143,5 [97;165,8]	0,027*
Струп 1, с	73 [63;123]	98 [74,8;126,3]	0,155
Струп 2, с	85 [74;134]	102 [74,3;126,8]	0,929
Струп 3, с	225 [187;263]	227,5 [205,3;290,3]	0,135

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

При сравнении психического статуса обследованных больных выявлено, что у пациентов с кровотечениями в анамнезе был более высокий средний балл по шкале тревоги Бека (10 [3;16]), чем у пациентов без кровотечений (5 [3;10,3]), $p=0,002$. В группе с кровотечениями в анамнезе было статистически значимо меньше пациентов с отсутствием тревоги, чем в группе без кровотечений (13 (29,5%) и 54 (55,1%) пациентов соответственно, $p=0,005$; таблица № 4.37). И напротив, в группе с кровотечениями, количество пациентов с высокой степенью выраженности тревожного расстройства было статистически значимо большим чем в группе без кровотечений (8 (18,2%) и 5 (5,1%) пациентов соответственно, $p=0,029$; таблица № 4.35).

Таблица № 4.35. Сравнительная характеристика психического статуса обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)

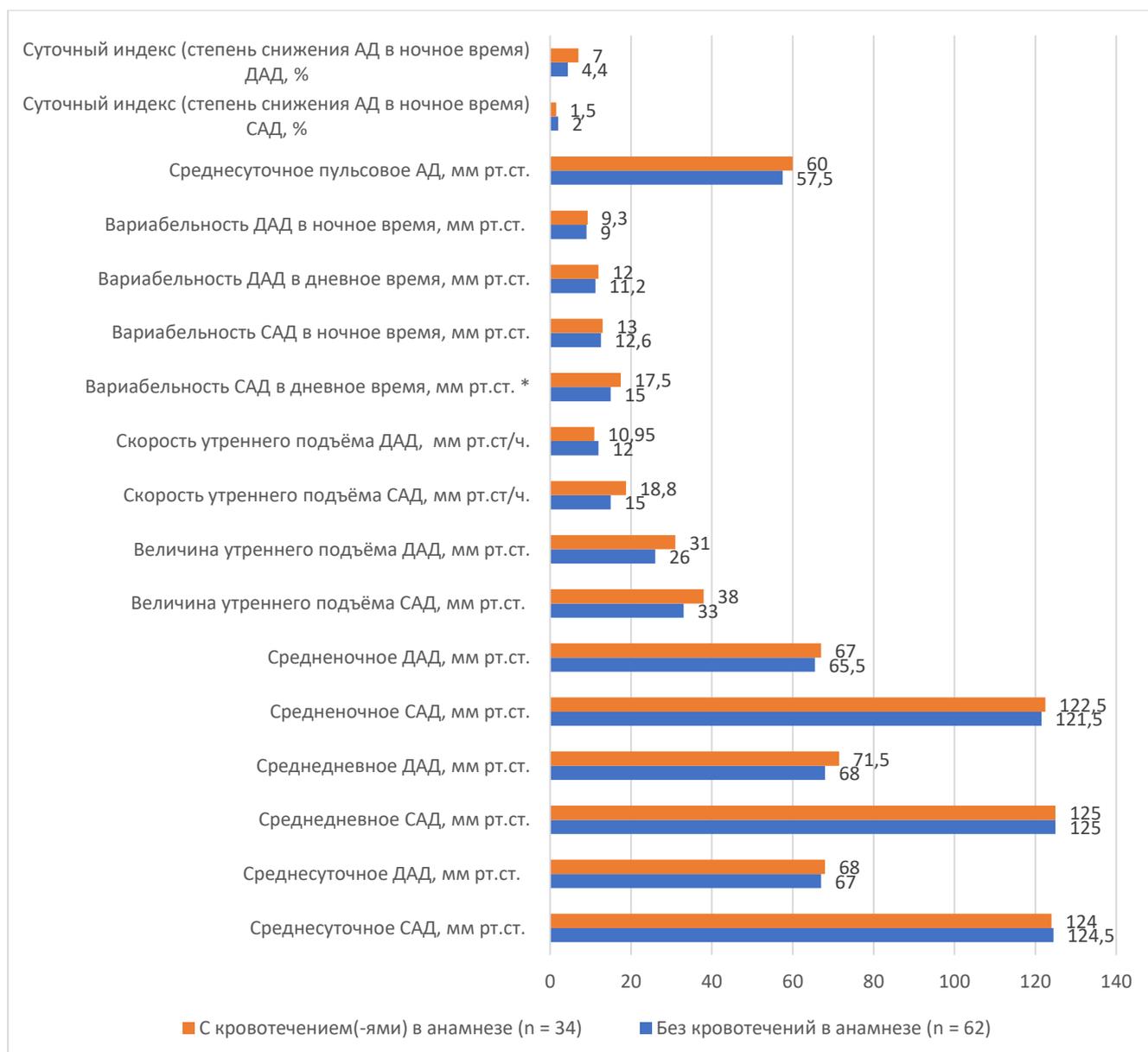
Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =97	P
Шкала Бека			
Среднее количество баллов, Ме [Q1; Q3]	10 [3;16]	5 [3;10,3]	0,002*
Отсутствие тревоги (0–5 баллов), абс. (%)	13 (29,5%)	54 (55,1%)	0,005*
Легкая выраженность тревожного расстройства (6–8 баллов), абс. (%)	7 (15,9%)	15 (15,3%)	0,927
Средняя выраженность тревожного расстройства (9–18 баллов), абс. (%)	15 (34,1%)	24 (24,5%)	0,236
Высокая выраженность тревожного расстройства (>19 баллов), абс. (%)	8 (18,2%)	5 (5,1%)	0,029*
Шкала Гамильтона			
Среднее количество баллов, Ме [Q1; Q3]	5 [4;8]	4 [2,8;8]	0,186
Норма (0–7 баллов), абс. (%)	32 (72,7%)	71 (72,4%)	0,973
Лёгкое депрессивное расстройство (8–13 баллов), абс. (%)	8 (18,2%)	24 (24,5%)	0,405
Депрессивное расстройство средней степени тяжести (14–18 баллов), абс. (%)	2 (4,5%)	2 (2,04%)	0,775
Депрессивное расстройство тяжёлой степени (19–22 баллов), абс. (%)	2 (4,5%)	1 (1,02%)	0,472
Депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени (>23 баллов), абс. (%)	0	0	---

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

При анализе результатов опросника SF-36 (анкета качества жизни) у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе статистически значимые различия не выявлены (приложение № 9).

4.3.4 Оценка результатов суточного мониторинга артериального давления у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в зависимости от наличия кровотечений по анкете (ретроспективный анализ)

СМАД было выполнено 34 пациентам из группы с кровотечением в анамнезе и 62 пациентам из группы без кровотечений. При сравнении результатов в группах выявлено единственное статистически значимое ($p=0,009$) различие между группами - в показателе вариабельности САД в дневное время: в группе с кровотечением она составила 17,5 [14;19,8] мм рт.ст., а в группе без кровотечений - 15 [11,97;18] мм рт.ст. Сравнительная характеристика показателей СМАД представлена в рисунке 4.4.



Примечание: * - различие между группами статистически значимо ($p = 0,009$).

Рисунок 4.4. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторинга артериального давления у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений по анкете (ретроспективный анализ; данные представлены в виде Ме

4.3.5 Анализ медикаментозной терапии у пациентов фибрилляцией предсердий и ХБП С3 и С4 стадий в зависимости наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ)

При сравнении медикаментозной терапии у обследованных нами пациентов с наличием и отсутствием кровотечений в анамнезе статистически значимых различий не выявлено (таблицы № 4.36, 437).

Таблица № 4.36. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)

Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =98	P
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Ме [Q1; Q3]	8 [7;11]	9 [7;10]	0,585
Количество пациентов, одновременно получающих 5 и более препаратов, абс. (%)	41 (93,2%)	95 (96,9%)	0,563
Количество пациентов, одновременно получающих 10 и более препаратов, абс. (%)	16 (36,4%)	36 (36,7%)	0,966
Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, абс. (%)	22 (50%)	62 (63,3%)	0,137
Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, абс. (%)	22 (50%)	36 (36,7%)	
Количество пациентов с необоснованно низкой дозой апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки вместо 5 мг 2 раза в сутки), абс. (%)	8 (18,2%)	27 (27,6%)	0,231
Количество пациентов с необоснованно высокой дозой апиксабана (5 мг 2 раза в сутки вместо 2,5 мг 2 раза в сутки), абс. (%)	1 (2,3%)	1 (1,02%)	1,000
иАПФ/БРА, абс. (%)	37 (84,1%)	89 (90,8%)	0,376
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	36 (81,8%)	82 (83,7%)	0,785
Антигипертензивные препараты центрального действия (моксонидин), абс. (%)	1 (2,3%)	4 (4,1%)	0,961
Диуретики:			
Петлевые, абс. (%)	24 (54,5%)	56 (57,1%)	0,773
Тиазидные, абс. (%)	1 (2,3%)	8 (8,2%)	0,337
Тиазидоподобные, абс. (%)	1 (2,3%)	7 (7,1%)	0,441
АМКР, абс. (%)	21 (47,7%)	54 (55,1%)	0,416
Блокаторы кальциевых каналов:			
Дигидропиридиновые, абс. (%)	10 (22,7%)	38 (38,8%)	0,062
Дилтиазем, абс. (%)	2 (4,5%)	0	0,175
Верапамил, абс. (%)	2 (4,5%)	1 (1,02%)	0,472
Амиодарон, абс. (%)	6 (13,6%)	5 (5,1%)	0,156
Статины, абс. (%)	27 (61,4%)	58 (59,2%)	0,806
Нитраты, абс. (%)	0	5 (5,1%)	0,302
Дигоксин, абс. (%)	1 (2,3%)	3 (3,1%)	1,000
Альфа-адреноблокаторы, абс. (%)	4 (9,1%)	14 (14,3%)	0,39
Аллопуринол, абс. (%)	3 (6,8%)	13 (13,3%)	0,403
Количество пациентов, получающих сахароснижающую терапию, абс. (%)	14 (31,8%)	24 (24,5%)	0,362
Инсулинотерапия, абс. (%)	6 (13,6%)	7 (7,1%)	0,354
Пероральные сахароснижающие препараты, абс. (%)	10 (22,7%)	21 (21,4%)	0,862
Препараты сульфонилмочевины, абс. (%)	7 (15,9%)	12 (12,2%)	0,553
Ингибиторы ДПП-4, абс. (%)	1 (2,3%)	1 (1,02%)	1,000
ИПП, абс. (%)	14 (31,8%)	34 (34,7%)	0,738
Метформин, абс. (%)	4 (9,1%)	8 (8,2%)	1,000

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Таблица № 4.37. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)

Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =98	P
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, абс. (%)	3 (6,8%)	3 (3,1%)	0,563
НПВС, абс. (%)	7 (15,9%)	11 (11,2%)	0,438
Антибиотики, абс. (%)	4 (9,1%)	12 (12,2%)	0,793
Противоэпилептические препараты, абс. (%)	1 (2,3%)	0	0,68
Психотропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики), абс. (%)	0	6 (6,1%)	0,22
Ноотропы, абс. (%)	5 (11,4%)	6 (6,1%)	0,459
Гормональные препараты (например, L-тироксин), абс. (%)	9 (20,5%)	15 (15,3%)	0,449

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

4.3.6 Распределение генотипов по полиморфизмам генов ABCB1, CYP3A5 и CYP3A4 у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ)

Нами было проанализировано распределение генотипов по полиморфизмам генов ABCB1, CYP3A5 и CYP3A4 в группах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (таблицы №№ 4.38–4.40).

При сравнении распределения генотипов по полиморфизмам гена ABCB1 (rs2032582, rs1045642 и rs1128503) в группах больных с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе статистически значимых различий между группами не обнаружено (таблица № 4.38).

Таблица № 4.38. Распределение генотипов по полиморфизмам гена ABCB1 у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ)

Полиморфизм	Генотип	≥1 балл (n = 44)	0 баллов (n =98)	P
rs1045642	TT	12 (27,3%)	24 (24,5%)	0,724
	TC	18 (40,9%)	53 (54,6%)	0,131
	CC	14 (31,8%)	21 (21,6%)	0,195
rs2032582	GG	17 (38,6%)	30 (30,9%)	0,368
	GT	19 (43,2%)	49 (50%)	0,452
	TT	8 (18,2%)	19 (19,6%)	0,844
rs1128503	TT	6 (13,6%)	17 (17,5%)	0,562
	CT	19 (43,2%)	53 (54,1%)	0,23
	CC	19 (43,2%)	28 (28,9%)	0,095

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

При сравнении распределения генотипов по полиморфизму *CYP3A5 6986A>G* (rs776746) обнаружено, что в группе с наличием кровотечения(-й) в анамнезе генотип *AG* обнаружен у 12 (27,3%) пациентов, а в группе без кровотечений - у 11 (11,3%), различие между группами статистически значимо ($p=0,016$) (таблица № 4.39).

Таблица № 4.39. Распределение генотипов по полиморфизму *CYP3A5 6986A>G* (rs776746) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений по анкете (ретроспективный анализ)

Генотип	≥ 1 балл n = 44	0 баллов n = 98	P
<i>GG</i>	32 (72,7%)	87 (88,8%)	0,016*
<i>AG</i>	12 (27,3%)	11 (11,3%)	

Примечание: * - различие между группами статистически значимо.

Мы сравнили подгруппы пациентов с генотипами *AG* и *GG* полиморфного варианта гена *CYP3A5 6986A>G* (rs776746): пациенты в группах не отличались и были сопоставимы по всем анализируемым клиническим (демографические характеристики сопутствующие заболевания, стадия ХБП, индекс коморбидности, результаты когнитивных тестов, тестов на тревогу и депрессию, анкеты качества жизни, антикоагулянтная терапия, сопутствующая медикаментозная терапия и др.), лабораторным, инструментальным (результаты СМАД) и фармакокинетическим параметрам.

При сравнении частоты распределения генотипов по полиморфизму *CYP3A4*22* (rs35599367) *C>T* статистически значимых различий между группами не обнаружено (таблица № 4.40).

Таблица № 4.40. Распределение генотипов по полиморфизму *CYP3A4*22* (rs35599367) *C>T* у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в зависимости от наличия / отсутствия кровотечений по анкете (ретроспективный анализ)

Генотип	≥ 1 балл n = 44	0 баллов n = 98	P
<i>CC</i>	42 (95,5%)	96 (97,95%)	0,775
<i>CT</i>	2 (4,5%)	2 (2,1%)	

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

4.3.7 Анализ возможной взаимосвязи между $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана с наличием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Несмотря на то, что у обследованных больных с наличием в анамнезе кровотечений, по сравнению с пациентами, у которых их не было, $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ оказались выше, данные различия не достигли статистической значимости ($p=0,141$ и $p=0,534$ соответственно, таблица № 4.41).

Таблица № 4.41. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в группах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ; данные представлены в виде Me [Q1; Q3])

Концентрация апиксабана	≥ 1 балл n = 44	0 баллов n =98	P
$C_{\min,ss}$, нг/мл	147,4 [75,95;195,3]	108,5 [76,8;178,4]	0,141
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	19,5 [11,1;32,1]	17,2 [10,6;26,2]	0,524

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Сравнения $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в подгруппах пациентов с генотипами GG и AG полиморфизма CYP3A5 6986A>G (rs776746) представлено в таблице № 4.18 подраздела 4.1 данной главы.

Мы также проанализировали $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана в группах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в зависимости от наличия генотипов GG и AG полиморфизма CYP3A5 (rs776746). Выявлено, что в группе больных с кровотечением(-ями) в анамнезе более высокую концентрацию апиксабана в крови имели пациенты с генотипом AG по сравнению с носителями генотипа GG, $p=0,018$ (таблица № 4.42).

Таблица № 4.42. $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана у пациентов с разными генотипами полиморфизма CYP3A5 (rs776746) в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ; данные представлены в виде Me [Q1; Q3])

Генотип	AG n=23	GG n=119	P
Количество баллов по анкете кровотечений ≥ 1 балл (n = 44)			
	AG n=12	GG n=32	
$C_{\min,ss}$, нг/мл,	174,4 [148,5;226,1]	118,6 [56,1;191,5]	0,055
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	32 [16,2;35,8]	15,7 [9,6;26,1]	0,018*
Количество баллов по анкете кровотечений = 0 (n=98)			
	AG n=11	GG n=87	
$C_{\min,ss}$, нг/мл	88,3 [65,4;215,2]	110,9 [77,4;171,5]	0,987
$C_{\min,ss}/D$, нг/мл/мг	17,2 [8,6;43]	17,3 [11,3;25,6]	0,924

*Примечание: * - различие между группами статистически значимо.*

4.3.8 Метаболическая активность CYP3A в группах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе (ретроспективный анализ)

Метаболическую активность CYP3A в подгруппах с генотипами полиморфизмов CYP3A5 (rs776746) представлена в таблице № 4.20 подраздела 4.1.

Мы также оценили метаболическую активность CYP3A в группах с наличием / отсутствием кровотечений в анамнезе: в группе с наличием кровотечений метаболическая активность CYP3A была статистически значимо меньше ($p=0,036$) по сравнению с таковой у пациентов в группе без кровотечений в анамнезе (таблица № 4.43).

Таблица № 4.43 Метаболическая активность СУРЗА у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе по анкете (ретроспективный анализ)

Параметр	≥1 балл n = 44	0 баллов n =98	P
Активность СУРЗА (соотношение 6-β-гидрокортизол / кортизол), нг/мл, Ме [Q1; Q3]	0,8 [0,5;1,3]	1,2 [0,7;2,1]	0,036*

*Примечание: * - различие между группами статистически значимо.*

4.4 Анализ клинических, лабораторных и фармакогенетических параметров у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть исследования)

В окончательный анализ были включены данные 116 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия кровотечений за период наблюдения (16 недель): в первую группу включены 35 (30,2%) пациентов с наличием кровотечений, во вторую 81 (69,8%) пациентов без кровотечений. Клинические характеристики пациентов (на визите включения) представлены в таблицах №№ 4.44–4.46.

Пациенты в группе без кровотечений за период наблюдения имели более высокий средний индекс коморбидности Чарлсон (в группе с кровотечением(-ями) - 6 [5;7] баллов, в группе без кровотечений - 6 [5,5;7] баллов, $p=0,051$) и уровень САД (в группе с кровотечением - 130 [120;135] мм рт. ст., в группе без кровотечений - 140 [129;142,5] мм рт. ст., $p=0,049$). У пациентов с кровотечениями за период наблюдения на визите включения были зафиксированы более высокие цифры ЧСС (78 [72;84] уд. /мин.), чем у пациентов без кровотечений (74 [65,5;80] уд./мин.), $p=0,026$) (таблица № 4.44)

При сравнении сопутствующих заболеваний и оцениваемых лабораторных параметров статистически значимых различий между группами не выявлено (таблицы №№ 4.45, 4.46).

При сравнительной оценке маркеров канальцевого (NGAL и KIM-1) и подоцитарного (нефрин) повреждения между группами было обнаружено единственное статистически значимое различие (таблица № 4.47): концентрация маркера подоцитарного повреждения нефрина была выше в группе пациентов с кровотечением(-ями) за период наблюдения (1,1 [0,8;1,4] нг/мл), чем в группе пациентов без кровотечений за период наблюдения (0,9 [0,6;1,2] нг/мл), $p=0,049$ (таблица № 4.47).

Таблица № 4.44. Сравнительная клиническая характеристика обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективное наблюдение)

Параметр	С кровотечением(- ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
Средний возраст, лет), Me [Q1; Q3]	84 [73;91]	83 [76;89]	0,838
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	23 (65,7%) / 12 (34,3%)	53 (65,4%) / 28 (34,6%)	0,977
Средний балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	5 [4;6]	5 [5;6]	0,097
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений#, абс. (%)	35 (100%)	80 (98,8%)	1,000
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	2 [2;3]	3 [2;3]	0,853
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	17 (48,6%)	41 (50,6%)	0,84
Индекс массы тела, кг/м ² Me [Q1; Q3]	28,8 [25,3;32,9]	28,7 [25;31,9]	0,515
САД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	130 [120;135]	140 [129;142,5]	0,011*
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [70;80]	80 [75;80]	0,199
ЧСС, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	78 [72;84]	74 [65,5;80]	0,026*
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [5;7]	6 [5,5;7]	0,051
Количество баллов по Чарлсон, равное 3–6, абс. (%)	23 (65,7%)	42 (51,9%)	0,167
Количество баллов по Чарлсон, равное 7–10, абс. (%)	12 (34,3%)	39 (48,1%)	0,167

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; # - высокий риск тромбоэмболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин.

Таблица № 4.45. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (абс. (%))

Заболевание	С кровотечением за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдений n = 81	P
ХБП С3а	15 (42,9%)	29 (35,8%)	0,472
ХБП С3б	11 (31,4%)	26 (32,1%)	0,943
ХБП С4	9 (25,7%)	26 (32,1%)	0,492
Пароксизмальная форма ФП	17 (48,6%)	45 (55,6%)	0,489
Постоянная форма ФП	16 (45,7%)	33 (40,7%)	0,619
Персистирующая форма ФП	2 (5,7%)	3 (3,7%)	1,000
АГ	33 (94,3%)	79 (97,5%)	0,745
ИБС: стенокардия	15 (42,9%)	47 (58%)	0,133
ИБС: ПИКС	10 (28,6%)	31 (38,3%)	0,316
ОНМК# в анамнезе	4 (11,4%)	13 (16%)	0,719
ХСН ФК I–III NYHA	30 (85,7%)	71 (87,7%)	1
ХСН ФК I NYHA	2 (5,7%)	4 (4,9%)	1
ХСН ФК II NYHA	22 (62,9%)	56 (69,1%)	0,508
ХСН ФК III NYHA	6 (17,1%)	11 (13,6%)	0,618
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	8 (22,9%)	22 (27,2%)	0,627
Заболевания периферических артерий	4 (11,4%)	12 (14,8%)	0,848
Язвенная болезнь желудка и / или ДПК	4 (11,4%)	11 (13,6%)	0,988
Аденома простаты / ДГПЖ	7 (58,3%)	14 (50%)	0,629
Сахарный диабет	12 (34,3%)	32 (39,5%)	0,595
Анемия	12 (34,3%)	32 (39,5%)	0,595
Ожирение I–III ст.	17 (48,6%)	29 (35,8%)	0,197
Ожирение I ст.	12 (34,3%)	19 (23,5%)	0,226
Ожирение II ст.	1 (2,9%)	6 (7,4%)	0,603
Ожирение III ст.	4 (11,4%)	4 (4,9%)	0,386
Избыточная масса тела	11 (31,4%)	25 (30,9%)	0,952
Дефицит массы тела	0	0	---

Примечания: различия между группами статистически не значимы; # - информация какой именно тип инсульта (геморрагический или ишемический) был у пациента отсутствует.

Таблица № 4.46. Сравнительная характеристика данных лабораторных методов исследования обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Параметр	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдений n = 81	P
Креатинин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	117,5 [98,3;146,5]	122 [101,3;165,8]	0,48
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	43 [29;51]	38 [27;48]	0,192
Микроальбумин (разовая порция мочи), мкг/мг креатинина, Ме [Q1; Q3]	18,8 [6,8;39,1]	11,9 [4,6;51,7]	0,711
Нормоальбуминурия (<30 мкг/мг креатинина), абс. (%)	23 (65,7%)	54 (66,7%)	0,921
Микроальбуминурия (30–300 мкг/мг креатинина), абс. (%)	11 (31,4%)	20 (24,7%)	0,452
Макроальбуминурия (>300 мкг/мг креатинина), абс. (%)	1 (2,9%)	7 (8,6%)	0,466
Альбуминурия (>30 мкг/мг креатинина), абс. (%)	12 (34,3%)	27 (33,3%)	0,921
Калий, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,5 [4,2;4,9]	4,5 [4;4,8]	0,33
Общий холестерин, ммоль/л; Ме [Q1; Q3]	3,9 [3,2;4,4]	4,2 [3,1;5,2]	0,505
Глюкоза, ммоль, Ме [Q1; Q3]	5,5 [5,2;6]	5,5 [5;6,1]	0,99
Общий белок, г/л, Ме [Q1; Q3]	70,5 [67;75]	68 [65;73,5]	0,282
АлАТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	17 [13;25]	14,5 [12;19]	0,111
АсАТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	21 [18;29]	21 [17;26]	0,716
Билирубин общий, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	11 [9;16]	12 [9;17]	0,689
Билирубин прямой, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	3,5 [2,5;4,7]	3,4 [2,2;5,4]	0,854
Билирубин непрямой, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	8,1 [6,5;11,2]	8,8 [6,8;11,1]	0,721
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	121 [108;137]	120 [106;132]	0,484
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме [Q1; Q3]	228 [182;273]	209 [168;237]	0,125

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Таблица № 4.47. Сравнительная характеристика маркеров почечного повреждения у обследованных больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Ме [Q1; Q3])

Параметр	С кровотечением(-ями) за период наблюдения (n = 35)	Без кровотечений за период наблюдения (n = 81)	P
Нефрин (Human Nephryn), нг/мл	1,1 [0,8;1,4]	0,9 [0,6;1,2]	0,049*
NGAL (Human Lipocalin-2), нг/мл	3,6 [0,3;9,9]	4,7 [0,3; 14,7]	0,247
КИМ-1 (Human Urinary TIM-1 / КИМ-1), нг/мл	0,3 [0,1;0,7]	0,3 [0,1;0,6]	0,998

Примечание: * - различие между группами статистически значимо.

4.4.1 Оценка когнитивного, психического статуса и качества жизни обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть исследования)

При исследовании когнитивных функций обнаружено, что средний общий балл по шкале КШОПС был статистически значимо больше в группе с кровотечениями (28 [27;29]), чем в группе без кровотечений (27 [24,5;28,5]), $p=0,044$. Количество пациентов с отсутствием когнитивных нарушений согласно шкале КШОПС было статистически значимо больше в группе с кровотечениями (16 (45,7%) пациентов), чем в группе без кровотечений (20 (24,7%) пациентов), $p=0,025$. Результаты сравнения результатов тестирования когнитивных функций представлены в таблице № 4.48.

Таблица № 4.48. Результаты тестирования когнитивных функций обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Параметр	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
MoCa			
Средний балл, Me [Q1; Q3]	23 [21;25]	22 [20;24]	0,099
Норма (>26 баллов), абс. (%)	8 (22,9%)	10 (12,3%)	0,151
18–25 баллов, абс. (%)	25 (71,4%)	60 (74,1%)	0,768
10–17 баллов, абс. (%)	2 (5,7%)	11 (13,6%)	0,362
<10 баллов), абс. (%)	0	0	-----
Кол-во баллов \leq 26, абс. (%)	29 (82,9%)	74 (91,4%)	0,312
Кол-во баллов \leq 25, абс. (%)	27 (77,1%)	71 (87,7%)	0,151
Кол-во баллов \leq 24, абс. (%)	22 (62,9%)	63 (77,8%)	0,096
КШОПС			
Средний балл, Me [Q1; Q3]	28 [27;29]	27 [24,5;28,5]	0,044*
Норма (29–30 баллов), абс. (%)	16 (45,7%)	20 (24,7%)	0,025*
28 баллов, абс. (%)	5 (14,3%)	17 (21%)	0,557
25–27 баллов, абс. (%)	8 (22,9%)	24 (29,6%)	0,454
20–24 баллов, абс. (%)	5 (14,3%)	18 (22,2%)	0,325
10–19 баллов, абс. (%)	1 (2,9%)	2 (2,5%)	1,000
0–10 баллов, абс. (%)	0	0	-----
Тест вербальных ассоциаций (Me [Q1; Q3])			
Литеральные ассоциации	10 [5;12]	8 [5;10]	0,099
Категориальные ассоциации	13 [10;16]	12 [10;15]	0,482
Word-List Recall (количество воспроизведенных слов) (Me [Q1; Q3])			
Непосредственное воспроизведение	3 [2;4]	3 [2;3,5]	0,421
Отсроченное воспроизведение через час	3 [0;4]	2 [0;4]	0,55

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

Тест последовательных соединений (Trial Making Test) был проведен 25 пациентам из группы с кровотечением и 41 пациенту из группы без кровотечений за период наблюдения. При сравнении полученных данных статистически значимых различий не обнаружено (таблица № 4.49).

Таблица № 4.49. Сравнительная характеристика результатов теста последовательных соединений (Trial Making Test) у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Параметр	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 25	Без кровотечений за период наблюдения n = 41	P
TMT (B-A), с	112 [74;137,5]	112 [79,5;142,5]	0,557
TMT часть А, с	75 [55,5;100,5]	80 [60;112,5]	0,394
TMT часть В, с	200 [138;245]	204 [157,5;254]	0,541

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Тест Струпа был проведен 13 пациентам из группы с кровотечением и 15 пациентам из группы без кровотечений. При сравнении результатов статистически значимых различий между группами не выявлено (таблица № 4.50).

Таблица № 4.50. Сравнительная характеристика результатов теста Струпа у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Параметр	С кровотечением(-ями) за период наблюдения (n = 13)	Без кровотечений за период наблюдения (n = 15)	P
Коэффициент Струпа показатель ригидности / гибкости контроля (Струп 3 - Струп 2), с	120 [86;140]	147 [98;171]	0,395
Струп 1, с	73 [58;129]	106 [74;133]	0,722
Струп 2, с	85 [74,5;132,5]	98 [75;163]	0,419
Струп 3, с	225 [180,5;271,5]	229 [213;303]	0,814

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

При сравнении психического статуса выявлено, что у пациентов с кровотечениями был более высокий средний балл по шкале тревоги Бека (11 [6;16]), чем у пациентов без кровотечений (5 [3;11]), $p=0,005$. В группе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения также было статистически значимо меньше количество больных с отсутствием тревоги (8 (22,9%) пациентов в группе с кровотечением, 41 (50,6%) - в группе без кровотечений), $p=0,005$ (таблица № 4.51).

Таблица № 4.51. Сравнительная характеристика психического статуса обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

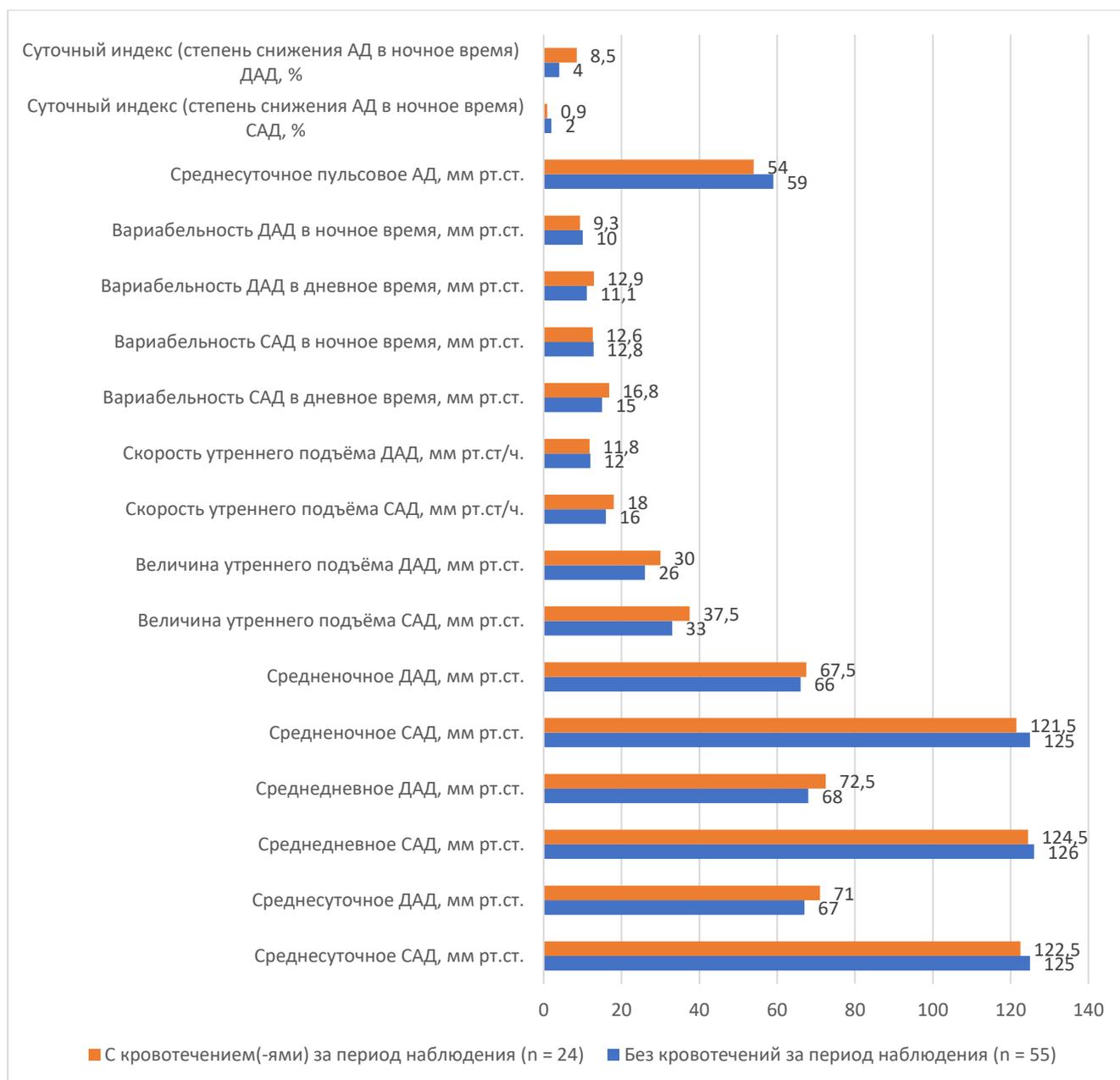
Параметр	С кровотечением(-ями) за период наблюдений n = 35	Без кровотечений за период наблюдений n = 81	P
Шкала Бека			
Среднее количество баллов, Me [Q1; Q3]	11 [6;16]	5 [3;11]	0,005*
Отсутствие тревоги (0–5 баллов), абс. (%)	8 (22,9%)	41 (50,6%)	0,005*
Легкая выраженность тревожного расстройства (6–8 баллов), абс. (%)	8 (22,9%)	12 (14,8%)	0,293
Средняя выраженность тревожного расстройства (9–18 баллов), абс. (%)	14 (40%)	23 (28,4%)	0,218
Высокая выраженность тревожного расстройства (>19 баллов), абс. (%)	5 (14,3%)	5 (6,2%)	0,285
Шкала Гамильтона			
Среднее количество баллов, Me [Q1; Q3]	5 [3;8]	5 [2;8]	0,548
Норма (0–7 баллов), абс. (%)	25 (71,4%)	56 (69,1%)	0,805
Лёгкое депрессивное расстройство (8–13 баллов), абс. (%)	7 (20%)	22 (27,2%)	0,414
Депрессивное расстройство средней степени тяжести (14–18 баллов), абс. (%)	2 (5,7%)	2 (2,5%)	0,745
Депрессивное расстройство тяжёлой степени (19–22 баллов), абс. (%)	1 (2,9%)	1 (1,2%)	1,000
Депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени (>23 баллов), абс. (%)	0	0	-----

*Примечание: * - различия между группами статистически значимы.*

При анализе результатов опросника SF-36 (анкета качества жизни) статистически значимых различий между группами с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения не обнаружено (приложение № 9).

4.4.2 Оценка показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

СМАД было выполнено 24 пациентам из группы с кровотечением и 55 пациентам из группы без кровотечений за период наблюдения. При сравнении результатов СМАД статистически значимых различий между группами не обнаружено (рисунок 4.5).



Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Рисунок 4.5. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторинга артериального давления у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Ме)

4.4.3 Анализ медикаментозной терапии у пациентов в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

При сравнении медикаментозной терапии статистических различий между группами не обнаружено (таблицы № 4.52, 4.53).

Таблица № 4.52. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у пациентов в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Параметр	С кровотечением(- ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
Максимальное количество одновременно назначенных препаратов (в среднем у одного пациента), Me [Q1; Q3]	9 [7;11]	9 [7;10]	0,952
Апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, абс. (%)	18 (51,4%)	48 (59,3%)	0,434
Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки, абс. (%)	17 (48,6%)	33 (40,7%)	
Количество пациентов с необоснованно низкой дозой апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки вместо 5 мг 2 раза в сутки), абс. (%)	6 (17,1%)	23 (28,4%)	0,199
Количество пациентов с необоснованно высокой дозой апиксабана (5 мг 2 раза в сутки вместо 2,5 мг 2 раза в сутки), абс. (%)	1 (2,9%)	1 (1,2%)	1,000
Амиодарон, абс. (%)	3 (8,6%)	7 (8,6%)	1,000
иАПФ/БРА, абс. (%)	29 (82,9%)	73 (90,1%)	0,428
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	29 (82,9%)	70 (86,4%)	0,618
Антигипертензивные препараты центрального действия (моксонидин), абс. (%)	1 (2,9%)	4 (4,9%)	0,993
Диуретики:			
Петлевые, абс. (%)	22 (62,9%)	47 (58%)	0,627
Тиазидные, абс. (%)	1 (2,9%)	5 (6,2%)	0,777
Тиазидоподобные, абс. (%)	1 (2,9%)	5 (6,2%)	0,777
АМКР, абс. (%)	18 (51,4%)	41 (50,6%)	0,936
Блокаторы кальциевых каналов:			
Дигидропиридиновые, абс. (%)	9 (25,7%)	32 (39,5%)	0,154
Дилтиазем, абс. (%)	2 (5,7%)	0	0,164
Верапамил, абс. (%)	1 (2,9%)	1 (1,2%)	1,000
Статины, абс. (%)	22 (62,9%)	47 (58%)	0,627
Нитраты, абс. (%)	0	3 (3,7%)	0,606
Аллопуринол, абс. (%)	2 (5,7%)	10 (12,3%)	0,457
Дигоксин, абс. (%)	1 (2,9%)	1 (1,2%)	1,000
Альфа-адреноблокаторы, абс. (%)	3 (8,6%)	13 (16%)	0,436
ИПП, абс. (%)	9 (25,7%)	25 (30,9%)	0,576
НПВС, абс. (%)	4 (11,4%)	9 (11,1%)	1,000
Количество пациентов получающие сахароснижающую терапию, абс. (%)	11 (31,4%)	24 (29,6%)	0,846
Инсулинотерапия, абс. (%)	7 (20%)	8 (9,9%)	0,234
Пероральные сахароснижающие препараты, абс. (%)	7 (20%)	21 (25,9%)	0,494
Препараты сульфонилмочевины, абс. (%)	4 (11,4%)	12 (14,8%)	0,848
Метформин, абс. (%)	4 (11,4%)	8 (9,9%)	1,000

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Таблица № 4.53. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии у пациентов в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения

Параметр	С кровотечением(- ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, абс. (%)	3 (8,6%)	3 (3,7%)	0,529
Антибиотики, абс. (%)	4 (11,4%)	7 (8,6%)	0,901
Противоэпилептические средства, абс. (%)	0	0	-----
Психотропные препараты (трициклические антидепрессанты, леводопа, нейролептики), абс. (%)	2 (5,7%)	4 (4,9%)	1,000
Ноотропы, абс. (%)	3 (8,6%)	6 (7,4%)	1,000
Гормональные препараты (например, L-тироксин), абс. (%)	6 (17,1%)	14 (17,3%)	1,000

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

4.4.4 Анализ возможной взаимосвязи между наличием полиморфизмов генов *ABCB1*, *CYP3A5*, *CYP3A4* и развитием кровотечения(-й) за период наблюдения у обследованных больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4

У обследованных нами пациентов, которые полностью завершили участие в исследовании, были проанализировано распределение генотипов по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4*. Результаты представлены в таблицах №№ 4.54–4.57.

Таблица № 4.54. Распределение генотипов по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A5* и *CYP3A4* у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (проспективная часть исследования)

Ген	Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов, абс. (%)	Частота встречаемости аллелей (%)		Равновесие Харди- Вайнберга	
						χ^2	p value
<i>ABCB1</i>	rs1045642 (C3435T)	CC	30 (25,9%)	C (51,3)	T (52,8)	0,04	0,982
		TC	59 (50,9%)				
		TT	27 (23,3%)				
<i>ABCB1</i>	rs2032582	GG	41 (35,3%)	G (59,5)	T (40,5)	0,0003	0,999
		GT	56 (48,3%)				
		TT	19 (16,4%)				
<i>ABCB1</i>	rs1128503	CC	40 (34,5%)	C (60,3)	T (39,7)	0,756	0,685
		TC	60 (51,7%)				
		TT	16 (13,8%)				
<i>CYP3A5</i>	rs776746	AG	18 (15,5%)	A (7,8)	G (92,2)	0,821	0,663
		GG	98 (84,5%)				
<i>CYP3A4</i>	rs35599367	CC	112 (96,6%)	C (98,3)	T (1,7)	0,036	0,982
		CT	4 (3,4%)				

При сравнении генотипов по полиморфизмам гена *ABCB1* (rs1045642 rs2032582 и rs1128503) обнаружено единственное статистически значимое различие: в полиморфизме rs1045642 среди пациентов с кровотечением за период наблюдения было меньше носителей гетерозиготного генотипа *TC* (16 (45,7%) пациентов против 43 (53,1%) пациента) (таблица № 4.55).

Таблица № 4.55. Распределение генотипов по полиморфизмам *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503) среди обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получавших апиксабан, в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть исследования)

Полиморфизм	Генотип	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
rs1045642	<i>CC</i>	10 (28,6%)	20 (24,7%)	0,623
	<i>TC</i>	16 (45,7%)	43 (53,1%)	0,024*
	<i>TT</i>	9 (25,7%)	18 (22,2%)	0,646
rs2032582	<i>GG</i>	12 (34,3%)	29 (35,8%)	0,198
	<i>GT</i>	17 (48,6%)	39 (48,1%)	0,148
	<i>TT</i>	6 (17,1%)	13 (16%)	0,588
rs1128503	<i>CC</i>	13 (37,1%)	27 (33,3)	0,46
	<i>CT</i>	18 (51,4%)	42 (51,9%)	0,103
	<i>TT</i>	4 (11,4%)	12 (14,8%)	0,282

Примечание: * - различия между группами статистически значимы.

При сравнении распределения генотипов по полиморфизму *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) у обследованных пациентов с ФП и ХБП С3 и С4, получавших апиксабан, в зависимости от наличия / отсутствия кровотечений за период наблюдения статистически значимых различий не выявлено (таблица № 4.56).

Таблица № 4.56. Распределение генотипов по полиморфизму *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) среди пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (проспективная часть исследования)

Генотип	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
<i>AG</i>	10 (28,6%)	8 (9,9%)	0,077
<i>GG</i>	25 (71,4%)	73 (90,1%)	

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

При сравнении распределения генотипов по полиморфизму *CYP3A4**22 (rs35599367) С>Т у пациентов с ФП и ХБП С3 и С4, получавших апиксабан, в зависимости от развития кровотечений за период наблюдения статистически значимых различий между больными, у которых произошли кровотечения, и пациентами, у которых их не было, не обнаружено (таблица № 4.57).

Таблица № 4.57. Распределение генотипов по полиморфизму *CYP3A4* *22 (C>T intron 6 rs35599367) среди пациентов с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения

Генотип	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
CC	35 (100%)	77 (95,1%)	0,300
CT	0	4 (4,9%)	

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

4.4.5 Оценка возможной взаимосвязи между $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана, распределением полиморфизмов *CYP3A5* и *ABCB1* и развитием кровотечений за период наблюдения

При сравнении минимальной концентрации апиксабана в группах с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения статистически значимый различий не обнаружено (таблица № 4.58).

Таблица 4.58. Сравнительная характеристика $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана в подгруппах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Концентрация апиксабана	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
$C_{min,ss}$ апиксабана, нг/мл	150,1 [80,9; 203,4]	110,9 [68,4; 174,9]	0,082
$C_{min,ss}/D$ апиксабана, нг/мл/мг	20,4 [12;31,98]	15,9 [10,4; 26,4]	0,246

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

При анализе минимальной концентрации апиксабана в группах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения в зависимости от генотипа *GG* или *AG* полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) статистически значимых различий не обнаружено (таблица № 4.59).

При сравнении подгрупп пациентов с различным генотипом полиморфизма *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) среди пациентов проспективного наблюдения, $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана не отличалась (таблица № 4.60).

Нами были проанализированы $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана в группах больных с наличием и отсутствием кровотечений за период наблюдения у пациентов с генотипами *TT*, *TC* и *CC* полиморфизма *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) и обнаружено, что у носителей генотипа *TT* в группе с кровотечением за период наблюдения уровень $C_{min,ss}$ и $C_{min,ss}/D$ апиксабана были статистически значимо ниже по сравнению с носителями генотипа *TC*, $p = 0,002$ и $p = 0,001$ соответственно (таблица № 4.61).

Таблица № 4.59. C_{min,ss} и C_{min,ss}/D апиксабана у пациентов с разными генотипами полиморфизма CYP3A5 6986A>G (rs776746) в подгруппах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Генотип	AG n=23	GG n=119	P
С кровотечением(-ями) за период наблюдения (n=35)			
	AG n=10	GG n=25	
C _{min,ss} апиксабана, нг/мл	168,8 [128,8;211]	134,2 [65,8;199,7]	0,287
C _{min,ss} /D апиксабана, нг/мл/мг	27,7 [14,8;35,5]	19,3 [9,8;27,5]	0,141
Без кровотечений за период наблюдения (n = 81)			
	AG n=8	GG n=73	
C _{min,ss} апиксабана, нг/мл	116 [70,6;284]	110,9 [67,5;170,3]	0,624
C _{min,ss} /D апиксабана, нг/мл/мг	15,4 [8,7;46,3]	15,9 [10,9;25,6]	0,912

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Таблица № 4.60. C_{min,ss} и C_{min,ss}/D апиксабана у пациентов с разными генотипами полиморфизма CYP3A5 (rs776746) (проспективный анализ; данные представлены в виде Me [Q1; Q3])

Генотип	AG n=18	GG n=98	P
C _{min,ss} , нг/мл	160,2 [84,8;211]	114,1 [68,5;179,7]	0,099
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг	21,9 [12;35,5]	16,2 [10,5;26,2]	0,166

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

Таблица № 4.61. C_{min,ss} и C_{min,ss}/D апиксабана у пациентов с различными генотипами полиморфизма ABCB1 3435C>T (rs1045642) в зависимости от наличия / отсутствия кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Генотип	CC n=35	TC n=71	TT n=36	P1-2	P1-3	P2-3
С кровотечением(-ями) за период наблюдения (n=35)						
	CC n=10	TC n=16	TT n=9			
C _{min,ss} , нг/мл	170,1 [86,5;220,4]	181,4 [113,4;227,7]	80,9 [45,7;132,4]	0,737	0,053	0,002*
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг	20,4[9,6; 33,1]	23,4 [19,6;35,3]	9,4 [7,6;15,4]	0,286	0,113	0,001*
Без кровотечений за период наблюдения (n=81)						
	CC n=20	TC n=43	TT n=18			
C _{min,ss} , нг/мл	116 [74,6;179,4]	119,1 [75;178,2]	97,5 [45,8;139,9]	0,69	0,361	0,558
C _{min,ss} /D, нг/мл/мг	17,9 [11,8;31,6]	15,5 [10,5;26]	15,8 [8,4;22,5]	0,46	0,426	0,8

*Примечание: * - различия между группами статистически значимы.*

4.4.6 Метаболическая активность CYP3A у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 в зависимости от развития

кровотечений за период наблюдения

Мы также оценили метаболическую активность СУРЗА в подгруппах больных с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения: в подгруппе пациентов с кровотечением метаболическая активность СУРЗА была статистически значимо меньше ($p=0,026$) по сравнению с таковой в подгруппе пациентов без кровотечений за период наблюдения (таблица № 4.62).

Таблица № 4.62. Метаболическая активность СУРЗА у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 в зависимости от развития кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Группа	С кровотечением(-ями) за период наблюдения n = 35	Без кровотечений за период наблюдения n = 81	P
Параметр			
Активность СУРЗА (соотношение 6-β-гидрокортизол / кортизол), нг/мл	0,7 [0,3;1,4]	1,1 [0,6;1,9]	0,026*

*Примечание: * - различия между подгруппами статистически значимы.*

Метаболическую активность СУРЗА определяемая в каждой подгруппе пациентов с разными генотипами СУРЗА5 (rs776746) не показала статистической значимости (таблица № 4.63).

Таблица № 4.63. Метаболическая активность СУРЗА у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от генотипов по полиморфизму СУРЗА5 (rs776746) (анализ проспективной части исследования; данные представлены в виде Me [Q1; Q3])

Генотип	AG n=18	GG n=98	P
Параметр			
Активность СУРЗА (соотношение 6-β-гидрокортизол / кортизол), нг/мл	0,8 [0,5; 2,1]	1,1 [0,7;1,7]	0,692

Примечание: различия между подгруппами статистически не значимы.

4.5 Однофакторный регрессионный анализ потенциальных предикторов кровотечения у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от наличия кровотечений в анамнезе

При проведении бинарной логистической регрессии выявлена вероятность наличия кровотечений в зависимости от носительства полиморфизма AG гена СУРЗА5 (rs776746): ОШ 2,966 (ДИ 95%: 1,19–7,39), $p=0,020$ (таблица № 4.64). С помощью логистической регрессии нам не удалось обнаружить взаимосвязь между наличием кровотечений у обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 степени с носительством изучаемых генотипов гена ABCB1, женским полом, возрастом пациентов, СКФ, нефрина, фактов использования аписабана в стандартной дозировке 5 мг 2 раза в сутки в том случае, когда требовалась сниженная доза (согласно инструкции по

применению препарата), высокого риска кровотечений согласно шкале HAS-BLED (≥ 3 балла) (таблица № 4.64).

Таблица № 4.64. Однофакторный регрессионный анализ качественных показателей влияющих на кровотечения

Показатель	ОШ (ДИ 95%)	P
Женский пол	1,267 (0,587–2,735)	0,547
Возраст (≥ 80 лет)	0,735 (0,342–1,580)	0,431
Возраст (≥ 75 лет)	0,5 (0,218–1,150)	0,103
ABCBI rs1045642 (CC+TC)	0,865 (0,386–1,939)	0,725
ABCBI rs1045642 (TT+TC)	0,584 (0,263–1,297)	0,187
CYP3A5*3 rs776746 (AG)	2,966 (1,190 - 7,390)	0,020*
Высокий риск кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED)	0,730 (0,357–1,493)	0,388
Индекс массы тела (≥ 30 кг/м ²)	2,062 (0,998–4,264)	0,051
Стандартная дозировка аписабана 5 мг 2 раза в сутки, в том случае, когда требовалась сниженная доза согласно инструкции по применению препарата	2,256 (0,138–36,910)	0,568
СКФ (≥ 30 мл/мин/1,73 м ²)	1,573 (0,690–3,585)	0,281
Нефрин ($\geq 0,9250$ нг/мл)	1,871 (0,906–3,864)	0,091

Примечание: * - статистическая значимость.

С помощью модели логистической регрессии не установлено статистически значимой связи между наличием кровотечений и следующими непрерывными переменными: возраст пациентов, ИМТ, креатинин, СКФ, нефрин, NGAL, KIM-1, микроальбумин, $C_{min,ss}$, $C_{min,ss}/D$ (таблица № 4.65).

Таблица № 4.65. Однофакторный регрессионный анализ количественных показателей влияющих на кровотечения

Показатель	ОШ (ДИ 95%)	P
Нефрин Human Nephtrin, нг/мл	1,081 (0,774–1,510)	0,647
NGAL Human Lipocalin2/NGAL, нг/мл	0,985 (0,965–1,006)	0,171
KIM-1 (Human Urinary TIM-1/KIM-1), нг/мл	0,732 (0,495–1,169)	0,192
Микроальбумин (разовая порция мочи), мкг/мг креатинина	0,998 (0,995–1,001)	0,175
Возраст	0,970 (0,930–1,013)	0,168
Индекс массы тела, кг/м ²	1,058 (0,994–1,126)	0,078
Креатинин, ммоль/л,	0,995 (0,987–1,004)	0,263
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	1,018 (0,987–1,049)	0,252
$C_{min,ss}$ аписабана, нг/мл	1,004 (1,000–1,007)	0,061
$C_{min,ss}/D$ аписабана, нг/мл/мг	1,006 (0,980; 1,033)	0,653

Примечание: статистически значимой связи между наличием кровотечений и показателями не установлено.

При помощи модели логистической регрессии мы не смогли установить статистическую значимость между наличием кровотечений и офисными значениями САД, ДАД, ЧСС и параметрами СМАД.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1 Анализ лекарственных назначений у пациентов старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек (первый этап исследования)

ФП является одним из самых частых заболеваний сердечно-сосудистой системы и представляет собой серьезное бремя для нашего общества, ежегодно диагностируется около пяти миллионов новых случаев, при этом распространенность увеличивается с возрастом [175]. Пожилые люди в том числе и пациенты с ФП часто имеют несколько клинически значимых сопутствующих заболеваний и, следовательно, возникает необходимость одновременного приема нескольких ЛС для контроля симптомов и влияния на прогноз заболеваний, что в свою очередь приводит к полипрагмазии [176,177]. Полипрагмазия, обычно определяемая как прием пяти или более препаратов одновременно, часто встречается у пожилых пациентов с ФП [178,179]. Подобная ситуация ассоциирована с повышенным риском неправильного использования ЛС, повышенным риском развития лекарственных взаимодействий, НР ЛС и неблагоприятных клинических исходов. Наличие у пациентов сопутствующей ХБП со сниженной СКФ, повышает риск развития НР ЛС еще в большей степени, поскольку большинство ЛС элиминируется именно почками [180-182].

Согласно задачам нашего исследования на первом этапе мы проанализировали структуру назначенных ЛС у пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП С3 и С4 стадии на предмет наличия полипрагмазии и соответствия назначений критериям STOPP/START.

Анализ историй болезней 98 пациентов, имевших ФП с ХБП С3а и 82 с ФП и ХБП С3б-С4, находившихся в терапевтическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы, показал, что полипрагмазия (одновременный прием ≥ 5 препаратов) имела место в 98,9% случаев у больных с ХБП С3а и у 93,9% пациентов с ХБП С3б-С4 стадией. При этом 13,3% пациентов первой группы и 14,6% второй группы получали 10 и более препаратов одновременно. Сходные данные были представлены Y. Wang и соавт. [183]: среди 367 пациентов 65 лет и старше (средний возраст 77,8 года) с ФП 94,8% получали пять и более препаратов, а более половины – 10 и более ЛС.

Согласно выявленным STOPP/ START критериям как минимум в половине случаев (53% и 60% в первой и второй группе соответственно) встречались потенциально не рекомендованные, но назначенные ЛС (STOPP-критерии). С другой стороны, почти всем пациентам (100% и 96% в первой и во второй группе соответственно) не были назначены ЛС, которые рекомендованы пожилым пациентам (START-критерии). В цитируемой выше работе Y. Wang и соавт. [183] потенциально не рекомендованные ЛС были назначены пожилым пациентам в 68,2% случаев. В отличие от настоящего исследования авторы использовали в своей работе критерии Бирса.

Среди множества различных STOPP-критериев (64 и 75 соответственно у пациентов первой и второй групп), выявленных нами при анализе листов назначений, резко преобладает один – назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом запоре. Данный критерий выявлен у 36% пациентов первой группы и у 40% второй, при этом на долю этого критерия приходится половина всех случаев наличия STOPP-критериев. Помимо этого критерия в единичных случаях встречались такие STOPP-критерии, как назначение ЛС с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (у 6% и у 13% пациентов в первой и второй группе соответственно) и назначения ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите (у 5% пациентов во второй группе). Данные критерии можно объединить в группу "назначения ЛС с антихолинергической активностью, которые усугубляют течение различных заболеваний / патологических состояний": так, в случае хронических запоров данные препараты повышают риск усиления запоров, в случае глаукомы приводят к риску ее обострения, в случае хронического простатита – увеличивают риск задержки мочи. Необходимо отметить, что STOPP-критерий "назначение ЛС с антихолинергической активностью при хроническом простатите" встречался только в группе с более тяжелой ХБП (С3б-С4), что статистически значимо отличало ее от группы ХБП С3а.

Таким образом, в структуре некорректно назначенных ЛС резко преобладает назначение ЛС с антихолинергической активностью, что диктует необходимость повышения информированности практикующих врачей о данной группе ЛС и их потенциальных НР. Антихолинергические препараты— это препараты, которые блокируют и ингибируют активность нейротрансмиттера ацетилхолина (АЦХ) в синапсах как центральной, так и периферической нервной системы [184]. При этом эти препараты ингибируют действия парасимпатической нервной системы посредством селективной блокады АЦХ от связывания с его рецепторами в нейронах. Функции, находящиеся под контролем парасимпатической нервной системы, включают произвольные действия гладких мышц, расположенных в желудочно-кишечном тракте, легких, мочевыводящих путях и других областях тела. Антихолинергические препараты обладают широким спектром физиологических эффектов, включая влияние на кровообращение, дыхание, когнитивные функции и зрение [185,186]. Более 600 препаратов обладают некоторым уровнем антихолинергической активности, и, за исключением нескольких препаратов, эксперты обычно считают антихолинергические свойства причиной побочных, а не терапевтических эффектов ЛС [187]. Побочные эффекты антихолинергических препаратов делятся на центральные и периферические. Центральные эффекты возникают в результате чрезмерной блокады холинергических рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС), а периферические побочные эффекты возникают в результате блокады секреции экзокринных желез, сокращения мышц и поражения органов-мишеней периферической парасимпатической

нервной системы. Общие центральные антихолинергические побочные эффекты включают головную боль, снижение памяти и ухудшение других когнитивных функций, поведенческие нарушения, беспокойство и бессонницу [188].

Следующим по частоте встречаемости STOPP-критерием являлось назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе (кроме случаев совместного назначения с блокатором H₂-гистаминовых рецепторов или ингибитором протонной помпы (ИПП)): частота выявления данного критерия статистически значимо различалась между группами - он был обнаружен у 2% пациентов из группы с ХБП С3 и у 12% из группы с ХБП С3б-С4.

Язвенная болезнь является наиболее частой причиной госпитализации по поводу кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и остается важной клинической проблемой из-за все более широкого использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и АСК [189,190]. Поэтому применение АСК у пациентов с язвенной болезнью в сочетании с приемом антикоагулянтов существенно повышается риск развития желудочно-кишечного кровотечения, в том числе с фатальным исходом [171]. Согласно клиническим рекомендациям, «Рациональное использование НПВС» [191], пациентам с язвенный анамнезом, желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией в прошлом, приемом АСК в низких дозах или иных антитромбоцитарных средств и/или антикоагулянтов рекомендовано применение ИПП для профилактики осложнений со стороны ЖКТ.

Однако, как уже было упомянуто выше, в проанализированных и/б выявлено гораздо больше START-критериев, чем STOPP-критериев. Так, у пациентов в группе с ХБП С3а START-критерии отмечены 248 раз (в среднем по 2,5 критерия на 1 пациента), а у пациентов в группе с ХБП С3б-С4 - 240 раз (в среднем 3 критерия на 1 пациента). Наиболее часто встречающиеся START-критерии можно объединить в две группы: 1) неназначение препаратов, необходимых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний; 2) неназначение препаратов, необходимых пожилым пациентам для лечения остеопороза.

Самым часто встречаемым критерием являлось отсутствие назначения статинов при атеросклеротических поражениях сосудов, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни – более 5 лет (в группе с ХБП С3а – у 93% больных, в группе с ХБП С3б–С4 – у 38% пациентов). Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России статины показаны всем пациентам, страдающим стабильной ИБС (уровень доказанности IA) [192] и/или периферическим атеросклерозом (класс I уровень A) [193]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза статинотерапия доказано обеспечивает существенное улучшение прогноза, уменьшая

сердечно-сосудистую смертность на 42%, а смертность от всех причин - на 30% [194]. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказана неоспоримая эффективность статинов, они уменьшали риск коронарных и цереброваскулярных событий - ИМ, внезапной сердечной смерти, нестабильной стенокардии, ишемических инсультов у больных с ИБС, включая лиц с сочетанными заболеваниями и СД2 [195-197].

На втором месте по частоте встречаемости оказался START-критерий - отсутствие назначения антикоагулянтов при ФП (группа с ХБП С3а – 42% пациента, группа с ХБП С3б–С4 – 40%). В действующих рекомендациях по ФП подчеркнута роль и необходимость антикоагулянтной терапии в профилактике ишемического инсульта в особенности у пациентов пожилого возраста в связи с наличием у них более высокого риска инсульта по сравнению с молодыми пациентами [6,7]. Здесь следует отметить, что значимость антикоагулянтной терапии в профилактике тромбозомболических событий и в первую очередь кардиоэмболического подтипа инсульта доказана в многочисленных клинических исследованиях [198,199]. В мета-анализе контролируемых исследований продемонстрировано снижение риска инсульта в относительном значении на 64%, а снижение абсолютного риска составляет 2,7% в год [200,201].

Следующим по частоте встречаемости был START-критерий "отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе" (в группе с ХБП С3а – у 33% больных, в группе с ХБП С3б–С4 – у 28% пациентов). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОК/ЕОСХ) по периферическому атеросклерозу (2017 г.) всем пациентам с симптомным экстракраниальным стенозом сонных артерий, симптомным заболеванием артерий нижних конечностей (ЗАНК) или после реваскуляризации показана антитромбоцитарная терапия. У пациентов с данными заболеваниями предпочтительным антитромбоцитарным препаратом является клопидогрел [193,202,203]. Однако, следует учитывать тот факт, что мы анализировали и/б пациентов с ФП, которые нуждаются в назначении антикоагулянтов, и, согласно ряду рекомендаций (клинические рекомендации по стабильной ИБС [192], клинические рекомендации по ФП [6]) через год после острого коронарного события в большинстве случаев пациенты должны получать монотерапию антикоагулянтом, без дополнительного приема антитромбоцитарных средств.

Чуть реже встречался такой START-критерий, как "отсутствие назначения бета-адреноблокаторов при стабильной стенокардии" (группа ХБП С3а – 24%, группа ХБП С3б–С4 – 26%). Бета-адреноблокаторы являются эффективными антиангинальными препаратами при лечении стабильной стенокардии [204-207], что нашло отражение, в частности, в клинических рекомендациях Минздрава РФ по стабильной ИБС [192]. Также они способны улучшить прогноз после перенесенного ИМ, что доказано в нескольких крупных РКИ, в которых у больных с

недавно перенесенным ИМ, бета-блокаторы продемонстрировали способность снижать смертность и риск развития повторного ИМ [192].

Также в проанализированных и/б были выявлены такие START-критерии, как отсутствие назначений препаратов, предотвращающих резорбцию костной ткани (бифосфонаты, терипаратид, стронция ранелат, деносумаб) и отсутствие назначений кальция и витамина D у пациентов, имеющих в анамнезе остеопороз и/или переломы из-за хрупкости костей, при этом данный START-критерий оказался единственным, по частоте которого между группами выявлены статистически значимые различия (чаще встречался у пациентов 2 группы, $p=0,047$). Распространенность остеопороза среди лиц пожилого возраста велика и составляет 34% случаев среди женщин и 27% среди мужчин [208]. Остеопороз приводит к нарушениям в микроархитектонике костной ткани и, как следствие, к переломам при минимальной травме [209]. Любые переломы костей скелета, в особенности тела позвонков, инвалидизирует больных и повышает смертность от всех причин: так, например, смертность на протяжении первого года после перелома бедра варьирует 12 до 40% [210]. В клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике остеопороза [211] сообщается, что бисфосфонаты (препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани) показаны при всех формах остеопороза (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). Также, согласно рекомендациям к основному лечению, необходимо добавлять препараты кальция и витамина D (класс I, уровень А) [211].

При анализе лекарственных назначений с помощью шкалы АХН обнаружено, что пациенты в среднем имели по 1 баллу. Хотя бы один препарат с АХН был назначен подавляющему большинству пациентов (94,9% в первой и 86,6% во второй группе). Пациентов, не получающих препаратов с АХН, было статистически значимо больше во второй группе (с сопутствующей ХБП С3б-С4). Согласно исследованиям, препараты с АХН значительно влияют на когнитивные функции: риск развития когнитивных нарушений у пациентов, имеющих хотя бы 1 балл по шкале АХН, в 1,45 раза выше, чем у тех, у кого АХН нет [212]. А антихолинергический эффект, ассоциированный с более высокими баллами по шкалам АХН, связан с повышенным риском госпитализаций и смертности [213,214]. Из всех препаратов с АХН в нашем исследовании наиболее часто назначались препараты с 1 баллом, это были преимущественно препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: метопролол, фуросемид, изосорбида динитрат, дигоксин, варфарин. Похожие данные были получены М.-Р. Fortin и соавт. [215]: у 50% пациентов в назначениях был как минимум один препарат с АХН, а у 16% – два и более. Самыми распространенными в данном исследовании препаратами с АХН были сердечно-сосудистые ЛС (фуросемид, гидрохлортиазид, дигоксин), антидепрессанты (пароксетин, сертралин, флуоксетин) и спазмолитические ЛС (оксибутина

хлорид). Ряд других исследований также указывают на высокую частоту назначения низкопотенциальных антихолинергических препаратов, особенно ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, у пожилых пациентов [216].

Результаты нашего исследования показали, что проблема полипрагмазии у пациентов с ФП и ХБП в возрасте 65 лет и старше по-прежнему остается чрезвычайно актуальной. В листах назначений у данных пациентов часто присутствуют не рекомендованные ЛС, существенно ухудшающие качество жизни и увеличивающие риск развития НР ЛС. При этом данные пациенты гораздо чаще не получают рекомендованные ЛС, необходимые для улучшения прогноза, снижения риска развития осложнений, уменьшения количества госпитализаций. Помимо этого, многие назначаемые пациентам пожилого возраста ЛС обладают антихолинергической активностью и могут повышать риск развития когнитивных нарушений и других побочных эффектов. Таким образом, полученные нами результаты диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

5.2 Обсуждение результатов второго этапа исследования

ФП является наиболее распространенным клинически значимым нарушением ритма сердца: ее наличие ассоциировано с ~ 4-кратным увеличением в общей популяции риска ишемического инсульта, сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин [217]. Главной целью медикаментозной терапии пациентов с ФП является профилактика тромбоэмболических осложнений, главным образом инсульта, с помощью антикоагулянтной терапии. К сожалению, нередким побочным эффектом данной терапии является развитие геморрагических осложнений, в том числе фатальных. Почти у 30% пациентов с ФП имеется ХБП [218]. Такое сочетание приводит к еще большему увеличению риска как тромбоэмболических событий, так и кровотечений [47].

С другой стороны, у пациентов с ХБП ФП является наиболее распространенным нарушением ритма сердца: она встречается у 15–20% больных с ХБП [219]. Пациенты с ХБП уже имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а появление в структуре коморбидных заболеваний ФП еще больше ухудшает их прогноз. Так, например, в исследовании U. Vaber и соавт. [220] было установлено, что ХБП ассоциирована с повышенной частотой ФП, эта связь сохранялась и после корректировки с учетом множества потенциальных искажающих факторов. При заболеваниях почек существуют специфичные механизмы, которые могут изменять структуру сердца и предрасполагать к возникновению ФП и ее осложнений, кроме того, развитие ФП может ускорить прогрессирование ХБП. Н. Watanabe и соавт. [37] установили, что факт наличия ФП при поступлении в стационар был ассоциирован с развитием дисфункции почек (ОР [95% ДИ], 1,77 [1,50-2,10]) и протеинурии (ОР [95% ДИ], 2,20 [1,92-2,52]): у 7791 пациентов с

ФП (3,3%) развилась дисфункция почек (СКФ <60 мл/мин на 1,73 м²), а у 11307 человек с ФП (4,9%) - протеинурия.

ХБП у пациентов с ФП увеличивает риск развития как тромбоэмболических событий, так и кровотечений. Например, в одном исследовании сообщается, что у пациентов с нетерминальной стадией ХБП страдающих ФП был повышен риск инсульта или системной тромбоэмболии по сравнению с пациентами без ХБП (ОШ 1,49; 95% ДИ: 1,38–1,59; p<0,001), риск кровотечений у пациентов с ХБП также был повышен, по сравнению с теми больными, у кого не было данного заболевания (ОШ 1,33; 95% ДИ: 1,16–1,53; p<0,001) [47].

Пациенты с любой стадией ХБП часто имеют большое количество сопутствующих заболеваний, т.е. они являются полиморбидными пациентами [221]. Наиболее часто используемым инструментом для измерения "бремени" сопутствующих заболеваний является индекс коморбидности Чарлсон [134], он используется для прогнозирования риска смертности, инвалидности, госпитализаций и продолжительности пребывания в пациента в стационаре [222]. На втором этапе исследования, в который были включены 142 пациента с ФП и ХБП 3-4 стадий, нами обнаружено, что индекс коморбидности Чарлсон увеличивается с нарастанием тяжести ХБП, преимущественно за счет увеличения возраста пациентов в группе больных с более тяжелой ХБП, что соотносится с результатами других исследований [223], которые также демонстрируют увеличение индекса Чарлсон с нарастанием тяжести ХБП. Так, например в исследовании среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением средний балл по шкале Чарлсона значительно увеличивался на поздних стадиях ХБП [224].

Процесс старения характеризуется снижением как почечной функции, определяемой рСКФ, так и когнитивных функций, которые оцениваются с помощью проведения специальных нейропсихологических тестов, поэтому логично ожидать высокую распространенность когнитивных нарушений в когортах больных с ХБП. Кроме того, ХБП является независимым фактором риска развития и более быстрых темпов прогрессирования когнитивных нарушений [225,228]. В исследованиях, посвященных изучению когнитивных функций пациентов, страдающих ХБП, в том числе с ее терминальными стадиями, было установлено, что управляющие функции и память снижаются уже на ранних стадиях ХБП и продолжают ухудшаться с прогрессированием ХБП [229,230]. В других исследованиях у пациентов с ХБП обнаружено снижение вербальной [225,226] и зрительно-пространственной памяти [229]. В нашем исследовании мы также анализировали когнитивные функции у пациентов в группах с различными стадиями ХБП. Результаты нашего исследования подтвердили результаты предыдущих исследований и показали, что при нарастании тяжести ХБП интегральный показатель когнитивных функций (суммарный балл по КШОПС) статистически значимо снижается. Хотя почти половина пациентов из исследования отказалась от когнитивного

тестирования с помощью Trial Making Test из-за проблем со зрением или моторикой, тем не менее, с помощью данного теста мы выявили максимальное снижение концентрации внимания (часть А Trial Making Test) у пациентов с ХБП С4.

В ряде исследований продемонстрирована тесная взаимосвязь между снижением качества жизни и увеличением заболеваемости и смертности, связанных с ХБП [231]. Так, например в одном исследовании количество баллов по опроснику качества жизни при заболеваниях почек у пациентов с ХБП С3-5 стадий было меньше и данное снижение происходило пропорционально нарастанию степени тяжести ХБП: оценка физического функционирования и оценка ролевой активности прогрессивно снижались у больных с более поздними стадиями ХБП [232]. В нашем исследовании мы также прослеживаем данную закономерность: пациенты с ХБП С3а по сравнению с больными с ХБП С3б имели статистически значимо более высокие значения по шкалам «Физический компонент здоровья» и «Физическое функционирование». Однако, следует отметить, что подобные отличия не были выявлены при сравнении пациентов с ФП из групп с сопутствующей ХБП С3а и С3б с больными из группы ФП + ХБП С4.

Результаты мета-анализов и РКИ за последние 10 лет демонстрируют, что риски неблагоприятных исходов (смертности, развития ТПН и острой почечной недостаточности (ОПН) помимо степени снижения рСКФ (другими словами стадии ХБП) зависят от исходной выраженности альбуминурии/протеинурии [173,233-236]. Поэтому для прогнозирования исходов согласно клиническим рекомендациям по ХБП всем пациентам с ХБП необходимо измерять уровень альбуминурии [173] (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1). В нашем исследовании при исследовании альбуминурии в группах с различными стадиями ХБП мы обнаружили значительное нарастание альбуминурии с нарастанием тяжести ХБП. Похожие результаты получены в исследовании М. Pasternak и соавт. [237]. В этом когортном исследовании с участием 58 004 взрослых лиц с недавно диагностированной ХБП от умеренной до тяжелой степени (рСКФ 15–44 мл/мин/1,73 м²) уровень альбуминурии был напрямую связан с прогрессированием ХБП и риском смерти от всех причин и был обратно взаимосвязан с вероятностью наступления конечной точки в виде устойчивого улучшения рСКФ на протяжении ≥ 90 дней.

Фундаментальным признаком заболевания почек является гломерулярная дисфункция [238]. Подоциты покрывают капилляры клубочков капсулы Боумена образуя щелевую диафрагму, которая состоит из нефрина и подоцина. Ключевой молекулой в клубочках подоцитов является нефрин [106]: нефрин поддерживает клубочковую щелевую диафрагму и участвует в сигнальных путях, обеспечивающих поддержание полярности подоцитов, организацию цитоскелета, трансмембранные транспортные процессы и рецепцию биологических эффектов ионов кальция [238]. При СД 2 типа «ножки» поврежденных подоцитов втягиваются, что приводит к

неправильной локализации нефрина, или вовсе нарушает его синтез. [239]. Эти изменения приводят к утолщению базальных мембран клубочков и канальцев, накоплению коллагена, что в результате ведет к морфологическим изменениям в мезангии и интерстиции и гиалинизации приносящих и выносящих артериол клубочков [240]. В научной литературе имеются данные ряда исследований, демонстрирующие, что уровень нефрина в моче является более чувствительным биомаркером, чем альбуминурия, при ранних стадиях диабетической нефропатии [110]. Так, в одном из исследований среди 125 больных СД 2 типа, которые были разделены на три группы в зависимости от экскреции альбумина, было обнаружено, что уровень нефрина в моче статистически значимо пропорционально увеличивается от нормоальбуминурии к макроальбуминурии (чувствительность 92,5%, специфичность 76,7%), пороговое значение нефрина в моче составляло 97,5 нг/мл [112]. Однако данные исследования проводились у пациентов преимущественно без ХБП (креатинин был повышен только у 40 пациентов). В результатах нашего исследования уровень нефринурии статистически значимо уменьшался с нарастанием стадии ХБП, и был наименьшим у пациентов с ХБП С4. Это объясняется тем, что с прогрессированием ХБП доля склерозированных клубочков увеличивается [241], что может способствовать снижению экскреции нефрина. Так, в одном исследовании было показано, что экспрессия нефрина при хроническом гломерулонефрите была ниже в областях, где ножки подоцитов были повреждены, и сравнима с таковой у здоровых лиц из контрольной группы, где структурная организация пространства между ножками подоцитов была сохранена [242].

Ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin/ NGAL/ липокалин 2) — это небольшой белок с молекулярной массой 25 кДа, принадлежащий к суперсемейству липокалинов, он выделяется в кровь и мочу из поврежденных канальцевых клеток после различных условий, потенциально вредных для почек [119]. Не менее важно и то, что высвобождение NGAL из почечных канальцев происходит вскоре после повреждения, предшествуя повышению уровня креатинина в сыворотке крови. На основе этих уникальных свойств существуют исследования, которые подтвердили надежность NGAL как специфического, чувствительного и раннего предиктора развития ОПП после операции на сердце, введения контраста, септического шока и трансплантации почки [243-247]. Существует гипотеза, что уровни NGAL в крови и моче являются индикаторами активного повреждения почек в реальном времени, а не просто результатом общей потери нефронов [248]. В нашем исследовании уровень NGAL в разовой порции мочи статистически значимо нарастал по мере увеличения стадии ХБП. Подобные результаты соотносятся с результатами других исследований [249,250]. Например, у пациентов с ХБП уровень NGAL в моче и крови коррелировал со СКФ: СКФ в качестве зависимой переменной в модели множественной регрессии ассоциировалась с концентрацией NGAL в крови ($\beta=-0,31$, $p=0,005$) и в моче ($\beta=-0,27$, $p=0,01$) [251].

Молекула почечного повреждения 1 типа (kidney injury molecule-1 / KIM-1) первоначально идентифицированная как рецептор вируса гепатита А (HAVCR1, также известная как Tim-1), представляет собой трансмембранный белок типа 1, который чаще всего высвобождается в ответ на ишемическое или токсическое воздействие почек. Он также играет различные роли в биологии иммунных клеток [252]. В неповрежденной почке KIM-1 не обнаруживается, но после повреждения почек он индуцируется в большей степени, чем любой другой белок, и в этом случае он локализуется на апикальной поверхности выживших эпителиальных клеток проксимальных канальцев [253], способствуя восстановлению нефрона и ремоделированию ткани [254]. KIM-1 экспрессируется и при ХБП [255-259], и его экспрессия прямо коррелирует с интерстициальным фиброзом в аллотрансплантатах человека [260]. Повышенный уровень KIM-1 в моче является важным прогностическим критерием долгосрочной выживаемости трансплантата, а также данный белок повышен у людей с недиабетической протеинурической ХБП [261,262]. Таким образом KIM-1 также является чувствительным биомаркером хронического повреждения проксимальных канальцев [263]. Существуют исследования, показывающие, что в образцах мочи взрослых и детей уровень KIM-1 сильно коррелирует с заболеваемостью и прогнозом ХБП [120,264,265]. В результатах нашего исследования концентрация KIM-1 также нарастала с тяжестью ХБП, и была максимальной у пациентов с ХБП С4.

Результаты анализа медикаментозной терапии у пациентов второго этапа исследования, были сопоставимы и совпадали с результатами первого этапа исследования. Во все трех группах прослеживается большое количество одновременно принимаемых препаратов. Полипрагмазия (одновременный прием ≥ 5 препаратов) в группе с ХБП С3а присутствует у 96% пациентов, в группе с ХБП С3б – у 98%, в группе с ХБП С4 – у 92,9%, а 10 и более препаратов одновременно принимали 36%, 34% и 40,5% пациентов первой, второй и третьей групп соответственно. ИПП назначались во все трех группах примерно в 1/3 случаях. Количество пациентов, принимающих НПВС, статистически значимо не различалось между группами, и составляло 8%, 18% и 11,9% в первой, второй и третьей группах соответственно.

Обращает на себя внимание, что из всех обследованных нами пациентов, 2ое больных (1,4%) получали стандартную дозировку аписабана 5 мг 2 раза в сутки, хотя согласно инструкции к применению препарата, она должна была составлять 2,5 мг 2 раза в сутки, т.е. имела место передозировка аписабана; оба этих пациента имели ХБП С4. Что касается необоснованного снижения дозы аписабана до 2,5 мг 2 раза в сутки, то этот факт имел место гораздо чаще - в 26% случаев в группе с ХБП С3а, в 32% - в группе ХБП С3б и в 14,3% - в группе ХБП С4 (различия между группами ХБП С3б и ХБП С4 статистически значимы). Это согласуется с существующими данными, которые свидетельствуют о неправильном дозировании ПОАК (не

соответствующим инструкции по применению) в 13%–57% случаев [266,267]. Так, например в одном исследовании сообщается, что адекватные дозы (в соответствии с инструкцией по применению) были назначены 70% пациентам, получавших аписабан, и 80% пациентам, получавших ривароксабан [268]. В некоторых опубликованных исследованиях было показано, что именно при назначении аписабана выявляется самая высокая частота несоответствия назначенной дозы по сравнению с требуемой по инструкции, а в других, что это был ривароксабан [266,267,269].

Анализ геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, ассоциированных с применением аписабана, и их взаимосвязи с клиническими, лабораторными и фармакогенетическими параметрами

Безопасность применения аписабана у пациентов с ФП оценивалась в исследованиях ARISTOTLE [270] и AVERROES [271]. В данных исследованиях, как и в большинстве других [272], учитывались лишь большие кровотечения (острые или подострые клинически явные кровотечения, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина на ≥ 2 г/дл и/или переливанием ≥ 2 ед. клетки крови и/или кровотечение, которое привело к летальному исходу или возникло в следующих критических местах: внутричерепное, внутриглазное, кровотечение в полость перикарда, внутрисуставное, внутримышечное с компартмент-синдромом или кровотечение в брюшную полость) и клинически значимые кровотечения (острое или подострое клинически явное кровотечение, которое не удовлетворяло критериям большого кровотечения и приводило к госпитализации по поводу кровотечения, медикаментозному или хирургическому лечению кровотечения под руководством врача или изменению в антитромботической терапии (включая исследуемый препарат)). Все острые клинически явные кровотечения, не соответствующие критериям большого кровотечения или клинически значимого незначительного кровотечения, классифицировались как малые кровотечения [270]. В наше исследование не были включены пациенты с большими кровотечениями в анамнезе. и мы учитывали любые «малые» кровотечения, а не только те «малые» кровотечения, вследствие которых у пациента возникала необходимость обращаться за медицинской помощью как было в исследовании ARISTOTLE [270].

В нашем исследовании при ретроспективном анализе кровотечений, самыми частыми являлись синяки (у 25,4% пациентов), на втором месте были носовые кровотечения (у 17,6% пациентов), кровотечение из мелких ран выявлялось у 9,9% пациентов, количество пациентов с кровотечением из полости рта составило 5,6%. За период проспективного наблюдения (16 недель согласно дизайну исследования) среди кровотечений, развившихся у обследованных нами пациентов, также лидировали синяки и кровотечения из мелких ран. Из 44 пациентов, у которых имелись кровотечения в анамнезе, лишь у 5 из них (3,5%) в ходе периода динамического

наблюдения они более не фиксировались. Пациентов с впервые зафиксированным кровотечением в ходе наблюдения (т.е. у кого их не наблюдалось ретроспективно) не обнаружено. Также при наблюдении 1 (0,7%) пациент прекратил прием апиксабана (без замены на другой антикоагулянт) в связи с развитием тяжелого желудочно-кишечного кровотечения на фоне рака толстой кишки. Полученные нами данные соотносятся с результатами исследованиями ARISTOTLE, AVERROES и AMPLIFY, в которых наиболее частой причиной прекращения антикоагулянтной терапии были НР в виде кровотечений: в ARISTOTLE (средний период наблюдения 89 недель) - 1,7% пациентов, в AVERROES (средний период наблюдения 59 недель) - 1,5%, в AMPLIFY (средний период наблюдения – 5 недель) – 0,7% [270, 271,273]

Безопасность апиксабана также оценивалась в исследованиях Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) [273] и AMPLIFY-EXT [274], в которых приняли участие 2676 пациентов, получавших апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в сутки, 3359 пациентов, получавших апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, 840 пациентов, получавших апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки [273,274]. Согласно полученным результатам, частыми побочными реакциями ($\geq 1\%$) были кровотечение из десен, носовое кровотечение, ушиб, гематурия, ректальное кровотечение, гематома, меноррагия и кровохарканье. В исследовании AMPLIFY [273] у 1,7% пациента выявлялась гематурия, у 1,4% - меноррагия, у 1,3% - гематома(-ы), у 1,2% - кровохарканье, по 1% - ректальное кровотечение и кровоточивость десен. В исследовании AMPLIFY-EXT [274] носовое кровотечение возникло у 1,5% пациента, гематурия – 1,4%, гематома - у 1,5%, кровоточивость десен - у 1,4% больных. Необходимо отметить, что данные исследования проводились у пациентов без ФП и ХБП.

При ретроспективном анализе наличия кровотечений среди пациентов с различной стадией ХБП в ходе нашего исследования обнаружено что, количество пациентов с кровотечениями было больше в группе с ХБП С4 по сравнению с ХБП С3а ($p=0,012$). Эти данные соотносятся с результатами исследования ARISTOTLE [64], где сообщается, что частота кровотечений, так же как и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, была выше при уровне СКФ ≤ 80 мл/мин. [64].

Взаимосвязь кровотечений с клиническими характеристиками. В нашем исследовании пациенты с кровотечением(-ями) в анамнезе статистически чаще страдали ожирением I–III степени (50%) по сравнению с пациентами без ожирения (32,7%). При анализе результатов проспективной части исследования наблюдалась схожая тенденция (48,6% и 38,5% соответственно, $p=197$). В этой связи следует отметить, что в соответствующем post hoc анализе исследования ARISTOTLE [275], в котором в том числе изучали безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП с различной массой тела (дефицит массы тела, нормальная масса тела, избыточная масса тела / ожирение), связи между избыточной массой тела

/ ожирением (масса тела > 120 кг) и риском кровотечений выявлено не было. В недавно опубликованном (2022 г.) ретроспективном когортном исследовании при сравнении эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ФП, страдающих морбидным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²), и у пациентов с неморбидным ожирением (ИМТ < 40 кг/м²), шансы развития больших и малых кровотечений статистически значимо не различались между группами (ОШ (95% ДИ) 0,39 (0,07-2,03), $p=0,26$ и ОШ (95% ДИ) 1,27 (0,56-2,84), $p=0,40$ соответственно), однако частота малых кровотечений была выше среди пациентов с морбидным ожирением (тем не менее, различия между группами не достигли статистической значимости) [276]. В заключении авторы подчеркивают, что для решения данного вопроса требуется проведение специально спланированных крупных РКИ. В 2022 г. были опубликованы результаты систематического обзора и мета-анализа, посвященного изучению эффективности и безопасности различных режимов антикоагулянтной терапии у пациентов с наличием / отсутствием ожирения [277]. Риск развития больших кровотечений статистически значимо не различался между пациентами с ожирением и пациентами с нормальной массой тела независимо от схемы антикоагулянтной терапии (варфарин, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан, дабигатран): ОР 1,00 (95% ДИ: 0,76–1,31; уровень доказанности очень низкий). Однако, сами авторы отмечают очень низкий уровень доказанности данного положения, кроме того, необходимо отметить, что в данном мета-анализе оценивался риск только больших кровотечений.

ИМТ является наиболее часто используемым показателем ожирения в научной литературе, но имеет некоторые ограничения. Он не может учитывать состав тела, особенно избыточную жировую массу, которая является основным фактором, определяющим клинические и функциональные последствия ожирения. Несмотря на свои ограничения, эта мера проста в применении и полезна для прогнозирования клинического исхода в эпидемиологических исследованиях [278]. Ожирение может влиять на фармакокинетику препаратов за счет увеличения объема распределения и изменения клиренса препарата, а также других фармакодинамических эффектов. Например в исследовании пациентов с ФП принимающих варфарин, сообщается, что риск кровотечений у больных с ожирением был выше по сравнению с пациентами с нормальной массой тела; при однофакторном анализе отношение рисков для больших кровотечений увеличивалось при наличии более высоких степеней ожирения (ОР 1,3, 1,85 и 1,93 для I, II, III степени ожирения соответственно), в многовариантной скорректированной модели при наличии ожирения II и III степеней ОР больших кровотечений статистически значимо увеличивалось (ОР 1,84, $p < 0,001$) [279]. Однако, эти результаты не были подтверждены в мета-анализе S. Thangjui и соавт. [277]. У пациентов с ФП и ожирением, получающих апиксабан, согласно опубликованным результатам единичных исследований, увеличения риска развития больших кровотечений по сравнению с пациентами без ожирения не

обнаружено [276,277]. Все вышеперечисленное диктует необходимость проведения специально спланированных исследований по изучению взаимосвязи ожирения и риска развития кровотечений, ассоциированных с применением ПОАК.

На сегодняшний день известно, что ФП является фактором риска когнитивных нарушений и деменции вне зависимости от наличия у данных пациентов инсульта в анамнезе [280-283]. Одним из возможных механизмов возникновения когнитивных нарушений у пациентов с ФП является застой крови в левом предсердии, что может привести к тромбообразованию, в результате чего развивается клинический и субклинический инсульт [284,285]. Также существуют данные что антикоагулянтная терапия снижает и предотвращает когнитивные нарушения [286,287]. Так, например в одном мета-анализе сообщается, что антикоагулянты значительно снижают частоту возникновения когнитивных нарушений у пациентов с ФП, а ПОАК оказывали более эффективное защитное действие от когнитивных нарушений по сравнению с варфарином [286].

В нашем исследовании мы обнаружили, что пациенты в группах с кровотечением и в ретроспективном, и в проспективном анализе имели лучшие показатели когнитивных функций, чем пациенты в группах без кровотечений. Можно предположить, что у пациентов с кровотечением антикоагулянтная терапия была более эффективной, и, как следствие, оказалась и более эффективной в предотвращении когнитивных нарушений за счет более медленного свёртывания крови и тем самым сниженной вероятности церебральной микрососудистой эмболии.

Другим объяснением наших результатов может являться, что пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями могли забыть об эпизодах малых кровотечений.

На сегодняшний день известно, что тревога и депрессия связаны с тяжестью симптомов ФП [288], и с более высокими показателями смертности [289], также пациенты с ФП и тревожными расстройствами чаще обращаются за медицинской помощью [288,289]. Тревога обуславливает активацию симпатической нервной системы, что приводит к повышению уровня катехоламинов [290]. Повышенное содержание катехоламинов, вырабатываемых в условиях депрессии, тревоги или стресса, изменяет вегетативную функцию и снижает вариабельность сердечного ритма [291]. Воспаление и нарушение вегетативной функции укорачивают рефрактерный период предсердий, что, в свою очередь, может быть причиной ФП или усугублять ее течение [292,293]. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи тревоги и риска кровотечений у пациентов с ФП.

В нашем исследовании в группе с кровотечениями в анамнезе было статистически значимо меньше пациентов с отсутствием тревоги чем в группе без кровотечений в анамнезе; также у обследованных нами пациентов с ФП и ХБП С3-4 с кровотечениями в анамнезе был

более высокий средний балл по шкале тревоги Бека по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе. Данные статистические различия сохранились и в проспективной части исследования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие даже "малых" пациентов является значимым фактом для пациентов с ФП и ХБП, и является триггером развития тревоги. С другой стороны, можно также предположить, что пациенты с тревожным расстройством могли проявлять повышенную настороженность к симптомам в том числе и к кровотечениям, могли интерпретировать данные симптомы как более весомые и в обязательном порядке сообщали об их наличии врачу-исследователю.

На сегодняшний день отсутствуют данные о риске развития кровотечений у пациентов с ФП, в том числе в сочетании с ХБП, в зависимости от уровня АД по данным СМАД. В наших результатах при исследовании СМАД выявлено единственное статистически значимое различие между группами – в группе с наличием кровотечений индекс вариабельности САД в дневное время был выше, чем в группе без кровотечений. Подобные данные в доступной научной литературе отсутствуют. Недавние исследования показывают, что повышенная вариабельность АД также может играть решающую роль в поражении органов-мишеней АГ (независимо от среднего значения АД), тем самым влияя на риск инсульта, ишемической болезни сердца, терминальной стадии почечной недостаточности и других осложнений [294,295]. Так, например в одном исследовании долгосрочная вариабельность систолического АД была независимо ассоциирована с геморрагическим инсультом (ОШ 1,82; 95% ДИ: 1,19–2,79), ишемическим инсультом (ОШ 1,62; 95% ДИ: 1,06–2,47) и инфарктом миокарда (ОШ 1,54; 95% ДИ: 1,05–2,24) [296].

Взаимосвязь между уровнем маркеров почечного повреждения в моче и наличием кровотечений. На сегодняшний день отсутствуют исследования изучавшие маркеры повреждения почечных клубочков (нефрин) и канальцевого аппарата почек (NGAL, KIM-1) как факторов возникновения геморрагических осложнений у пациентов с ФП.

При изучении маркера повреждения почечных клубочков нефрина, обнаружено, что в подгруппе пациентов с наличием кровотечений в анамнезе уровень нефрина в моче был выше, чем у пациентов в группе без кровотечений, различия не достигли клинической значимости (1,07 [0,75;1,34] и 0,87 [0,58;1,23] соответственно, $p=0,061$). Сходная закономерность была обнаружена в проспективной части исследования: уровень нефрина в моче был статистически значимо выше у больных с кровотечениями за период наблюдения (медиана 1,1 [0,8;1,4]) по сравнению с пациентами без кровотечений (медиана 0,9 [0,6;1,2], $p=0,049$). Необходимо отметить, что в подгруппах с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдений распределение пациентов с различными стадиями ХБП было сопоставимым и статистически значимо между подгруппами не различалось.

Одним из патофизиологических механизмов возникновения кровотечений является патология мелких сосудов [297]. Поскольку заболевание мелких сосудов является системным, наличие заболевания мелких сосудов в одном органе может свидетельствовать о подобных изменениях и в другом(-их) органе(-ах). В настоящее время результаты проведенных исследований позволяют с высокой степенью достоверности предположить, что существует тесная связь между патологией мелких сосудов головного мозга и почек, и что почечная дисфункция тесно сопряжена с микрокровоизлиянием у пациентов с инсультом [298]. На сегодняшний день общепринятыми маркерами повреждения почек являются альбуминурия / протеинурия и снижение рСКФ, что также является маркером ХБП. Однако снижение рСКФ может не развиваться до тех пор, пока почечная функция не будет серьезно нарушена [299]. В последнее время изучается прогностическая значимость уровня цистатина С, который был признан более чувствительным и специфическим маркером, отражающим функцию почек [299,300]. В частности, это было продемонстрировано в проведенном субанализе исследования ARISTOTLE [301]: у пациентов с ФП и ХБП уровень цистатина С статистически значимо коррелировал с риском развития больших кровотечений.

В нашем исследовании более высокие значения нефрина в моче говорят о прогрессирующем повреждении клубочков у пациентов с ФП и ХБП и наличием кровотечений, что косвенно является отражением генерализованного характера поражения мелких сосудов, что, в свою очередь, может приводить к кровотечениям.

Что касается уровней маркеров канальцевого повреждения почек (NGAL, KIM-1), нам не удалось обнаружить их взаимосвязь с развитием геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ХБП. Уровни NGAL и KIM-1 в моче были несколько ниже у пациентов с кровотечениями при ретроспективном анализе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе, но эти различия не достигли статистической значимости. При анализе результатов проспективной части исследования подобная тенденция сохранялась в отношении уровня NGAL, тогда как концентрация KIM-1 в моче была сопоставима между подгруппами пациентов с наличием / отсутствием кровотечений за период наблюдения.

Возможная роль маркеров канальцевого повреждения почек как прогностического фактора развития кровотечений изучалась только в одном исследовании: S. Chen и соавт. [302] проанализировали возможную роль уровня NGAL в сыворотке крови как прогностического биомаркера у пациентов с острым (<24 час) внутримозговым кровоизлиянием. Уровень NGAL в крови был статистически значимо выше у пациентов, перенесших внутримозговое кровоизлияние по сравнению с контрольной группой, и коррелировали с уровнем вч-СРБ, тяжестью заболевания и объемом гематомы, а также являлся независимый предиктором развития неблагоприятных исходов (в течение 90 дней) [302].

Фармакогенетика и фармакокинетика апиксабана у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений. Как известно, рутинный лабораторный контроль концентрации апиксабана в повседневной клинической практике в настоящее время не рекомендуется. Однако, как было установлено в соответствующих исследованиях, существует выраженная межиндивидуальная вариабельность с шестикратным изменением минимальных концентраций апиксабана в плазме крови [303-306]. В нашем исследовании мы также обнаружили существенные межиндивидуальные различия в уровнях $C_{\min,ss}$ апиксабана.

Как известно, функция почек является основным фактором, определяющим концентрацию апиксабана в плазме крови [307,308]. В нашем исследовании получены аналогичные данные - концентрация апиксабана 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.

В настоящее время результаты немногочисленных исследований дают представление о том, что существует определенная зависимость «доза-реакция» между минимальной концентрацией ПОАК в плазме крови и риском кровотечений / тромбозов. Так, по данным исследования Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY), в котором у пациентов с ФП сравнивали эффективность и безопасность варфарина и дабигатрана, с помощью модели многомерной логистической регрессии было выявлено, что риск ишемических событий обратно пропорционален минимальным концентрациям дабигатрана (C statistic в регрессивной модели составил 0,66, 95% ДИ: 0,61–0,71) [92]. Также в данном исследовании было обнаружено увеличение риска больших кровотечений при увеличении минимальной концентрации данного препарата (C statistic в регрессивной модели 0,72, 95% ДИ: 0,69–0,74); риск больших кровотечений удваивался при концентрации дабигатрана > 210 нг/мл. Другими словами, более высокие значения минимальной концентрации дабигатрана в плазме крови были ассоциированы с более низким риском ТЭО, но с более высоким риском больших кровотечений [92]. В ретроспективном анализе исследования Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) [93] в котором у пациентов с ФП сравнивали эффективность и безопасность варфарина и эдоксабана в стандартной (60 мг один раз в сутки) или в низкой дозе (30 мг один раз в сутки), низкие уровни эдоксабана в плазме крови были ассоциированы с более высоким риском инсульта и системной эмболии, а более высокие - с более высоким риском больших кровотечений [93]. В нашем исследовании при ретроспективном анализе и при анализе результатов проспективного наблюдения обнаружено, что $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана у пациентов с кровотечением(-ями) были выше, по сравнению с пациентами без кровотечений, однако данные различия не достигли статистической значимости.

Распределение генотипов всех изучаемых нами полиморфизмов генов *ABCB1* (rs1045642, rs2032582, rs1128503), *CYP3A5* (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Распределение частот аллелей изучаемых нами полиморфизмов совпадает с результатами, полученными в других зарубежных и отечественных исследованиях [145,309].

В нашем исследовании у пациентов с ФП и ХБП, наличие **полиморфных вариантов rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена *ABCB1*** оказывало статистически значимое влияние на $C_{\min,ss}/D$ апиксабана. Так, при изучении влияния полиморфизма rs1045642 (C3435T) гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана, обнаружено, что у носителей гомозиготного генотипа *TT* медиана концентрации апиксабана в крови была статистически значимо ниже по сравнению с носителями генотипов *CC* и *TC* ($p=0,027$ и $0,034$ соответственно). Что касается полиморфизма rs2032582 гена *ABCB1*, нами зафиксировано, что пациенты с генотипом *GG* имели статистически значимо более высокий уровень $C_{\min,ss}/D$ апиксабана по сравнению с носителями генотипа *GT* ($p=0,037$). Наконец, статистически значимо более высокие значения $C_{\min,ss}/D$ апиксабана были выявлены у пациентов, которые являлись носителями генотипа *CC* полиморфизма rs1128503 *ABCB1*, по сравнению с носителями генотипа *TC* ($p=0,020$). При этом мы не обнаружили влияния носительства полиморфизмов генов *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) на уровень остаточной концентрации апиксабана в крови, скорректированной по дозе, и на метаболическую активность *CYP3A*.

Однако в ретроспективной части исследования нам не удалось найти взаимосвязь изучаемых полиморфизмов гена *ABCB1* с наличием кровотечений в анамнезе, ассоциированных с применением апиксабана (частота генотипов всех изучаемых полиморфных вариантов гена *ABCB1* статистически значимо не различалась у пациентов с наличием и отсутствием кровотечений). При проспективном наблюдении в подгруппе больных с наличием кровотечений за период наблюдения (16 недель) отмечена статистически значимо меньшая частота гетерозиготного генотипа *TC* полиморфизма rs1045642 по сравнению с пациентами без кровотечений (45,7% и 53,1% соответственно, $p=0,024$). В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенными Q. Xie и соавт. [310], показано, что C_{\max} ПОАК была ниже у гомозиготных носителей мажорной аллели C rs1045642 гена *ABCB1* по сравнению с гомозиготными минорной аллели T. Этот факт может обуславливать более низкий риск развития кровотечений, ассоциированных с применением ПОАК, у носителей аллеля T (гомо- и гетерозиготных) и косвенно согласуется с полученными нами результатами.

На сегодняшний день существуют немногочисленные исследования, оценивавшие возможное влияние гена *ABCB1* на фармакокинетику апиксабана [20,144,145,309]. И только единичные исследования были посвящены изучению влияния полиморфизмов данного гена на риски кровотечений у пациентов, принимающих апиксабан. При этом в некоторых из них не

была обнаружена связь между наличием различных полиморфных вариантов гена *ABCB1* ни с концентрацией апиксабана, ни с частотой геморрагических осложнений [309]. В то же время в других исследованиях подобная связь все-таки была выявлена. Так, например, в исследовании J. Lähteenmäki и соавт. [311] было обнаружено, что у пациентов, принимающих апиксабан, наличие полиморфизма с.2482-2236G>A (rs4148738) гена *ABCB1* ассоциировано с более низким риском кровотечений (ОР 0,37, 95% ДИ: 0,16–0,89, p=0,025). Однако в данном исследовании авторы учитывали только большие кровотечения, а пациенты не имели сопутствующей ХБП.

При изучении распределения генотипов полиморфного варианта 6986A>G (rs776746) гена *CYP3A5*, обнаружено, что в подгруппе больных с кровотечением в анамнезе пациентов с генотипом *GG* было статистически значимо меньше, чем в группе без кровотечений (72,7% и 88,8% соответственно, p=0,016), а при анализе данных проспективной части исследования выявлена сходная тенденция (71,4% и 90,1% соответственно, p=0,077). При этом при сравнении подгрупп пациентов с генотипами *AG* и *GG* клинические и лабораторные параметры были сопоставимы и статистически значимо не отличались, также не различалась и сопутствующая медикаментозная терапия.

Полученные нами результаты входят в противоречие с имеющейся научной информацией, поскольку на сегодняшний день роль нефункционального варианта гена *CYP3A5**3 (аллель G) (rs776746, A>G) наиболее изучена: его наличие ассоциировано со сниженной экспрессией фермента *CYP3A5*, с помощью которого метаболизируется апиксабан; носители генотипа *CYP3A5**3/*3 (*GG*) его не экспрессируют вовсе, а носители генотипа *CYP3A5* *1/*3 (*AG*) - лишь частично [312].

Не смотря на то, что полиморфизм rs776746 по результатам нашего исследования ассоциирован с кровотечением(-ями), мы не обнаружили его взаимосвязи с метаболической активностью *CYP3A* и с $C_{\min,ss} / C_{\min,ss} / D$ апиксабана, поэтому результат, который противоречит фармакогенетическим характеристикам, может являться и случайным. При этом в нашей выборке пациентов отсутствовали носители генотипа *AA*, что не позволило нам в полной мере оценить роль нефункционального варианта гена.

Однако в ранее опубликованном исследовании Д.А. Сычева и соавт. [313] сообщается, что генотип *CYP3A5* *1/*3 (*AG*) был ассоциирован с увеличением протромбинового времени у пациентов, принимающих ривароксабан после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Следовательно, можно предположить, что у носителей генотипа *AG* антикоагулянтный эффект ривароксабана выражен в большей степени, по сравнению с носителями генотипа *GG*. Также в данном исследовании отмечается, что наиболее существенные различия между измерениями протромбинового времени за 1 ч до приема ривароксабана и через 3 ч после приема ривароксабана были выявлены у пациентов с генотипом *AG* по сравнению с

пациентами с генотипом *GG*: у носителей генотипа *AG* прирост протромбинового времени был статистически значимо большим, в отличие от носителей генотипа *GG*. И хотя в цитируемом исследовании авторы не оценивали фармакокинетические параметры ривароксабана, данное наблюдение, возможно, говорит о том, что у пациентов с генотипом *AG* выше максимальная (пиковая) концентрация препарата в плазме крови [313].

Еще одним возможным объяснением полученных нами результатов, противоречащих фармакогенетическим характеристикам, может быть так называемый феномен феноконверсии, который характеризуется превращением генотипически "быстрых" метаболизаторов в фенотипически "медленных" метаболизаторов ЛС.

Известно, что при почечной недостаточности активность СУРЗА у людей снижается [314]. Сообщалось, что некоторые уремические токсины, паратиреоидный гормон и воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 и ФНО- α подавляют активность СУРЗА при почечной недостаточности [315-321]. Эти вещества могут участвовать в феноконверсии СУРЗА у пациентов с ХБП и сниженной функцией почек. Так, например, согласно результатам исследования Y. Suzuki и соавт. [322], у пациентов с хронической почечной недостаточностью изменение активности СУРЗА, необъяснимая генетическими факторами, может быть обусловлено накоплением индоксилсульфата (растворимый, связанный с белками уремический токсин, образующийся в результате метаболизма поступающего с пищей триптофана в индол при участии бактерий).

Мы не обнаружили статистически значимых различий в распределении частоты генотипов по полиморфизму rs35599367 гена *CYP3A4* в подгруппах пациентов с наличием / отсутствием кровотечений. Данный полиморфизм также не влиял на метаболическую активность СУРЗА и $C_{\min,ss}$ и $C_{\min,ss}/D$ апиксабана. Однако, следует отметить, что в нашей выборке почти все пациенты были носителями генотипа *CC* (96,5%) и лишь 3,5% были гетерозиготами, данное распределение делает невозможным оценить влияние изучаемого полиморфизма данного гена на риск геморрагических осложнений. В настоящее время опубликованы результаты единственного исследования, в котором изучалась роль полиморфизма rs35599367 гена *CYP3A4* как фактора, влияющего на концентрацию апиксабана и риск кровотечений [323], в котором подобная взаимосвязь также не была выявлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно анализу историй болезни у пациентов 65 лет и старше с ФП и ХБП, находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы почти во всех случаях имеет место полипрагмазия: одновременный прием ≥ 5 препаратов отмечен в 98,9% случаев при сопутствующей ХБП С3а и в 93,9% случаев при сопутствующей ХБП С3б-С4. При этом в 13,2% и в 14,6% случаев соответственно имело место применение ≥ 10 ЛС одновременно.

При анализе лекарственных назначений на предмет соответствия критериям STOPP / START в 53% и 60% случаев при ФП и ХБП С3а и при ФП и ХБП С3б-4 соответственно среди назначений выявлены потенциально не рекомендованные, но назначенные ЛС (STOPP-критерии), но значительно чаще (в 100% и 96% случаев соответственно) среди назначенных медикаментов отсутствовали ЛС, которые рекомендованы пожилым пациентам (START-критерии).

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 (отсутствие назначения статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни – более 5 лет - в группе с ХБП С3а – у 93% больных, в группе с ХБП С3б–С4 – у 38% пациентов; "отсутствие назначения бета-адреноблокаторов при стабильной стенокардии" - 24 и 26% в группах ХБП С3а и С3б–С4 соответственно); 2) не назначение препаратов, необходимых пожилым пациентам для лечения остеопороза (6,4 и 4,6% в группах ХБП С3а и С3б–С4 соответственно).

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. 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).

Таким образом, больным с ФП и ХБП в возрасте 65 лет и старше часто назначаются потенциально не рекомендованные ЛС, существенно снижающие качество жизни и увеличивающие риск развития НР. Этим пациентам также часто не были назначены потенциально рекомендованные ЛС, необходимые для улучшения прогноза, снижения риска

развития осложнений, уменьшения количества госпитализаций. Выявленные факты диктуют необходимость оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП и ХБП в условиях стационара.

У 30,2–31% обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4, получающих апиксабан, имели место кровотечения. Чаще всего среди кровотечений (в порядке убывания, ретроспективный анализ и проспективное наблюдение соответственно): синяки (25,4% и 19,8% соответственно), носовые кровотечения (17,6% и 9,5% соответственно), кровотечения из мелких ран (9,9% и 6,9% соответственно), кровотечения в ротовой полости (5,6% и 4,3% соответственно), желудочно-кишечные кровотечения (1,4% и 2,6% соответственно), мышечные гематомы (0,7% и 0,9% соответственно).

У обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, среди сопутствующих заболеваний статистически значимо чаще встречалось ожирение, других клинических особенностей в этой подгруппе обследованных нами больных выявлено не было. У больных с наличием кровотечений уровень тревоги (шкала Бека) был статистически значимо выше, а интегративный показатель когнитивных функций (шкала КШОПС) статистически значимо ниже, чем у пациентов без кровотечений. Согласно результатам СМАД у пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений по данным ретроспективного анализа отмечена более высокая вариабельность систолического АД в период бодрствования.

Пациенты с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений имели более высокий уровень нефрина в моче ($p=0,049$) по сравнению с пациентами без кровотечений, тогда как уровни микроальбумина, KIM-1, NGAL в моче, уровень креатинина в крови и СКФ статистически значимо не различались между этими подгруппами.

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

У обследованных пациентов с ФП и ХБП С3-4 с наличием кровотечений, ассоциированных с применением апиксабана, метаболическая активность СУР3А была статистически значимо меньше ($p<0,05$) по сравнению с таковой у пациентов без кровотечений.

Носительство полиморфных вариантов rs2032582, rs1045642 и rs1128503 гена *ABCB1* оказывало статистически значимое влияние на $C_{\min,ss}/D$ апиксабана. Так, носители гомозиготного генотипа *GG* по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа *GT* (полиморфизм

rs2032582) имели статистически значимо ($p=0,037$) более высокий уровень $C_{\min,ss}/D$ апиксабана. Аналогично носители генотипа *CC* полиморфизма rs1128503 гена *ABCB1* по сравнению с носителями генотипа *TC* отмечены более высокие значения $C_{\min,ss}/D$ апиксабана (различия между подгруппами статистически значимы, $p=0,020$). У носителей гомозиготного генотипа *TT* медиана остаточной концентрации апиксабана 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). Влияния носительства полиморфизмов генов *CYP3A5* 6986A>G (rs776746) и *CYP3A4* (rs35599367) на уровень остаточной концентрации апиксабана, скорректированной по дозе, и на метаболическую активность *CYP3A* в обследованной нами когорте больных обнаружено не было.

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 полиморфного варианта 6986A>G (rs776746) гена *CYP3A5*).

Исходя из полученных результатов 1 этапа настоящего исследования, у пациентов с ФП и ХБП, находящихся на стационарном лечении, целесообразно рекомендовать проведение ревизии лекарственных назначений с помощью START / STOPP критериев и шкалы антихолинергической нагрузки. Пациентам с ФП и ХБП С3-4, получающих антикоагулянтную терапию апиксабаном, для выявления подгруппы пациентов с повышенным риском кровотечений и определения тактики ведения может быть рекомендовано определение уровня нефрина в моче.

Рутинное выполнение фармакогенетического тестирования пациентам с ФП и ХБП С3-4 по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном в настоящее время не рекомендовано.

Учитывая высокую встречаемость ХБП у пациентов страдающих ФП, необходимы дальнейшие 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 апиксабана, 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 апиксабана, 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 апиксабана, 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 $C_{\min,ss}/D$ апиксабана. Статистически значимо более высокий уровень $C_{\min,ss}/D$ апиксабана 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 апиксабана 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 апиксабана, 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 ФП и ХБП, находящихся на стационарном лечении, целесообразно проводить ревизию лекарственных назначений на предмет соответствия критериям START / STOPP и шкале антихолинергической нагрузки.

2. У пациентов с ФП и ХБП 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 ФП и ХБП С3-4 по полиморфизмам генов *ABCB1*, *CYP3A4* и *CYP3A5* для прогнозирования безопасности антикоагулянтной терапии апиксабаном в настоящее время не рекомендовано.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- абс. (%) – абсолютное число и проценты
- АВК – антагонист витамина К
- АГ - артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АДФ аденозиндифосфат
- АКТ - антикоагулянтная терапия
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АСК - ацетилсалициловая кислота
- АХН - антихолинергическая нагрузка
- АЦХ – ацетилхолин
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВЧК - внутричерепное кровотечение
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- ДИ - доверительный интервал
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЕОК/ЕОСХ - Европейское общество кардиологов и Европейское общество сосудистых хирургов
- ЖКК - желудочно-кишечное кровотечение
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ЗАНК - заболевания артерий нижних конечностей
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ - инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПП - ингибиторы протонной помпы
- КК - клиренс креатинина
- КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса
- ЛС – лекарственное средство
- МНО - международное нормализованное отношение
- НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
- НР - нежелательные реакции
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПН - острая почечная недостаточность
- ОПП - острое повреждение почек

- ОР - относительный риск
- ОШ - отношение шансов
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- ПОАК - прямые оральные антикоагулянты
- РКИ - рандомизированные контролируемые исследования
- рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации
- САД - систолическое артериальное давление
- СД - сахарный диабет
- СКФ - скорость клубочковой фильтрации
- СМАД - суточное мониторирование артериального давления
- ТПН - терминальная почечная недостаточность
- ТЭО - тромбоэмболические осложнения
- ФНО- α - фактор некроза опухоли-альфа
- ФП - фибрилляция предсердий
- ХБП – хроническая болезнь почек
- цАМФ - циклического аденозинмонофосфата
- ЦНС - центральная нервная система
- С_{max} - максимальная концентрация в плазме
- С_{min,ss} - остаточная равновесная концентрация
- С_{min,ss/D} - остаточная равновесная концентрация скорректированная относительно суточной дозы ЛС
- GDF-15 - growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15)
- 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 и первый и третий квартили
- MoCa - монреальская шкала оценки когнитивных функции
- NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin (ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин)
- NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)
- SD - стандартное отклонение среднего

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, N 8. – P. 837 – 847.
- 2 Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) / E.Z. Soliman, R.J. Prineas, A.S. Go et al. // *Am Heart J*. – 2010. – Vol. 159, N 6. – P. 1102 – 1107.
- 3 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42, N 5. – P. 546 – 547.
- 4 Potpara T.S. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction / T.S. Potpara, C.J. Ferro, G.Y.H. Lip // *Nat Rev Nephrol*. – 2018. – Vol. 14, N 5. – P. 337 – 351.
- 5 Non-Vitamin K Oral Anticoagulant Drugs for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease / T.S. Potpara, V. Jokic, N. Dagres et al. // *Curr Med Chem*. – 2016. – Vol. 23, N 19. – P. 2055 – 2069.
- 6 Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева и др. // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, N 7. – С. 4594.
- 7 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42, N 5. – P. 373 – 498.
- 8 Case Fatality Rates of Recurrent Thromboembolism and Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants for the Initial and Extended Treatment of Venous Thromboembolism: A Systematic Review / A. Gómez-Outes, R. Lecumberri, M.L. Suárez-Gea et al. // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol. 20, N 5. – P. 490 – 500.
- 9 Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. / Y. Arnson, M. Hoshen, A. Berliner-Sendrey et al. // *Cardiology*. – 2020. – Vol. 145, N 3. – P. 178 – 186.
- 10 Biomarkers Associated with Bleeding Risk in the Setting of Atrial Fibrillation. / S. Sideris, S. Archontakis, G. Latsios et al. // *Curr Med Chem*. – 2019. – Vol. 26, N 5. – P. 824 – 836.

- 11 SMART Study Group. Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study / G. Ocak, M.B. Rookmaaker, A. Algra et al. // *J Thromb Haemost.* – 2018. – Vol. 16, N 1. – P. 65 – 73.
- 12 Uwaezuoke, S.N. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. / S.N. Uwaezuoke // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* – 2017. – Vol. 10.– P. 221 – 231.
- 13 Liatakis, I. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiological data, pathogenesis, and therapeutic implications. / I. Liatakis, E. Manta, C. Tsioufis // *Am J Hypertens.* – 2019. – Vol. 32, N 8. – P. 725 – 726.
- 14 Verdecchia, P. Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies. / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Reboldi // *Circ Res.* – 2018. – Vol. 122, N 2. – P. 352 – 368.
- 15 Blood pressure control and risk of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation: results from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial / M.P. Rao, S. Halvorsen, D. Wojdyla et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2015. – Vol. 4, N 12. – e002015.
- 16 Changes of blood pressure patterns and target organ damage in patients with chronic kidney disease: results of the APrODiTe-2 study / R.H. Cha, H. Lee, J.P. Lee et al. // *J Hypertens.* – 2017. – Vol. 35, N 3. – P. 593 – 601.
- 17 Impact of multimorbidity and polypharmacy on the management of patients with atrial fibrillation: insights from the BALKAN-AF survey / M. Koziel, S. Simovic, N. Pavlovic et al. // *Ann Med.* – 2021. – Vol. 53, N 1. – P. 17 – 25.
- 18 ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial / K.P. Alexander, M.A. Brouwer, H. Mulder et al. // *Am Heart J.* – 2019. – Vol. 208.– P. 123 – 131.
- 19 Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use. / M. Proietti, I. Marzona, T. Vannini et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2019. – Vol. 94, N 12. – P. 2427 – 2436.
- 20 Impact of ABCB1, ABCG2, and CYP3A5 polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation / S. Ueshima, D. Hira, R. Fujii et al. // *Pharm. Genom.* – 2017. – Vol. 27, N 9. – P. 329 – 336.
- 21 ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability. / G. Vecchione, O. Paoletti, G. Tiscia et al. // *Thromb. Res.* – 2016. – Vol. 145.– P. 24 – 26.
- 22 A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey / R. Pisters, D. Lane, R. Neiwlaat et al. // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, N 5. – P. 1093 – 1100.

- 23 The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study / Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 2302 – 2311.
- 24 The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke / F. Pistoia, S. Sacco, C. Tiseo et al. // *Cardiol Clin*. – 2016. – Vol. 34, N 2. – P. 255 – 268.
- 25 Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D.A. van der Kuip, A. Hofman et al. // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 949 – 953.
- 26 Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D.M. Lloyd-Jones, T.J. Wang, E.P. Leip et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, N 9. – P. 1042 – 1046.
- 27 Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 129, N 8. – P. 837 – 847.
- 28 Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population / S. Colilla, A. Crow, W. Petkun et al. // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 112, N 8. – P. 1142 – 1147.
- 29 Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B.P. Krijthe, A. Kunst, E.J. Benjamin et al. // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34, N 35. – P. 2746 – 2751.
- 30 Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M.E. Barnes, B.J. Gersh et al. // *Circulation*. – 1980. – Vol. 114, N 2. – P. 119 – 125.
- 31 Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections / H. Stefansdottir, T. Aspelund, V. Gudnason et al. // *Europace*. – 2011. – Vol. 13, N 8. – P. 1110 – 1117.
- 32 Колбин, А.С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А.С. Колбин, А.А. Мосикян, Б.А. Татарский // *Вестник аритмологии*. – 2018. – N 92. – С. 42–48.
- 33 Филатов, А.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А.Г. Филатов, Э.Г. Тарашвили // *Анналы аритмологии*. – 2012. – Т. 9, N 2. – С. 5 – 13.
- 34 Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) 2021г. // *Нефрология*. – 2021. – Т. 25, N 2. – С. 10 – 82.
2021;25(5):10-82.
- 35 Prevalence of Atrial Fibrillation and Its Predictors in Nondialysis Patients with Chronic Kidney Disease / W. Ananthapanyasut, S. Napan, E.H. Rudolph et al. // *Clin. J Am Soc Nephrol*. – 2010. – Vol. 5, N 2. – P. 173 – 181.
- 36 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease. Can. / R.G. Hart, J.W. Eikelboom, K.S. Brimble et al. // *J. Cardiol*. – 2013. – Vol. 29, N 7.– P. S71–S78.

- 37 Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. / H. Watanabe, T. Watanabe, S. Sasaki et al. // *Am Heart J.* – 2009. – Vol. 158, N 4. – P. 629 – 636.
- 38 The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients / J.B. Wetmore, J.D. Mahnken, S.K. Rigler et al. // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81, N 5. – P. 469 – 476.
- 39 Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy / V. Wizemann, L. Tong, S. Satayathum et al. // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77, N 12. – P. 1098 – 1106.
- 40 Chronic Kidney Disease: Global Dimension and Perspectives / V. Jha, G. Garcia, K. Iseki et al. // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, N 9888. – P. 260 – 272.
- 41 Alonso, A. A Rising Tide: The Global Epidemic of Atrial Fibrillation. / A. Alonso, L.G.S. Bengtson // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, N 8. – P. 829 – 830.
- 42 Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease / W. T. Zeng, X. T. Sun, K. Tang et al. // *Stroke.* – 2015. – T. 46, № 1. – C. 157-63.
- 43 Incident atrial fibrillation and the risk of stroke in adults with chronic kidney disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project / J.J. Carrero, M. Trevisan, M.M. Sood et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2018. – Vol. 13, N 9. – P. 1314 – 1320.
- 44 Roberts, P.R. Arrhythmias in chronic kidney disease. / P.R. Roberts, D. Green // *Heart.* – 2011. – Vol. 97, N 9. – P. 766 – 773.
- 45 Go. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease/ N. Bansal, D. Fan, C.Y. Hsu et al. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, N 5. – P. 569 – 574.
- 46 Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making / G. Lip, B. Freedman, R. De Caterina et al. // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117, N 7. – P. 1230 – 1239.
- 47 Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease / J.B. Olesen, G.Y. Lip, A.L. Kamper et al. // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, N 23 – P. 625 – 635.
- 48 Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. / P. Masson, A.C. Webster, M. Hong et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2015. – Vol. 30, N 7 – P. 1162 – 1169.
- 49 Increase in Arterial Stiffness Corresponding with the Stages of Chronic Kidney Disease / M.C. Wang, W.C. Tsai, J.Y. Chen et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45, N 3. – P. 494 – 501.
- 50 Endothelial Dysfunction in Chronic Renal Failure: Roles of Lipoprotein Oxidation and pro-Inflammatory Cytokines. / C.H. Bolton, L.G. Downs, J.G. Victory et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16, N 6. – P. 1189 – 1197.

- 51 Endothelin-1 Potentiates ADP-Induced Platelet Aggregation in Chronic Renal Failure / B. Heintz, P. Schmidt, N. Maurin et al. // *Ren. Fail.* – 1994. – Vol. 16, N 4. – P. 481 – 489.
- 52 Decreased Glomerular Filtration Rate and Markers of Left Atrial Stasis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation / R. Providência, A. Fernandes, L. Paiva et al. // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 124, N 1. – P. 3 – 10.
- 53 Chronic Kidney Disease as a Possible Predictor of Left Atrial Thrombogenic Milieu Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation / S. Kizawa, T. Ito, K. Akamatsu et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 122, N 12. – P. 2062 – 2067.
- 54 Yagishita, A. Relationship between Transesophageal Echocardiographic Features and Glomerular Filtration Rate in Patients with Persistent Atrial Fibrillation / A. Yagishita, Y. Takahashi, A. Takahashi // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7. – P. S387.
- 55 Impact of Dense “Smoke” Detected on Transesophageal Echocardiography on Stroke Risk in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation / Ö. Gedikli, S. Mohanty, C. Trivedi et al. // *Heart Rhythm.* – 2019. – Vol. 16, N 3. – P. 351 – 357.
- 56 Della Rocca, D.G. Some Thoughts on the Continuing Dilemma of Angina Pectoris / D.G. Della Rocca, C.J. Pepine // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 2.1 – P. 1361 – 1364.
- 57 Della Rocca, D.G. Endothelium as a Predictor of Adverse Outcomes: Endothelium as a Predictor of Adverse Outcomes / D.G. Della Rocca, C.J. Pepine // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, N 12. – P. 730 – 732.
- 58 Fibrinogen, Coagulation Factor VII, Tissue Plasminogen Activator, Plasminogen Activator Inhibitor-1, and Lipid as Cardiovascular Risk Factors in Chronic Hemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients / S. Tomura, Y. Nakamura, M. Doi et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 27, N 6. – P. 848 – 854.
- 59 Elevations of Inflammatory and Procoagulant Biomarkers in Elderly Persons with Renal Insufficiency / M.G. Shlipak, F. Fried, C. Crump et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, N 1. – P. 87 – 92.
- 60 Cross-Talk between Inflammation, Coagulation/Fibrinolysis and Vascular Access in Hemodialysis Patients / E. Costa, S. Rocha, P. Rocha-Pereira et al. // *J. Vasc. Access.* – 2008. – Vol. 9, N 4. – P. 248 – 253.
- 61 Association of Kidney Function with Inflammatory and Procoagulant Markers in a Diverse Cohort: A Cross-Sectional Analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / C. Keller, R. Katz, M. Cushman et al. // *BMC Nephrol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 9.
- 62 Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a “real world” atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide

cohort study / A. Banerjee Banerjee A, D.A. Lane, C. Torp-Pedersen et al. // *Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 107, N 3. – P. 584 – 589.

63 Potpara, T.S. Meeting the unmet needs to improve management and outcomes of patients with atrial fibrillation: Fitting global solutions to local settings / T.S. Potpara, N. Mujovic, G.Y. Lip // *Pol Arch Intern Med.* – 2019. – Vol. 129, N 9. – P. 574 – 576.

64 Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial / S.H. Hohnloser, Z. Hijazi, L. Thomas et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 22. – P. 2821 – 2830.

65 Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial / E.A. Bohula, R.P. Giugliano, C.T. Ruff et al. // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134, N 1. – P. 24 – 36.

66 Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) trial analysis. / Z. Hijazi, S.H. Hohnloser, J. Oldgren et al. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, N 9. – P. 961 – 970.

67 On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. / C.B. Fordyce, A.S. Hellkamp, Y. Lokhnygina et al. // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134, N 1. – P. 37 – 47.

68 Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383, N 9921. – P. 955 – 962.

69 Dilemmas in the Management of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease / H. Reinecke, E. Brand, R. Mesters et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, N 4. – P. 705 – 711.

70 Eliquis: Summary of Product Characteristics [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.

71 Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects / C. Frost, J. Wang, S. Nepal et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 75, N 2. – P. 476 – 487.

72 Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects / C. Frost, S. Nepal, J. Wang et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 76, N 5. – P. 776 – 786.

73 Direct oral anticoagulants: Current indications and unmet needs in the treatment of venous thromboembolism / L. Bertolotti, E. Ollier, C. Duvillard et al. // *Pharmacol. Res.* – 2017. – Vol. 118, – P. 33 – 42.

- 74 Regional gastrointestinal absorption of apixaban in healthy subjects / W. Byon, S. Nepal, A.E. Schuster et al. // *J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 58, N 7. – P. 965 – 971.
- 75 Harder, S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: Considerations for the treatment of venous thromboembolism / S. Harder // *Thromb. J.* – 2014. – Vol. 12. – P. 22.
- 76 Walenga, J.M. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants / J.M. Walenga, C. Adiguzel, C. Adigüzel // *Int. J. Clin. Pr.* – 2010. – Vol. 64, N 7. – P. 956 – 967.
- 77 Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans / N. Raghavan, C.E. Frost, Z. Yu et al. // *Drug Metab Dispos.* – 2009. – Vol. 37, N 1. – P. 74 – 81.
- 78 Kanuri, S.H. Pharmacogenomics of novel direct oral anticoagulants: Newly identified genes and genetic variants. / S.H. Kanuri, R.P. Kreutz // *J. Pers. Med.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 7.
- 79 Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa / B. Vakkalagadda, C. Frost, W. Byon et al. // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2016. – Vol. 16, N 2. – P. 119 – 127.
- 80 Apixaban, a direct factor Xa inhibitor: single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of an intravenous formulation [abstract 148] / C. Frost, Z. Yu, S. Nepal et al. // *J Clin Pharmacol.* – 2008. – Vol.48. – P. 1132.
- 81 Evaluation of the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban in healthy Japanese and Caucasian subjects / C. Frost, A. Shenker, S. Jhee et al. // *Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 10. – P. 153 – 163.
- 82 Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple doses of apixaban in healthy Japanese male subjects / N. Yamahira, C. Frost, H. Fukase et al. // *Int J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 52, N 7. – P. 564 – 573.
- 83 Single- and multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in healthy Chinese subjects / Y. Cui, Y. Song, J. Wang et al. // *Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 177 – 184.
- 84 Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A dangerous combination. / G. Ocak, M. Khairoun, O. Khairoun et al. // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, N 4. – e0266046.
- 85 Estimated glomerular filtration rate is associated with major bleeding complications but not thromboembolic events, in anticoagulated patients taking warfarin/ M. Wieloch, K.M. Jönsson, A. Själander et al. // *Thromb Res.* – 2013. – Vol. 131, N 6. – P. 481 – 486.
- 86 Kaw, D. Platelet Dysfunction and End-Stage Renal Disease / D. Kaw, D. Malhotra // *Semin. Dial.* – 2006. – Vol. 19, N 4. – P. 317 – 322.
- 87 Boccardo, P. Platelet Dysfunction in Renal Failure / P. Boccardo, G. Remuzzi, M. Galbusera. // *Semin Thromb Hemost.* – 2004. – Vol. 30, N 5. – P. 579 – 589.

- 88 Mannucci, P.M. Hemostatic Defects in Liver and Renal Dysfunction / P.M. Mannucci, A. Tripodi // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2012. – Vol. 2012, N 1. – P. 168 – 173.
- 89 Pradaxa: Summary of Product Characteristics [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf
- 90 Lixiana: Summary of Product Characteristics [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf
- 91 Xarelto: Summary of Product Characteristics [Электронный ресурс] – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf
- 92 The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) / P.A. Reilly, T. Lehr, S. Haertter et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, N 4. – P. 321 – 328.
- 93 Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, N 9984. – P. 2288 – 2295.
- 94 The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / J. Steffel, P. Verhamme, T.S. Potpara et al. // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, N 16. – P. 1330 – 1393.
- 95 Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: A network meta-analysis / G. Chang, Q. Xie, L. Ma et al. // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, N 4. – P. 791 – 801.
- 96 Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin / K. Senoo, M. Proietti, D.A. Lane et al. // *Am J Med.* – 2016. – Vol. 129, N 6. – P. 600 – 607.
- 97 Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) / B.F. Gage, Y. Yan, P.E. Milligan et al. // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 151, N 3. – P. 713 – 719.
- 98 Comparison of bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial / M. Proietti, Z. Hijazi, U. Andersson et al. // *J Intern Med.* – 2018. – Vol. 283, N 3. – P. 282 – 292.
- 99 A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study / M.C. Fang, S. Go, Y. Chang et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 4. – P. 395 – 401.

- 100 The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation / E.C. O'Brien, D.N. Simon, L.E. Thomas et al. // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, N 46. – P. 3258 – 3264.
- 101 Khan, A.A. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications / A.A. Khan, G.Y. Lip // *Cardiovasc Res.* – 2019. – Vol. 115, N 1. – P. 31 – 45.
- 102 Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation / Z. Hijazi, C.B. Granger, S.H. Hohnloser et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, N 18. – P. e017155.
- 103 Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. / D.F. Márquez, G. Ruiz-Hurtado, J. Segura et al. // *F1000Res.* – 2019. – Vol. 8. – F1000.
- 104 Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician / J.A. Vassalotti, R. Centor, B.J. Turner et al. // *Am J Med.* – 2016. – Vol. 129, N 2. – P. 153 – 162. e7.
- 105 The Risk of Major Hemorrhage with CKD / A.O. Molnar, S.E. Bota, A.X. Garg et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol. 27, N 9. – P. 2825 – 2832.
- 106 Nephrin—A biomarker of early glomerular injury / Y. Kandasamy, R. Smith, E.R. Lumbers et al. // *Biomark. Res.* – 2014. – Vol. 2. – P. 21.
- 107 Urine markers of podocyte dysfunction: A review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases / G. Akankwasa, L. Jianhua, C. Guixue et al. // *Biomark Med.* – 2018. – Vol. 12, N 8. – P. 927 – 935.
- 108 Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome / M. Kestila, U. Lenkkeri, M. Mannikko et al. // *Mol. Cell.* – 1998. – Vol. 1, N 4. – P. 575 – 582.
- 109 Camici, M. Urinary biomarkers of podocyte injury. / M. Camici // *Biomark Med.* – 2008. – Vol. 2, N 6. – P. 613 – 616.
- 110 Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria / I. Kostovska, K. Toseska-Trajkovska, S. Topuzovska et al. // *J. Med. Biochem.* – 2020. – Vol. 39, N 1. – P. 83 – 90.
- 111 Surya, M. Utility of Urinary Nephrin in Patients with and Without Diabetic Nephropathy and Its Correlation with Albuminuria / M. Surya, M. Rajappa, M. Vadivelan // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, N 12. – P. e20102.
- 112 A Study of Association of Urinary Nephrin with Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy / K. Kondapi, L. Kumar, S. Moorthy et al. // *Indian J. Nephrol.* – 2021. – Vol. 31, N 2. – P. 142 – 148.
- 113 Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross sectional study. / B. Jim, M. Ghanta, A. Qipo et al. // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 5. – P. e36041.

- 114 Molecular basis of the functional podocin–nephrin complex: Mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains / T.B. Huber, M. Simons, B. Hartleben et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2003. – Vol. 12, N 24. – P. 3397 – 3405.
- 115 Podocin inactivation in mature kidneys causes focal segmental glomerulosclerosis and nephrotic syndrome / G. Mollet, J. Ratelade, O. Boyer et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol.20, N 10. – P. 2181 – 2189.
- 116 Urinary podocin level as a predictor of diabetic kidney disease / A. El-Shaarawy, M. Abdelmoneim Behairy, S.A. Bawady et al. // *J. Nephropathol.* – 2019. – Vol. 8, N 3. – P. e26.
- 117 Assessment of Urinary Podocin Level as an Early Indicator in Diabetic Nephropathy / H.S.A. Rahman, K. Hadhoud, H.G. Bakr et al. // *Zagazig Univ. Med. J.* – 2019. – Vol. 25.– P. 682 – 688.
- 118 Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy / T. Nakamura, C. Ushiyama, S. Suzuki et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1379 – 1383.
- 119 Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin as a marker of tubular damage in type 2 diabetic patients with and without albuminuria / A.AL-Refai et al. // *Open J Nephrol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 37-46.
- 120 Kidney Injury Marker 1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Chronic Kidney Disease / E. Castillo-Rodriguez, R. Fernandez-Prado, C. Martin-Cleary et al. // *Nephron.* – 2017. – Vol. 136. – P. 263 – 267.
- 121 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage / D. Bolignano, V. Donato, G. Coppolino et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52.– P. 595 – 605.
- 122 Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome / J. Rysz, A. Gluba-Brzózka, B. Franczyk et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1702.
- 123 Devarajan, P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease 1. *Scand / P. Devarajan // J. Clin. Lab. Investig.* – 2008. – Vol. 68 (Suppl. S241) – P. 89 – 94.
- 124 Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in older patients with chronic kidney disease / L. Guo, B. Zhu, H. Yuan et al. // *Aging Med.* – 2020. – Vol. 3. – P. 32 – 39.
- 125 Urinary NGAL and RBP Are Biomarkers of Normoalbuminuric Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes Mellitus / A. Li, B. Yi, Y. Liu et al. // *J. Immunol. Res.* – 2019. – 5063089.
- 126 The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: A systematic review and Bayesian meta-analysis / J. Geng, Y. Qiu, Z. Qin et al. // *J. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 19. – P. 105.
- 127 Bonventre, J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A urinary biomarker and much more / J.V. Bonventre // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 3265 – 3268.
- 128 Understanding kidney injury molecule 1: A novel immune factor in kidney pathophysiology / J. Song, J. Yu, G.W. Prayogo et al. // *Am. J. Transl. Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1219 – 1229.

- 129 Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury / W.K. Han, V. Bailly, R. Abichandani et al. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62. – P. 237 – 244.
- 130 Wang, R. Association between Renal Podocalyxin Expression and Renal Dysfunction in Patients with Diabetic Nephropathy: A Single-Center, Retrospective Case-Control Study / R. Wang, C. Yao, F. Liu // *Biomed. Res. Int.* – 2020. – 7350781.
- 131 L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin. Chim* / Y. Xu, Y. Xie, X. Shao et al. // *Acta.* – 2015. – Vol. 445. – P. 85 – 90.
- 132 Kamijo-Ikemori, A. L-type fatty acid binding protein (L-FABP) and kidney disease / A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, K. Kimura // *Rinsho Byori.* – 2014. – Vol. 62 – P. 163 – 170.
- 133 NGAL, L-FABP, and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction / L. Holzschleiter, C. Beck, S. Rutz et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 52. – P. 537 – 546.
- 134 A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales et al. // *J Chronic Dis.* – 1987. – Vol. 40, N 5. – P. 373–383.
- 135 Сычев, Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / под общ. ред. Д. А. Сычева; науч. ред. В. А. Отделенов. — СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. — 224 с., ил.
- 136 XANTUS Investigators*. Impact of Modifiable Bleeding Risk Factors on Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Rivaroxaban / P. Kirchhof, S. Haas, P. Amarenco et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, N 5. – e009530.
- 137 Relationship of Hypertension and Systolic Blood Pressure With the Risk of Stroke or Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: The Fushimi AF Registry / M. Ishii, H. Ogawa, T. Unoki et al. // *Am J Hypertens.* – 2017. – Vol. 30, N 11. – P. 1073 – 1082.
- 138 Edoxaban versus warfarin stratified by average blood pressure in 19 679 patients with atrial fibrillation and a history of hypertension in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial / S. Park, B.A. Bergmark, M. Shi et al. // *Hypertension.* – 2019. – Vol. 74, N 3. – P. 597 – 605.
- 139 Weert HCPMV. Risk of stroke and bleeding in relation to hypertension in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised controlled trials / R.E. Harskamp, W.A.M. Lucassen, R.D. Lopes et al. // *Acta Cardiol.* – 2022. – Vol. 77, N 3. – P. 191 – 195.
- 140 Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial / B. Dahlof, S. Sever, N.R. Poulter et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, N – 9489. P. 895—906.

- 141 Devereux, R.B. Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension / R.B. Devereux, T.G. Pickering // *J. Hypertens Suppl.* – 1991. – Vol. 9, N 8. – P. 71 – 75.
- 142 Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. J.E. Liu, M.J. Roman, R. Pini et al. // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 131, N 8. – P. 564 – 572.
- 143 Клинических рекомендациях Минздрава РФ по АГ (2020 г.) / Российское кардиологическое общество. – 2020.
- 144 ABCB1 SNP rs4148738 modulation of apixaban interindividual variability / C. Dimatteo, G. D'Andrea, G. Vecchione et al. // *Thromb. Res.* – 2016. – Vol. 145. – P. 24 – 26.
- 145 Influence of ABCB1 and CYP3A5 gene polymorphisms on pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and acute stroke / A.V. Kryukov, D.A. Sychev, D.A. Andreev et al. // *Pharmgenomics Pers. Med.* – 2018. – Vol. 11. – P. 43 – 49.
- 146 Unexpected excessive apixaban exposure: Case report of a patient with polymorphisms of multiple apixaban elimination pathways / A. Huppertz, C. Grond, C. Dumschat et al. // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 53
- 147 Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care / M. Gulilat, D. Keller, B. Linton et al. // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 49. – P. 294 – 303.
- 148 Psychosocial and cognitive multimorbidity and health-related quality of life and symptom burden in older adults with atrial fibrillation: The systematic assessment of geriatric elements in atrial fibrillation (SAGE-AF) cohort study / B.A. Bamgbade, S.R. Sanghai, D.D. McManus et al. // *Arch Gerontol Geriatr.* – 2020. – Vol. 90. – 104117.
- 149 Burden of Psychosocial and Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation / J.A. Bostrom, J.S. Saczynski, A. Hajduk et al. // *Crit Pathw Cardiol.* – 2017. – Vol. 16, N 2. – P. 71 – 75.
- 150 Oqab, Z. What is the Impact of Frailty on Prescription of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Oqab, P. Pournazari, R.S. Sheldon et al. // *Journal of atrial fibrillation.* – 2018. – Vol. 10, N 6. – P. 1870.
- 151 Frailty Status Affects the Decision for Long-Term Anticoagulation Therapy in Elderly Patients with Atrial Fibrillation / P.E. Papakonstantinou, N.I. Asimakopoulou, J.A. Papadakis et al. // *Drugs & aging.* – 2018. – Vol. 35, N 10. – P. 897 – 905.
- 152 Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry / A.K. Kakkar, I. Mueller, J.P. Bassand et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 5. – e63479.

- 153 Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis / V.L. Baczek, W.T. Chen, J. Kluger et al. // BMC family practice. – 2012. – Vol. 13, N 1. – P. 5
- 154 ORBIT AF Investigators. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation / M. Madhavan, D.N. Holmes, J.P. Piccini et al. // Am Heart J. – 2019. – Vol. 211. – P. 77 – 89.
- 155 The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. / M.C. Lefebvre, M. St-Onge, M. Glazer-Cavanagh et al. // The Canadian journal of cardiology. – 2016. – Vol. 32, N 2. – P. 169 – 176.
- 156 The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation / V. Perera, B.V. Bajorek, S. Matthews et al. // Age and ageing. – 2009. – Vol. 38, N 2. – P. 156 – 162.
- 157 Frailty, Cognitive Impairment, and Anticoagulation Among Older Adults with Nonvalvular Atrial Fibrillation / T. Mailhot, D.D. McManus, M.E. Waring et al. // J Am Geriatr Soc. – 2020. – Vol. 68, N 12. – P. 2778 – 2786.
- 158 Safety and Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in People With Atrial Fibrillation and Dementia / L. Fanning, W.C.Y. Lau, P. Mongkhon et al. // J Am Med Dir Assoc. – 2020. – Vol. 21, N 8. – P. 1058 – 1064.
- 159 Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE) Investigators. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation / G.C. Flaker, J. Pogue, S. Yusuf et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 277 – 283.
- 160 Anxiety, Depression, and Adverse Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Starting Warfarin: Cardiovascular Research Network WAVE Study/ C. Baumgartner, D. Fan, M.C. Fang et al. // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, N 8. – e007814.
- 161 Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. – 2018. – N 12. – С. 143 – 228.
- 162 The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian et al. // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.
- 163 Folstein, M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12, N 3. – P. 189 – 198.

- 164 Reitan, R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage / R. Reitan // *Perceptual and Motor Skills*. – 1958. – Vol. 8. – P. 271–276.
- 165 Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, Norms, and Commentary / E. Strauss. – 3d edition. - Oxford: Oxford University Press, 2006. – 1240 p.
- 166 The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease / J.C. Morris, A. Heyman, R.C. Mohs et al. // *Neurology*. – 1989. – Vol. 39, – P. 1159–1165.
- 167 MacLeod, C.M. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review / C.M. MacLeod // *Psychological Bulletin*. – 1991. – Vol. 109, N 2. – P. 163–203.
- 168 Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56-62.
- 169 An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties / A.T. Beck, N. Epstein, G. Brown et al. // *J Consult Clin Psychol*. – 1988. – Vol. 56, N 6. – P. 893 – 897.
- 170 SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F.M. Carvalho // *SAGE Open Med*. – 2016. – Vol. 4 - 2050312116671725.
- 171 Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-издание. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018. - С.272
- 172 Salahudeen, M.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review / M.S. Salahudeen, S.B. Duffull, P.S..Nishtala // *BMC Geriatr*. – 2015. – Vol. 15. – P. 31.
- 173 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter*. – 2013. – Т. 3. – С. 1–150.
- 174 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 и др. // *Эффективная фармакотерапия*. – 2022. – Т. 18, N 40 – С. 8–15.
- 175 Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, N 18 – P. 2370 – 2375.
- 176 Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett, S.W. Mercer, M. Norbury et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, N 9836 – P. 37 – 43.

- 177 Prevalence/incidence of atrial fibrillation based on integrated medical/pharmacy claims, and association with co-morbidity profiles/multi-morbidity in a large US adult cohort / G.Y.H. Lip, G. Tran, A. Genaidy et al. // *Int J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 75, N 5 – e14042.
- 178 Polypharmacy and the efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation / J.P. Piccini, A.S. Hellkamp, J.B. Washam et al. // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, N 4 – P. 352 – 360.
- 179 On behalf of the chi ori. impact of multimorbidity and polypharmacy on clinical outcomes of elderly Chinese patients with atrial fibrillation. / A. Kotalczyk, Y. Guo, Y. Wang et al. // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, N 5 – P. 1370.
- 180 Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing / I.A. Scott, S.N. Hilmer, E. Reeve et al. // *JAMA Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, N 5 – P. 827 – 834.
- 181 Trends in polypharmacy and potentially inappropriate medication (PIM) in older and middle-aged people treated for diabetes / M.P. Oktor, S.D. Alfian, H.J. Bos et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 87, N 7 – P. 2807 – 2817.
- 182 Prevalence of potentially inappropriate medications based on the STOPP frail criteria in frail older patients with limited life expectancy: a cross-sectional study / H.W. Chae, Y. Kim, Y. Suh et al. // *BMC Geriatr.* – 2022. – Vol. 22, N 1 – P. 367.
- 183 Old age, high risk medication, polypharmacy: a 'trilogy' of risks in older patients with atrial fibrillation / Y. Wang, S. Singh, B. Bajorek et al. // *Pharm Pract (Granada).* – 2016. – Vol. 14, N 2 – P. 706.
- 184 LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Электронный ресурс] // Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases - 2012–. PMID: 31643176.
- 185 Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder / P. Abrams, K.E. Andersson, J.J. Buccafusco et al. // *Br J Pharmacol.* – 2006. – Vol. 148, N 5 – P. 565 – 578.
- 186 Gosens, R. The mode of action of anticholinergics in asthma / R. Gosens, N. Gross // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52, N 4 – 1701247.
- 187 Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults / M.L. Chew, B.H. Mulsant, B.G. Pollock et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2008. – Vol. 56, N 7 – P. 1333 – 1341.
- 188 Gerretsen, P. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety / P. Gerretsen, B.G. Pollock // *Expert Opin Drug Saf.* – 2011. – Vol. 10, N 5 – P. 751 – 765.
- 189 Malfertheiner, P. Peptic ulcer disease / P. Malfertheiner, F.K. Chan, K.E. McColl // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374, N 9699 – P. 1449 – 1461.

- 190 Laine, L. Management of patients with ulcer bleeding. / L. Laine, D.M. Jensen // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, N 3 – P. 345 – 360.
- 191 Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А.Е. Каратеев, Л. Насонов, В.Т. Ивашкин и др. // *Научно-практическая ревматология.* – 2018. – Т. 56 – С. 1–29.
- 192 Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020/ Российское кардиологическое общество. // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25, N 11 – С. 4076.
- 193 Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – N 8 – С. 164–221.
- 194) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / The Scandinavian Simvastatin Survival Study group // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, N 8934 – P. 1383 – 1389.
- 195 The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels / M.S. Frank, A.P. Marc, A.M. Lemuel et al. // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 335, N 14 – P. 1001 – 1009.
- 196 Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease / J.C. La Rosa, S.M. Grundy, D.D. Waters et al. // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352, N 14 – P. 1425 – 1435.
- 197 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360, N 9326 – P. 7 – 22.
- 198 Midlands Research Consortium of General Practice. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population [ISRCTN89345269] / J.W. Mant, S.H. Richards, F.D. Hobbs et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2003. – Vol. 3 – P. 9.
- 199 Comparative clinical outcomes between direct oral anticoagulants and warfarin among elderly patients with non-valvular atrial fibrillation in the CMS medicare population. / A. Medicare Amin, A. Keshishian, O. Dina et al. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2019. – Vol. 48, N 2 – P. 240 – 249.
- 200) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 38 – P. 2893 – 2962.
- 201 Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation / M. Talajic, P. Khairy, S. Levesque et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, N 17 – P. 1796 – 1802.

- 202 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, N 7329 – P. 71 – 86.
- 203 Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke / R.L. Sacco, C. Diener, S. Yusuf et al. // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359, N 12 – P. 1238 – 1251.
- 204) Prichard, B.N. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in angina pectoris / B.N. Prichard // *Drugs*. – 1974. – Vol. 7, N 1 – P. 55 – 84.
- 205 Comparison of the immediate effects of five beta-adrenoreceptor-blocking drugs with different ancillary properties in angina pectoris / U. Thadani, C. Davidson, W. Singleton et al. // *N Engl J Med*. – 1979. – Vol. 300, N 14 – P. 750 – 755.
- 206 Comparison of five beta-adrenoreceptor antagonists with different ancillary properties during sustained twice daily therapy in angina pectoris / U. Thadani, C. Davidson, W. Singleton et al. // *Am J Med*. – 1980. – Vol. 68, N 2 – P. 243 – 250.
- 207 Comparison of adrenergic beta-receptor antagonists in angina pectoris / U. Thadani, B. Sharma, M.K. Meeran et al. // *Br Med J*. – 1973. – Vol. 1, N 5846 – P. 138 – 142.
- 208 Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко, Е. Белая, Л.Я. Рожинская и др. // *Проблемы Эндокринологии*. – 2017. – Т. 63, N 6 – С. 392–426.
- 209 Kanis, J.A. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. Sheffield (UK): University of Sheffield (UK), Who Collaborating Centre; 2007. [Электронный ресурс] / J.A. Kanis, on behalf of the who scientific group. – Режим доступа:<https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>.
- 210 Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века / И.И. Дедов, А. Мельниченко, Ж.Е. Белая и др. // *Проблемы Эндокринологии*. – 2011. – Т. 57, N 1 – С. 35–45.
- 211 Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Ж.Е. Белая, К.Ю. Белова, Е.В. Бирюкова и др. // *Остеопороз и остеопатии*. – 2021. – Т. 24, N 2 – С. 4–47.
- 212 Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients / L. Han, J. McCusker, M. Cole et al. // *Arch. Intern. Med*. – 2001. – Vol. 161, N 8 – P. 1099 – 1105.
- 213 Impact of high-risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer's disease: a national population cohort study / D. Gnjidic, N. Hilmer, S. Hartikainen et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 1 – P. e83224.

- 214 Impact of multiple low-level anticholinergic medications on anticholinergic load of community-dwelling elderly with and without dementia / K.E. Mate, P. Kerr, D. Pond et al. // *Drugs Aging*. – 2015. – Vol. 32, N 2 – P. 159 – 167
- 215 Effects of anticholinergic drugs on verbal episodic memory function in the elderly a retrospective, cross-sectional study / M.P. Fortin, I. Rouch, V. Dauphinot et al. // *Drugs Aging*. – 2011. – Vol. 28, N 3 – P. 195 – 204.
- 216 Medication profiles of patients with cognitive impairment and high anticholinergic burden. *Drugs Aging* / A.R. Green, M. Reifler, C.M. Boyd et al. // *Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study*. – 2018. – Vol. 35, N 3 – P. 223 – 232.
- 217 Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22, N 8 – P. 983 – 988.
- 218 Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease / H. Reinecke, M. Nabauer, A. Gerth et al. // *Kidney International*. – 2015. – Vol. 87, N 1 – P. 200 – 209.
- 219 Hart, R.G. Which patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease should receive anticoagulation-and with which anticoagulant? / A.J. Ingram, J.W. Eikelboom // *Can J Cardiol*. – 2017. – Vol. 33, N 2 – P. 211 – 213.
- 220 Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / U. Baber, V.J. Howard, J.L. Halperin et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – Vol. 4, N 1 – P. 26 – 32.
- 221 Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et al. // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 351, N 13 – P. 1296 – 1305.
- 222 How to measure comorbidity: a critical review of available methods / V. De Groot, H. Beckerman, G.J. Lankhorst et al. // *J Clin Epidemiol*. – 2003. – Vol. 56, N 3 – P. 221 – 229.
- 223 The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study / S.D.S. Fraser, J. Roderick, C.R. May et al. // *BMC Nephrol*. – 2015. – Vol. 16, N – P. 193.
- 224 Relationship between body mass index and renal function deterioration among the Taiwanese chronic kidney disease population / T.J. Chang, C.M. Zheng, M.Y. Wu et al. // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8, N 1 – P. 6908.
- 225 Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study / M. Kurella, G.M. Chertow, L.F. Fried et al. // *J Am Soc Nephrol*. – 2005. – Vol. 16, N 7 – P. 2127 – 2133.
- 226 Cognitive impairment in chronic kidney disease / M. Kurella, G.M. Chertow, J. Luan et al. // *J Am Geriatr Soc*. – 2004. – Vol. 52, N 11 – P. 1863 – 1869.

- 227 Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study / K. Yaffe, L. Ackerson, M. Kurella Tamura et al. // *J Am Geriatr Soc.* – 2010. – Vol. 58, N 2 – P. 338 – 345.
- 228 Cognitive impairment in chronic kidney disease / P. Madan, O.P. Kalra, S. Agarwal et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – Vol. 22, N 2 – P. 440 – 444.
- 229 Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning / M.F. Elias, P.K. Elias, S.L. Seliger et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24, N 8 – P. 2446 – 2452.
- 230 Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia / J.B. Post, A.B. Jegede, K. Morin et al. // *Nephron Clin Pract.* – 2010. – Vol. 116, N 3. – P. c247 – c255.
- 231 Review of studies on health related quality of life in patients with advanced chronic kidney disease in Spain / A. Rebollo-Rubio, J.M. Morales-Asencio, M.E. Pons-Raventos et al. // *Nefrologia.* – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 92 – 109.
- 232 Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time / S.K. Mujais, K. Story, J. Brouillette et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, N 8. – P. 1293 – 1301.
- 233 Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials / H.J.L. Heerspink, T. Greene, H. Tighiouart et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, N 2. – P. 128 – 139.
- 234 GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials / L.A. Inker, H.J.L. Heerspink, H. Tighiouart et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 30, N 9. – P. 1735 – 1745.
- 235 Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts / B.C. Astor, K. Matsushita, R.T. Gansevoort et al. // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, N 12. – P. 1331 – 1340.
- 236 Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis / C.S. Fox, K. Matsushita, M. Woodward et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380, N 9854. – P. 1662 – 1673.
- 237 Association of Albuminuria and Regression of Chronic Kidney Disease in Adults With Newly Diagnosed Moderate to Severe Chronic Kidney Disease / M. Pasternak, P. Liu, R. Quinn et al. // *JAMA Netw Open.* – 2022. – Vol. 5, N 8. – P. e2225821.
- 238 Martin, C.E. Nephrin Signaling in the Podocyte: An Updated View of Signal Regulation at the Slit Diaphragm and Beyond. C.E. Martin, N. Jones // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 302.
- 239 PACSIN2 accelerates nephrin trafficking and is up-regulated in diabetic kidney disease / V. Dumont, T.A. Tolvanen, S. Kuusela et al. // *FASEB J.* – 2017. – Vol. 31, N 9. – P. 3978 – 3990.

- 240 Research progress in signaling pathway in Diabetic Nephropathy / W.J. Ni, L.Q. Tang, W. Wei et al. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 221 – 233.
- 241 Molecular analysis of NPHS2 and ACTN4 genes in a series of 33 Italian patients affected by adult-onset nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis / F. Aucella, P. De Bonis, G. Gatta et al. // *Nephron Clin Pract.* – 2005. – Vol. 99, N 2. – P. c31 – c36.
- 242 Expression of nephrin in acquired human glomerular disease / W. Huh, D.J. Kim, M.K. Kim et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17, N 3. – P. 478 – 484.
- 243 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery / J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365, N 9466. – P. 1231 – 1238.
- 244 NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children / R. Hirsch, C. Dent, H. Pfriem et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2007. – Vol. 22, N 12. – P. 2089 – 2095.
- 245 Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography / W. Ling, N. Zhaohui, H. Ben et al. // *Nephron Clin Pract.* – 2008. – Vol. 108, N 3. – P. c176 – c181.
- 246 Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock / D.S. Wheeler, P. Devarajan, Q. Ma et al. // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36, N 4. – P. 1297 – 1303.
- 247 Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation / C.R. Parikh, A. Jani, J. Mishra et al. // *Am J Transplant.* – 2007. – Vol. 6, N 7. – P. 1639 – 1645.
- 248 Mori, K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage / K. Mori, K. Nakao // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, N 10. – P. 967 – 970.
- 249 Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients / D. Bolignano, G. Coppolino, S. Campo et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23, N 1. – P. 414 – 416.
- 250 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino et al. // *Kidney Blood Press Res.* – 2008. – Vol. 31, N 4. – P. 255 – 258.
- 251 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino et al. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, N 2. – P. 337 – 344.
- 252 Rennert, P.D. Novel roles for TIM-1 in immunity and infection / P.D. Rennert // *Immunol Lett.* – 2011. – Vol. 141, N 1. – P. 28 – 35.

- 253 Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury / T. Ichimura, J.V. Bonventre, V. Bailly et al. // *J Biol Chem.* – 1998. – Vol. 273, N 7 – P.4135–4142.
- 254 Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells / T. Chimura, E.J. Asseldonk, B.D. Humphreys et al. // *J Clin Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 5 – P.1657–1668.
- 255 Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease / E.W. Kuehn, K.M. Park, S. Somlo et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002. – Vol. 283, N 6 – P.F1326–F1336.
- 256 Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity / J. Pérez-Rojas, J.A. Blanco, C. Cruz et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 292, N 1 – P.F131–F139.
- 257 Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy / M.M. Van Timmeren, S.J. Bakker, V.S. Vaidya et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2006. – Vol. 291, N 2 – P.F456–F464.
- 258 Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal kidney injury molecule (Kim-1) over time / A.B. Kramer, M.M. Van Timmeren, T.A. Schuuris et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N 5 – P.F1136–F1145.
- 259 Kidney injury molecule-1 in renal disease / F. Waanders, M.M. Van Timmeren, C.A. Stegeman et al. // *J Pathol.* – 2010. – Vol. 220, N 1 – P.7 – 16.
- 260 Tubular expression of KIM-1 does not predict delayed function after transplantation / B. Schröppel, B. Krüger, L. Walsh et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2010. – Vol. 21, N 3 – P.536 – 542.
- 261 Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial / F. Waanders, V.S. Vaidya, H. Van Goor et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53, N 1 – P.16 – 25.
- 262 High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients / M.M. Van Timmeren, V.S. Vaidya, R.M. Van Ree et al. // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 84, N 12 – P.1625 – 1630.
- 263 Structural equation modeling highlights the potential of Kim-1 as a biomarker for chronic kidney disease / L. Gardiner, A. Akintola, G. Chen et al. // *Am J Nephrol.* – 2012. – Vol. 35, N 2 – P.152 – 163.
- 264 Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies / S.S. Waikar, V. Sabbisetti, J. Ärnlöv et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2016. – Vol. 31, N 9 – P.1460 – 1470.
- 265 Biological variation of plasma and urinary markers of acute kidney injury in patients with CKD / J.L. Carter, C.T. Parker, P.E. Stevens et al. // *Clin Chem.* – 2016. – Vol. 62, N 6 – P.876 – 883.

- 266 Dosing challenges with direct oral anticoagulants in the elderly: a retrospective analysis / J.P. Fava, K.M. Starr, D. Ratz et al. // *Ther Adv Drug Saf.* – 2018. – Vol. 9, N 8 – P.405 – 414.
- 267 Inappropriate Dosing of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation / A. Sugrue, D. Sanborn, M. Amin et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 144 – P.52 – 59.
- 268 Impact of the Genotype and Phenotype of CYP3A and P-gp on the Apixaban and Rivaroxaban Exposure in a Real-World Setting / C. Lenoir, J. Terrier, Y. Gloor et al. // *Journal of Personalized Medicine.* – 2022. – Vol. 12, N 4 – P.526.
- 269 Rivaroxaban or Apixaban in Fragile Patients with Acute Venous Thromboembolism / J. Trujillo-Santos, P. Beroiz, F. Moustafa et al. // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 193 – P.160 – 165.
- 270 Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C.B. Granger, J.H. Alexander, J.J. McMurray et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 365, N 11 – P.981 – 992.
- 271 Apixaban in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, J. Eikelboom, C. Joyner et al. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364, N 9 – P.806 – 817.
- 272 Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation / W.A. Ray, C.P. Chung, C.M. Stein et al. // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326, N 23 – P.2395 – 2404.
- 273 Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, N 9 – P.799 – 808.
- 274 Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism / G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 268, N 8 – P.699 – 708.
- 275 Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight / S.H. Hohnloser, M. Fudim, J.H. Alexander et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 139, N 20 – P.2292 – 2300.
- 276 Evaluation of Apixaban safety and effectiveness in morbidly obese patients with atrial fibrillation: a retrospective cohort study / K. Al Sulaiman, H.A. Badreldin, G.B. Korayem et al. // *Thrombosis J.* – 2022. – Vol. 20, N 1 – P.25.
- 277 Efficacy and safety of direct oral anticoagulant in morbidly obese patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis / S. Thangjui, J. Kewcharoen, R. Yodsuwan et al. // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2022. – Vol. 8, N 4 – P.325 – 335.
- 278 Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? / F.B. Ortega, X. Sui, C.J. Lavie et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2016. – Vol. 91, N 4 – P.443 – 455.
- 279 Body mass index predicts major bleeding risks in patients on warfarin / A.A. Ogunsua, S. Touray, J.K. Lui et al. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2015. – Vol. 40, N 4 – P.494 – 498.

- 280 Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review / S. Aldrugh, M. Sardana, N. Henninger et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 28, N 8 – P.958 – 965.
- 281) Atrial fibrillation and incidence of dementia A systematic review and meta-analysis / C.S. Kwok, Y.K. Loke, R. Hale et al. // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76, N 10 – P.914 – 922.
- 282 Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis / P. Santangeli, L. Di Biase, R. Bai et al. // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, N 11 – P.1761 – 1768.
- 283 Cognitive impairment associated withatrial fibrillationa meta-analysis / S. Kalantarian, T.A. Stern, M. Mansour et al. // *Annals of internal medicine.* – 2013. – Vol. 158, N 5 Part 1 – P.338 – 346.
- 284 Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. TheVeterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators / M.D. Ezekowitz, K.E. James, S.M. Nazarian et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92 – P.2178 – 2182.
- 285 Epidemiologic featuresof asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation / W.M. Feinberg, J.F. Seeger, R.F. Carmody et al. // *Arch Intern Med.* – 1990. – Vol. 150 – P.2340 – 2344.
- 286 Relationship of Anticoagulant Therapy With Cognitive Impairment Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review / W. Cheng, W. Liu, B. Li et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2018. – Vol. 71, N 6 – P.380 – 387.
- 287 Dementia in subjects with atrialfibrillation: haemostatic functionand the role of anticoagulation / M. Barber, R. Campbell Tait, J. Scott et al. // *J Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 2 – P.1873 – 1878.
- 288 The effect of anxiety and depression on symptoms attributed to atrial fibrillation / T. S. Thompson, D. J. Barksdale, S. F. Sears et al. // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2014. – Vol. 37, N 4 – P.439 – 446.
- 289 McCabe, P.J. Psychological distress in patients diagnosed with atrial fibrillation: the state of the science / P.J. McCabe // *J Cardiovasc Nurs.* – 2010. – Vol. 25, N 1 – P.40 – 51.
- 290 Everson-Rose, S.A. Psychosocial factors and cardiovascular diseases / S.A. Everson-Rose, T.T. Lewis // *Annu Rev Public Health.* – 2005. – Vol. 26, N 1 – 469Y500.
- 291 Emotions, morbidity and mortality: new perspectives frompsychoneuroimmunology / J.K. Kiecolt-Glaser, L. McGuire, T.F. Robles et al. // *Annu Rev Psychol.* – 2002. – Vol. 53, – 83Y107.
- 292) Issac, T.T. Role of inflammationin initiation and perpetuation of atrial fibrillation / T.T. Issac, H. Dokainish, N.M. Lakkis // *J AmColl Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, N 21 – 2021Y2028.
- 293 Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management ofPatients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association andthe Heart Rhythm Society // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, N 7 – e257Ye354.

- 294 Barnett, M.P. Cardiovascular risk factors: it's time to focus on variability! / M.P. Barnett, S. Bangalore // *J Lipid Atheroscler.* – 2020. – Vol. 9 – P.255 – 267.
- 295 Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / S.L. Stevens, S. Wood, C. Koshiaris et al. // *BMJ.* – 2004. – Vol. 354– P. I4098.
- 296 Long-Term Blood Pressure Variability and Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events After Intracerebral Hemorrhage / J.P. Castello, K.C. Teo, J.R. Abramson et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11, N 6 – e024158.
- 297 Pantoni, L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes / L. Pantoni // *Cerebrovasc Dis.* – 2002. – Vol. 13, Suppl 2 – P.7 – 10.
- 298 Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke / A.H. Cho, S.B. Lee, S.J. Han et al. // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73, N 20 – P.1645 – 1648.
- 299 Bellomo, R. Defining acute renal failure: physiological principles / R. Bellomo, J.A. Kellum, C. Ronco et al. // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30, N 1 – P.33 – 37.
- 300 Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function / C. Perlemoine, M.C. Beauvieux, V. Rigalleau et al. // *Metabolism.* – 2003. – Vol. 52, N 10 – P.1258 – 1264.
- 301 The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study / Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, N 10035 – P.2302 – 2311.
- 302 Determination of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a prognostic biomarker of acute spontaneous intracerebral hemorrhage / S. Chen, X.C. Chen, X.H. Lou et al. // *Clin Chim Acta.* – 2019. – Vol. 492– P. 72 – 77.
- 303 Apixaban-calibrated anti-FXa activity in relation to outcome events and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation: Results from the AVERROES trial. / V.C. Bhagirath, J.W. Eikelboom, J. Hirsh et al. // *TH Open.* – 2017. – Vol. 1, N 2 – P. e139 – e145.
- 304 Clinical evaluation of laboratory methods to monitor apixaban treatment in patients with atrial fibrillation / M. Skeppholm, F. Al-Aieshy, M. Berndtsson et al. // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 136, N 1 – P. 148 – 153.
- 305 Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics / S. Testa, A. Tripodi, C. Legnani et al. // *Thromb Res.* – 2016. – Vol. 137– P. 178 – 183.
- 306 Suwa, M. Rivaroxaban or apixaban for non-valvular atrial fibrillation—Efficacy and safety of off-label under-dosing according to plasma concentration / M. Suwa, I. Morii, M. Kino // *Circulation Journal.* – 2019. – Vol. 83– P. 991 – 999.

- 307 Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban / M. Chang, Z. Yu, A. Shenker et al. // *J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 56– P. 637 – 645.
- 308 Improving the Solubility and Bioavailability of Apixaban via Apixaban–Oxalic Acid Cocrystal / Y. Chen, L. Li, J. Yao et al. // *Crystal Growth & Design.* – 2016. – Vol. 16– P. 2923 – 2930.
- 309 Interindividual Variability of Apixaban Plasma Concentrations: Influence of Clinical and Genetic Factors in a Real-Life Cohort of Atrial Fibrillation Patients / A.N. Roşian, Ş.H. Roşian, B. Kiss et al. // *Genes (Basel).* – 2020. – Vol. 11, N 4. – P. 438
- 310 Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis / Q. Xie, Q. Xiang, G. Mu et al. // *Curr Pharm Des.* – 2018. – Vol. 24, N 30. – P. 3558 – 3565.
- 311 Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users / J. Lähteenmäki, A.L. Vuorinen, J. Pajula et al. // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110, N 3. – P. 768 – 776.
- 312 Werk, A.N. Functional gene variants of CYP3A4 / A.N. Werk, I. Cascorbi // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 96, N 3. – P. 340 – 348.
- 313 Оценка влияния полиморфизмов генов ABCB1 и CYP3A5 на степень изменения протромбинового времени под влиянием ривароксабана у пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей / Д.А. Сычев, Р.М. Миннигулов, К.А. Рыжикова и др. // *Вестник РГМУ.* – 2018. –N 5. – С. 119–124.
- 314 Effect of CKD and dialysis modality on exposure to drugs cleared by nonrenal mechanisms / B.K. Thomson, T.D. Nolin, T.J. Velenosi et al. // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 56, N 4. – P. 574 – 582.
- 315 Down-regulation of hepatic cytochrome p450 in chronic renal failure: role of uremic mediators / C. Guévin, J. Michaud, J. Naud et al. // *Br J Pharmacol.* – 2002. – Vol. 137, N 7. – P. 1039 – 1046.
- 316) Effect of hemodialysis on hepatic cytochrome P450 functional expression / J. Michaud, T.D. Nolin, J. Naud et al. // *J Pharmacol Sci.* – 2008. – Vol. 108, N 2. – P. 157 – 163.
- 317 Effects of indoxyl sulfate on the in vitro hepatic metabolism of various compounds using human liver microsomes and hepatocytes / K. Hanada, R. Ogawa, K. Son et al. // *Nephron Physiol.*– 2006. – Vol. 103, N 4. – P. 179 – 186.
- 318 Role of parathyroid hormone in the downregulation of liver cytochrome P450 in chronic renal failure / J. Michaud, J. Naud, J. Chouinard et al. // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, N 11. – P. 3041 – 3048.
- 319 Differential effects of cytokines on the inducible expression of CYP1A1, CYP1A2, and CYP3A4 in human hepatocytes in primary culture / J. Muntané-Relat, J.C. Ourlin, J. Domergue et al. // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22, N 4 Pt 1. – P. 1143 – 1153.

- 320 Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture / L.J. Dickmann, S.K. Patel, D.A. Rock et al. // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2011. – Vol. 39, N 8. – P. 1415 – 1422.
- 321 Effects of cytokines on CYP3A4 expression and reversal of the effects by anti-cytokine agents in the three-dimensionally cultured human hepatoma cell line FLC-4 / H. Mimura, K. Kobayashi, L. Xu et al. // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2015. – Vol. 30, N 1. – P. 105 – 110.
- 322 Factors involved in phenocopy of CYP3A using 4 β -hydroxycholesterol in stable kidney transplant recipients / Y. Suzuki, N. Muraya, T. Fujioka et al. // *Pharmacol Rep*. – 2019. – Vol. 71, N 2. – P. 276 – 281.
- 323 Genetic determinants of apixaban plasma levels and their relationship to bleeding and thromboembolic events / S. Attelind, P. Hallberg, M. Wadelius et al. // *Front Genet*. – 2022. – Vol. 13. – 982955

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Шкала CHA2DS2-VASc

Фактор риска	Код	Баллы
Застойная сердечная недостаточность – клиника СН или объективное снижение ФВ ЛЖ (Congestive Heart Failure)	C	+1
Артериальная гипертензия – как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов (Hypertension)	H	+1
Возраст 75 лет или старше (Age)	A	+2
Сахарный диабет – гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или терапия пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином (Diabetes Mellitus)	D	+1
Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе (Stroke/TIA/Thromboembolism)	S	+2
Сосудистое заболевание – перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте (Vascular Disease)	V	+1
Возраст 65–74 года (Age)	A	+1
Женский пол (Sex category)	S	+1

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Шкала HAS-BLED

Факторы риска	Код	Баллы
Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт.ст.)	H	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация или уровень сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или уровень билирубина плазмы > 2 ВГН в сочетании с повышенными АсТ/АлТ/ЩФ > 3 ВГН) (по 1 баллу)	A	1 или 2
Инсульт в анамнезе	S	1
Кровотечение/предрасположенность к кровотечениям в анамнезе (в т. ч. анемия)	B	1
Лабильное МНО (<60% времени в ТД)	L	1
Возраст > 65 лет	E	1
Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (НПВС, антиагреганты), или алкоголя (по 1 баллу)	D	1 или 2

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Опросник по кровотечениям**Конденсированная анкета по кровотечению MCMDM-1:**

Жалобы на кровотечение или синяк - Да/Нет

Кровотечения или синяки в анамнезе - Да/Нет

Когда-нибудь диагностировали нарушение свертываемости крови? - Да/Нет

Диагноз: _____

Семейный анамнез кровотечения (по крайней мере, у одного члена семьи) - Да/Нет

Если да, то какой был диагноз? _____

Родословная:

Принимаете ли вы в настоящее время оральные контрацептивы? - Да/Нет

Если да, то укажите название _____

Вы беременны? _____ Срок _____

Укажите любые травы и /или ЛС, которые вы принимали за последние 30 дней:

Название, дозировка, курс, частота приема, продолжительность приема:

Носовые кровотечения- Да/Нет

Количество эпизодов в год:

- <1
- 6–12
- 1–5
- 12

Средняя Продолжительность эпизода

- <1 мин
- 1–10 мин
- 10 мин

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Прижигание\уплотнение
- Антифибринолитики
- Десмопрессин
- Переливание крови

Синяки - Да/Нет

Локализация - Открытые \ Не выявленные участки

Размер:

- <1 см
- 1–5 см
- 5 см

Минимальная травма или ее отсутствие - Да/Нет

Медицинское вмешательство- Да/Нет

Если да, укажите _____

Кровотечение из мелких ран- Да/Нет

Количество в год:

- <1
- 1–5
- 6 или больше

Средняя продолжительность:

- <5 мин
- > 5 мин

Медицинское вмешательство- Да/Нет

- Только консультация
- Хирургический гемостаз
- Переливание крови/Десмопрессин

Кровотечение из полости рта - Да/Нет

- Прорезывание зубов
- Спонтанное кровотечение десен
- Укусы губ и языка

Медицинское вмешательство - Да/Нет

- Только консультация
- Хирургический гемостаз / Антифибринолитик
- Переливание крови /Десмопрессин

Удаление зуба- Да/Нет

- Нет кровотечений как минимум за 2 удаления
- Отсутствие удалений, или кровотечение отсутствовало за 1 удаление

Медицинское вмешательство- Да/Нет

- Только консультация
- Перешивание или упаковка
- Переливание крови /Десмопрессин

Желудочно-кишечное кровотечение- Да/Нет

- Язва, портальная гипертензия, геморрой
- Спонтанное
- Хирургия / Переливание крови/Десмопрессин/Антифибринолитик

Операция- Да/Нет

- Отсутствие кровотечения как минимум за 2 операции
- Отсутствие операций, или кровотечение отсутствовало за 1 операцию

Послеоперационное медицинское вмешательство- Да/Нет

- Только консультация

- Хирургический гемостаз / Антифибринолитик
- Переливание крови /Десмопрессин/ Замена

Меноррагия- Да/Нет

Продолжительность менструации в среднем _____ дней

Продолжительность обильных менструаций _____ дней

Как часто вы меняете прокладки / тампоны:

в самые активные дни _____ в час

в среднем в день _____

Какие женские товары вы используете? (например, прокладка для трусов, тампон со сверхвысокой впитывающей способностью и т.д.) _____

Медицинское вмешательство- Да/Нет

- Только консультация
- Таблетки / антифибринолитики
- Расширение и кюретаж
- Терапия препаратами железа
- Переливание крови /Десмопрессин
- Гистерэктомия

Послеродовое кровотечение _____ - Да/Нет

- Отсутствие кровотечения как минимум в 2 родах
- Отсутствие родов или кровотечений за 1 роды

Медицинское вмешательство- Да/Нет

- Только консультация
- Выскабливание / Терапия железом / Антифибринолитики
- Переливание крови /Десмопрессин/ Замена
- Гистерэктомия

Мышечные гематомы- Да/Нет

- Посттравма, без терапии
- Самопроизвольно, без терапии
- Самопроизвольные или посттравма, требующие десмопрессин или заместительной терапии.
- Спонтанный или травматический, требующий хирургического вмешательства или переливания

Гемартроз- Да/Нет

- Посттравма, без терапии

- Самопроизвольно, без терапии
- Самопроизвольные или посттравма, требующие десмопрессин или заместительной терапии
- Спонтанный или травматический, требующий хирургического вмешательства или переливание

Кровотечение центральной нервной системы- Да/Нет

- Подболочечное кровоизлияние (субарахноидальное, эпидуральное, субдуральное), любое вмешательство
- Внутримозговое/паренхиматозное кровоизлияние, любое вмешательство

Другие: _____

Медицинское вмешательство- Да/Нет

- Только консультация
- Хирургический гемостаз / Антифибринолитик
- Переливание крови /Десмопрессин

Советы по подсчету баллов по опроснику о кровотечении

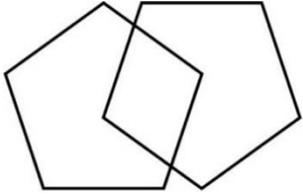
При заполнении вопросника формулировка каждого симптома должна быть следующей: «Были ли у Вас когда-либо проблемы с кровотечением из носа/синяками/кровотечением из незначительных ран...?». Балл за консультацию сообщается, если пациент когда-либо разговаривал с медицинским работником (врачом, медсестрой, стоматологом) о конкретном симптоме. Максимальное количество баллов для любого симптома равно 4 (за исключением желудочно-кишечного тракта, равного 3, и синяка, равного 2). Оценка для каждого симптома НЕ является кумулятивной, если имеется множество событий, например: три кровотечения из носа, все из которых требуют прижигания, оцениваются только в 3 балла для этой категории, а не в 9 (3X3). Оцените наихудший случай для каждого симптома, то есть: если большинство носовых кровотечений длятся всего 5 минут, но одно из них требует прижигания, это оценивается в 3 балла для этой категории. Оценка -1 в применимых категориях только в том случае, если у пациентки было 2 или более проблем (например, 2 удаления зубов, 2 операции, 2 вагинальных родов) без кровотечений во всех из них. Если у пациента было всего 3 операции, 2 без кровотечений, но 1 потребовалось переливание крови, оценка будет равна 4. Если есть объяснение симптома (например, миомы как причина меноррагии), баллы не начисляются.

Ключ подсчета баллов

Баллы	-1	0	1	2	3	4
Симптом						
Носовое кровотечение	—	Нет или (менее 5)	> 5 или более 10'	Только консультация	Прижигание\уплотнение .Антифибринолитики	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Синяки	—	Нет или (<1 см)	> 1 см и без травм	Только консультация	—	—
Кровотечение из мелких ран	—	Нет или (менее 5)	5 или более 5'	Только консультация	Хирургический гемостаз	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Ротовая полость	—	Нет	хотя бы одно	Только консультация	Хирургический гемостаз / Антифибринолитик	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Желудочно-кишечное кровотечение	—	Нет	Связано с язвой, портальной гипертензией, геморроем, ангиодисплазией	Спонтанное	Хирургический гемостаз, переливание крови, заместительная терапия, десмопрессин, антифибринолитик	—
Удаление зуба	Нет кровотечения как минимум за 2 удаления	Не было или кровотечения или отсутствуют за 1 экстракцию	Сообщено, без консультации	Только консультация	Перешивание	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Операция	Отсутствие кровотечения как минимум за 2 операции	Ни одной операции или кровотечения не было за 1 операцию	Сообщено, без консультации	Только консультация	Хирургический гемостаз или антифибринолитик	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин
Меноррагия	—	Нет	Только консультация	Антифибринолитики, применение таблеток	Растяжение и кюретаж, терапия препаратами, абляция	Переливание крови или заместительная терапия, десмопрессин или гистерэктомия
Послеродовое кровотечение	Отсутствие кровотечения как минимум в 2 родах	Ни одной операции или кровотечения не было за 1 операцию	Только консультация	Дилатация и кюретаж, терапия препаратами железа, антифибринолитики	Переливание крови или заместительная терапия или десмопрессин	Гистерэктомия
Мышечные гематомы	—	Никогда	Посттравма, без терапии	Самопроизвольно, без терапии	Спонтанный или травматический, требующий десмопрессина или заместительной терапии	Самопроизвольные или травматические, требующие хирургического вмешательства или переливания крови
Гемартроз	—	Никогда	Посттравма, без терапии	Самопроизвольно, без терапии	Спонтанный или травматический, требующий десмопрессина или заместительной терапии	Самопроизвольные или травматические, требующие хирургического вмешательства или переливания крови
Кровотечение центральной нервной системы	—	Никогда	—	—	Субдуральное, любое вмешательство	Внутричерепное, любое вмешательство

Краткая шкала оценки психического статуса (КОШПС)

Пункт	Вопрос	Балл	Оценка
А. Ориентация			
1	Какой сейчас год?	1	
2	Какое сейчас время года?	1	
3	Какая сегодня дата?	1	
4	Какой сегодня день недели?	1	
5	Какой сейчас месяц?	1	
6	Скажите, где Вы сейчас находитесь? (Например, как называется эта клиника/больница?)	1	
7	В какой стране Вы находитесь?	1	
8	В каком городе Вы находитесь?	1	
9	Назовите, пожалуйста, адрес того места, где мы сейчас находимся	1	
10	На каком этаже Вы находитесь?	1	
В. Немедленная память (запоминание)			
11	<p>Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать. АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА</p> <p>Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета. Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток.) Запишите число попыток: _____</p>	3	
С. Внимание и счет			
12	<p>Последовательно вычитайте из 100 число 7. (93 – 86 – 79 – 72 – 65). (Оценка: Один балл дается за каждое правильное вычитание числа 7, подсчитайте количество правильных вычитаний (0 – 5))</p>	5	
Д. Воспроизведение слов			
13	Автобус _____	1	
14	Дверь _____	1	

15	Роза _____	1	
Е. Речь			
16	(Покажите наручные часы) Как это называется?	1	
17	Покажите карандаш) Как это называется?	1	
18	Повторите за мной фразу: « Никаких если, и или но ». Только одна попытка	1	
19	Прочитайте слова, которые написаны на этом листе, и сделайте то, что написано. На бумаге написано « Закройте глаза ». Засчитывается правильный ответ, если пациент закрывает глаза	1	
20	Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на колени. Сначала прочитайте инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию. (Засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания.)	3	
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение	1	
22	Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник.	1	
			
Итоговая оценка		30	

Интерпретация результатов: итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24–27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0–10 баллов – тяжелая деменция.

**Теста построения маршрута (тест последовательных соединений) - часть А, часть В
(Trial Making Test, part A, B)**

Назначение: оценка: внимания, скорости мыслительных процессов, зрительно-моторной координации, управляющих функций.

Содержание: состоит из двух частей (А и В). В части задания "А" пациенту дается указание соединить линией 25 чисел по порядку. В части "В" чередуются цифры и буквы в порядке возрастания, которые пациент должен соединять последовательно. Фиксируется время выполнения задания в двух тестовых сессиях.

Интерпретация результатов: максимальное время - 300 секунд, после чего выполнение задания прекращается. Более длительное выполнение задания относительно возрастных и образовательных норм в части А указывает на преимущественно нейродинамический характер нарушений. Затруднения в части В (большая длительность выполнения, ошибки) свидетельствуют о нарушениях управляющих функций

Тест вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации) - Category fluency (animals)

Тест позволяет оценить темп нервно-психических процессов и семантическую память.

1. Литеральные ассоциации. Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты назвать максимальное количество слов, начинающихся на заранее определенную врачом букву (например, "С", "Л"). При этом имена собственные, однокоренные слова не засчитываются.

2. Категориальные ассоциации. Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты называть слова, относящиеся к одной заранее определенной врачом категории (например, "животные", "растения", "товары" и т.п.).

Интерпретация результатов: подсчитывается общее количество правильно названных слов в каждой категории за 1 минуту. В норме здоровые лица способны назвать более 12 фонетически опосредуемых ассоциаций и более 15 семантически опосредуемых ассоциаций. Если соотношение является обратным, то это свидетельствует о нарушении семантической памяти, что чаще всего наблюдается при болезни Альцгеймера.

В качестве итоговой оценки по данному тесту предлагается учитывать максимальное количество названных слов.

Тест запоминания 10 слов - Word-List Recall.

№ по-пытки	Число	Хлор	Камень	Гриб	Зонт	Море	Шмель	Лампа	Рысь	«Лишнее» СЛОВО
1										
2										
3										
4										
5										
6										
Через час										

Инструкция для взрослых:

1. Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я закончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке.

2. Сейчас я снова прочту вам те же слова, и вы опять должны повторить их – и те, которые вы уже назвали, и те, которые в первый раз пропустили. Порядок слов не важен.

Далее опыт повторяется без инструкций. Перед следующими 3–5 прочтениями экспериментатор просто говорит: «Еще раз». После 5-6-кратного повторения слов экспериментатор говорит испытуемому: «Через час вы эти же слова назовете мне еще раз».

Интерпретация результатов. По полученному протоколу составляется график – «кривая запоминания».

Тест словесно-цветовой интерференции, теста Струпа (Stroop color-word conflict)

Тест предназначен для диагностики когнитивного стиля гибкость/ригидность когнитивного контроля.

Этот когнитивный стиль характеризует степень субъективной трудности в смене способов переработки информации в ситуации когнитивного конфликта. Ригидный контроль свидетельствует о трудностях в переходе от вербальных функций к сенсорноперцептивным в силу низкой степени их автоматизации, тогда как гибкий — об относительной легкости такого перехода в силу высокой степени их автоматизации.

Процедура проведения: испытуемому последовательно предъявляются три карты:

- На первой — сто слов, обозначающих названия четырех основных цветов (инструкция: как можно быстрее прочитать слова).
- На второй — сто разноцветных звездочек тех же основных четырех цветов (инструкция: как можно быстрее назвать цвет звездочек).
- На третьей — сто названий цветов, не соответствующих цвету чернил, которыми написано данное слово. Например, слово «красный» написано желтыми чернилами, слово «синий» — зелеными и т. д. (инструкция: как можно быстрее назвать цвет, которым написано каждое слово).

Инструкция: испытуемому состояла в том, чтобы он называл вслух цвета шрифта или читал слова на карте построчно слева направо по возможности быстро и без ошибок. В случае возникновения ошибки испытуемый исправлял ее самостоятельно, если замечал, или после указания экспериментатора.

Обработка и интерпретация: показатель ригидности/гибкости контроля: разница во времени выполнения третьей (цветные слова) и второй (цвет) карт в виде $T_3 - T_2$. Чем больше эта разница, тем больше выражен эффект интерференции и, соответственно, более выражена ригидность (узость, жесткость) познавательного контроля.

Как можно видеть, интерференция в данном случае является результатом конфликта словесно-речевых (вербальных) и сенсорно-перцептивных функций: испытуемый должен игнорировать (подавлять) значение слова и назвать цвет, который он видит. Низкая интерференция говорит о способности тормозить более сильные по своей природе вербальные функции ради восприятия цвета, высокая — о том, что испытуемый с трудом освобождается от влияния значения слова при его несоответствии наглядному впечатлению.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS)

1) Пониженное настроение (переживания печали, безнадежности, беспомощности, малоценности)

4 - больной при общении вербальным и невербальным образом спонтанно выражает только эти чувства

3 - больной выражает свои аффективные переживания невербальным образом (мимикой, голосом, готовностью к плачу и т.д.)

2 - спонтанно сообщает о своих переживаниях вербальным образом (рассказывает о них)

1 - сообщает о своих переживаниях только при расспросе

0 - отсутствует

Оценка _____

2) Чувство вины

4 - слышит голоса обвиняющего или унижающего содержания, испытывает угрожающие зрительные галлюцинации

3 - свое болезненное состояние расценивает как наказание, имеют место бредовые идеи преследования

2 - идеи вины и наказания за ошибки и грехоподобные поступки в прошлом

1 - идеи самоуничтожения, самоупреки, испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей 0 – отсутствует

Оценка _____

3) Суицидальные тенденции

4 - суицидальная попытка (любая серьезная суицидальная попытка оценивается в 4 балла)

3 - суицидальные мысли или жесты

2 - высказывает мысли о своей смерти или любые другие идеи о нежелании жить

1 - высказывает мысли о бессмысленности, малоценности жизни

0 – отсутствует

Оценка _____

4) Трудности при засыпании

2 - ежедневные жалобы на трудности при засыпании

1 - периодические жалобы на трудности при засыпании

0 – отсутствуют

Оценка _____

5) Бессонница

2 - не спит в течение ночи (любое вставание с постели ночью, за исключением посещения туалета, оценивается в 2 балла)

1 - жалуется на возбуждение и беспокойство в течение ночи

0 – отсутствует

Оценка _____

6) Ранние пробуждения

2 - при пробуждении заснуть повторно не удается

1 - просыпается рано, но снова засыпает

0 – отсутствуют

Оценка _____

7) Работа и деятельность

4 - неработоспособен по причине настоящего заболевания

3 - существенное понижение активности и продуктивности

2 - потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям

1 - мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности

0 - трудностей не испытывает

Оценка _____

8) Заторможенность (замедленность мышления и речи, трудности при концентрации внимания, снижение двигательной активности)

4 - неработоспособен по причине настоящего заболевания

3 - существенное понижение активности и продуктивности

2 - потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям

1 - мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности

0 - трудностей не испытывает

Оценка _____

9) Возбуждение

2 - заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы

1-двигательное беспокойство, "игра руками, волосами"

0 – отсутствует

Оценка _____

10) Тревога психическая

4 - спонтанно излагает свои тревожные опасения

3 - признаки особого беспокойства обнаруживаются в мимике и речи

2 - беспокоится по незначительным поводам

1 - мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности

0 – отсутствует

Оценка _____

11) Тревога соматическая (физиологические признаки)

3 - очень тяжелая, вплоть до функциональной недостаточности

2 - тяжелая

1 - средняя

0 – отсутствует

Оценка _____

12) Желудочно-кишечные соматические нарушения

2 - испытывает трудности в еде без помощи персонала, нуждается в назначении слабительных и других лекарственных средств, способствующих нормальному пищеварению

1 - жалуется на отсутствие аппетита, но ест самостоятельно без принуждения, испытывает ощущение тяжести в желудке

0 – отсутствуют

Оценка _____

13) Общесоматические симптомы

2 - отчетливая выраженность какого-либо соматического симптома оценивается в 2 балла

1 - ощущение тяжести и усталости в конечностях, спине, голове, боли в спине, голове, мышечные боли

0 – отсутствуют

Оценка _____

14) Расстройства сексуальной сферы

2 - отчетливая выраженность снижения полового влечения

1 - легкая степень снижения полового влечения

0 – отсутствуют

Оценка _____

15) Ипохондрические расстройства

4 - бредовые ипохондрические идеи

3 - частые жалобы, призывы о помощи

2 - особая озабоченность своим здоровьем

1 - повышенный интерес к собственному телу

0 – отсутствуют

Оценка _____

16) Потеря веса (по пунктам А и Б)

А. Оценка производится по анамнестическим данным

2 - потеря веса составила 3 или более кг

1 - потеря веса составила от 1 до 2,5 кг

0 - потери веса не наблюдалось

Оценка _____

Б. Оценка производится еженедельно по показаниям взвешиваний

1 - потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю

0 - потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю

Оценка _____

17) Отношение к своему заболеванию

2 - больным себя не считает

1 - признает, что болен, но связывает причины заболевания с пищей, климатом, перегрузками на работе, вирусной инфекцией и т.д.

0 - считает себя больным депрессией

Оценка _____

18) Суточные колебания состояния (по пунктам А и Б)

А. Отметить, когда наблюдаются ухудшение состояния

2 - вечером

1 - утром

0 - состояние не меняется

Оценка _____

Б. Если колебания имеются, уточнить их выраженность

2 - выраженные

1 - слабые

0 - состояние не меняется

Оценка _____

19) Деперсонализация и дереализация

4 - полностью охватывают сознание больного

3 - сильно выражены

2 - умеренно выражены

1 - повышенный интерес к собственному телу

0 – отсутствуют

Оценка _____

20) Бредовые расстройства

3 - бредовые идеи отношения и преследования

2 - идеи отношения

1 - повышенная подозрительность

0 – отсутствуют

Оценка _____

21) Обсессивно-компульсивные расстройства

2 - сильно выражены

1 - слабо выражены

0 – отсутствуют

Оценка _____

Итоговая оценка _____ баллов

Интерпритация:

0–7 баллов– норма ·

8–13 баллов – лёгкое депрессивное расстройство ·

14-18 баллов – депрессивное расстройство средней степени тяжести ·

19–22 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени ·

23 и более баллов – депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory, BAI)

	Совсем не беспокоит (0)	Слегка Не слишком меня беспокоит (1)	Умеренно Это было неприятно, но я мог это переносить (2)	Очень сильно Я с трудом мог это выносить (3)
1. Ощущение онемения или покалывания в теле				
2. Ощущение жара				
3. Дрожь в ногах				
4. Неспособность расслабиться				
5. Страх, что произойдёт самое плохое				
6. Головокружение или ощущение легкости в голове				
7. Ускоренное сердцебиение				
8. Неустойчивость				
9. Ощущение ужаса				
10. Нервозность				
11. Дрожь в руках				
12. Ощущение удушья				
13. Шаткость походки				
14. Страх утраты контроля				
15. Затрудненность дыхания				
16. Страх смерти				
17. Испуг				
18. Желудочно-кишечные расстройства				
19. Обмороки				
20. Прилив крови к лицу				
21. Усиленное потоотделение (не связанное с жарой)				

ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Анкета качества жизни (SF-36)

SF-36. Анкета оценки качества жизни

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, пометая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное.....1
 Очень хорошее.....2
 Хорошее.....3
 Посредственное.....4
 Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад.....1
 Несколько лучше, чем год назад.....2
 Примерно так же, как год назад.....3
 Несколько хуже, чем год назад.....4
 Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполнили свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совершенно не мешало.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1
 Очень слабою.....2
 Слабую.....3
 Умеренную.....4
 Сильную.....5
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время.....1
 Большую часть времени.....2
 Иногда.....3
 Редко.....4
 Ни разу.....5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson index)

При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла, и т.д.).

Сопутствующее заболевание	Балл
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	1
Сердечная недостаточность	2
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	2
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	2
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	2
Бронхиальная астма	2
Хронические неспецифические заболевания легких	2
Коллагенозы	3
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	3
Сердечная недостаточность	6

ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Сравнительная характеристика SF-36 анкеты качества жизни

Сравнительная характеристика результатов анкетирования по анкете качества жизни SF-36 у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1ФП + ХБП С3а n = 50	Группа 2ФП + ХБП С3б n = 50	Группа 3ФП + ХБП С4n = 42	P1-2	P1-3	P2-3
Физический компонент здоровья, баллы	35,4 [25,6;43,2]	26,5 [23,02;37,8]	32,4 [26,4;39,8]	0,040*	0,500	0,066
Психологический компонент здоровья, баллы	44,9 [36,2;53,8]	49,5 [40,7;56,1]	45,9 [39;51,3]	0,303	0,572	0,096
Физическое функционирование, баллы	35 [5;55]	5 [0;41,3]	17,5 [0;50]	0,019*	0,137	0,217
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы	100 [0;100]	100 [0;100]	100 [0;100]	0,689	0,382	0,213
Интенсивность боли, баллы	41 [31,8;70]	41 [22;51,3]	41 [32;70,3]	0,170	0,933	0,221
Общее состояние здоровья, баллы	45 [40;52]	45[40,52]	45 [40,45]	0,418	0,264	0,735
Жизненная активность, баллы	47,5 [33,7;55]	40[35;50]	40 [23,8;50]	0,314	0,032	0,191
Социальное функционирование, баллы	56,3 [50;87,5]	62,5 [46,9;90,6]	62,5 [50;75]	0,874	0,777	0,873
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы	100 [0;100]	100 [0;100]	100 [0;100]	0,840	0,949	0,899
Психическое здоровье, баллы	58 [48;68]	60 [52;76]	52 [48;65]	0,166	0,567	0,060

*Примечания: «P1-2» - различия между первой и второй группами; «P1-3» - различия между первой и третьей группами; «P2-3» - различия между второй и третьей группами; * - различия между группами статистически значимы.*

Сравнительная характеристика SF-36 анкеты качества жизни статуса у обследованных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек С3 и С4 стадий в зависимости от результатов анкеты по кровотечениям (ретроспективный анализ; Me [Q1; Q3])

Параметр	≥1 баллов n =44	0 баллов n =97	P
Физический компонент здоровья	31,4 [25;42,6]	31,6 [24,9;40,4]	0,601
Психологический компонент здоровья	45,4 [37,5;52,5]	49,0 [39,8;54,3]	0,167
Физическое функционирование	22,5 [1,3;48,8]	15 [0;50]	0,445
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	100 [0;100]	100 [0;100]	0,648
Интенсивность боли	41 [22;63,5]	41 [31,8;62,5]	0,389
Общее состояние здоровья	45 [40;50]	45 [40;50]	0,827

Жизненная активность	45 [31,3;50]	45 [30;50]	0,727
Социальное функционирование	62,5 [50;75]	62,5 [50;87,5]	0,669
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100 [0;100]	100 [0;100]	0,299
Психическое здоровье	54 [48;67]	60 [48;72]	0,206

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

Сравнительная характеристика SF-36 анкеты качества жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения (Me [Q1; Q3])

Параметр	С кровотечением(-ями) за период наблюдений (n = 35)	Без кровотечений за период наблюдений (n = 81)	P
Физический компонент здоровья, баллы	35,3 [25,4;44,1]	31,4 [25,3;40]	0,357
Психологический компонент здоровья, баллы	45,4 [36,9;52]	49,2 [39,7;54,5]	0,093
Физическое функционирование, баллы	25 [5;50]	15 [0;47,5]	0,339
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, баллы	100 [0;100]	100 [0;100]	0,575
Интенсивность боли, баллы	41 [22;64]	41 [31,5;57]	0,865
Общее состояние здоровья, баллы	45 [40;50]	45 [40;48,5]	0,901
Жизненная активность, баллы	45 [30;50]	45 [30;50]	0,662
Социальное функционирование, баллы	50 [50;75]	62,5 [50;87,5]	0,454
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы	100 [0;100]	100 [0;100]	0,306
Психическое здоровье, баллы	52 [44;64]	60 [48;72]	0,15

Примечание: различия между группами статистически не значимы