

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

ИГАМБЕРДИЕВА Р.Ш.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

АНТИКОАГУЛЯНТ ТЕРАПИЯ ДАВОМИДА БО'LMACHALAR FIBRILLYATSIYASI VA SURUNKALI BUYRAK KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA QON KETISH XAVFINI BAHOLASH

Igamberdiyeva R.Sh.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Maqsad. Tadqiqotning maqsadi bo'lmachalar fibrillyatsiyasi va surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bemorlarda gemorragik asoratlar xavfini erta prognozlashdan iborat.

Materiallar va usullar. Tadqiqotda bo'lmachalar fibrillyatsiyasi va SBK III bosqichi bilan og'rigan 64 nafar bemor ishtirok etdi, ular antikoagulyant terapiya (varfarin yoki rivaroksaban) ga qarab 2 kichik guruhga bo'lingan. Antikoagulyant terapiya dozalarini tanlash individual ravishda amalga oshirildi. HAS-BLED shkalasi yordamida biz xavfni, hodisalarni esa ISTH shkalasi bo'yicha baholadik.

Natijalar. Tadqiqotning yakuniy nuqtasi gemorragik asoratlar edi. Tadqiqotda jami 15 (13,8 %) ta gemorragik hodisa qayd etilgan, ulardan 11 (73,3 %) holat SBK 3 bosqichi va BF bilan og'rigan bemorlarda kuzatilgan. SBK bilan og'rigan bemorlar orasida varfarin bilan davolanganlar 8 nafar (72,7 %), rivaroksaban bilan davolanganlar 3 nafar (27,3 %, $r < 0,05$). Rivaroksaban bilan antikoagulyant terapiya (AKT) olgan bemorlar guruhi xavfsizlik nuqtayi nazaridan sezilarli ustunlikka ega bo'ldi. AKTning ushbu turida bo'lgan bemorlarda varfarin guruhiga nisbatan bemorlarni kasalxonaga yotqizishni talab qiladigan klinik jihatdan ahamiyatli kichik qon ketishlar kuzatilmadi (6,9 %, $p < 0,001$). Kichik qon ketish chastotasi bo'yicha ham ikkala guruh ham sezilarli darajada farq qildi (8,6 % (rivaroksaban) 20,7 % (varfarin), OR-2,41 (II 95 % 0,66–8,82), $p < 0,001$). Tadqiqot davomida gemorragik hodisalar chastotasi KFT ko'rsatkichlarining pasayishiga teskari proporsional ekanligi aniqlandi.

Xulosalar. Gemorragik hodisalar BF va SBK kombinatsiyasida varfarin qabul qilgan bemorlarda 27,6 % ni, rivaroksaban qabul qilgan bemorlarga nisbatan 8,6 % (OR-3,22 (II 95 % 0,94–11,04)) statistik jihatdan sezilarli darajada ustunlik qildi. Rivaroksaban BF va SBK bo'lgan bemorlar guruhida gemorragik hodisalarga nisbatan o'zining yuqori samaradorligi va xavfsizligini ko'rsatdi ($p < 0,001$).

Kalit so'zlar: bo'lmachalar fibrillyatsiyasi, surunkali buyrak kasalligi, gemorragik asoratlar, antikoagulyant terapiya

SUMMARY

ASSESSING THE RISK OF BLEEDING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE ON ANTICOAGULANT THERAPY

Igamberdiyeva R.Sh.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Objective. The aim of the study is to early predict the risk of hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease.

Materials and Methods. The study included 64 patients with atrial fibrillation and stage III CKD, divided into two subgroups based on anticoagulant therapy (warfarin or rivaroxaban). Anticoagulant therapy doses were adjusted individually. We assessed risk using the HAS-BLED score, and events were assessed using the ISTH score.

Results. The study endpoint was hemorrhagic complications. A total of 15 (13,8 %) hemorrhagic events were recorded, of which 11 (73,3 %) occurred in patients with stage 3 CKD and AF. Among patients with CKD, 8 patients (72,7 %) received warfarin therapy, while 3 patients (27,3 %, $p < 0,05$) received rivaroxaban therapy. The group of patients receiving anticoagulant therapy (ACT) with rivaroxaban demonstrated a significant safety advantage. No clinically significant minor bleeding requiring hospitalization was observed in patients receiving this type of ACT compared to the warfarin group (6,9 %, $p < 0,001$). The two groups also significantly differed in the frequency of minor bleeding (8,6 % (rivaroxaban) versus 20,7 % (warfarin), HR-2,41 (95 % CI 0,66–8,82), $p < 0,001$). The study found that the frequency of hemorrhagic events is inversely proportional to the decrease in SCF.

Conclusions. Hemorrhagic events were statistically significantly more common in patients receiving warfarin with a combination of AF and CKD (27.6 %) compared to 8.6 % in patients receiving rivaroxaban (HR 3,22 (95 % CI 0,94–11,04)). Rivaroxaban demonstrated high efficacy and safety against hemorrhagic events in the group of patients with AF and CKD ($p < 0,001$).

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, hemorrhagic complications, anticoagulant therapy.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Игамбердиева Р.Ш.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Целью исследования является раннее прогнозирование риска геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 64 пациентов с фибрилляцией предсердий и ХБП III стадии, которые были разделены на 2 подгруппы в зависимости от антикоагулянтной терапии (варфарин или ривароксабан). Подбор доз антикоагулянтной терапии проводился индивидуально. С помощью шкалы HAS-BLED мы оценивали риск, а события по шкале ISTH.

Результаты. Конечной точкой исследования были геморрагические осложнения. Всего в исследовании было зафиксировано 15 (13,8 %) геморрагических событий, из них 11 (73,3 %) событий наблюдались у пациентов с ХБП 3 стадии и ФП. Среди пациентов с ХБП терапию варфарином получали 8 пациентов (72,7 %), а терапию ривароксабаном принимали 3 пациента (27,3 %, $p < 0,05$). Значимое превосходство в плане безопасности получила группа пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (АКТ) ривароксабаном. У пациентов находящихся на данном виде АКТ не наблюдались клинически значимые небольшие кровотечения, которые требовали госпитализацию пациентов, по сравнению с группой варфарина (6,9 %, $p < 0,001$). По частоте малых кровотечений обе группы также достоверно различались (8,6 % (ривароксабан) против 20,7 % (варфарин), ОР-2,41 (ДИ 95 % 0,66–8,82), $p < 0,001$). В ходе исследования была обнаружена, что частота геморрагических событий обратно пропорциональна к уменьшению показателей СКФ.

Выводы. Геморрагические события статистически значимо преобладали у пациентов получающих варфарин при комбинации ФП и ХБП 27,6 % по сравнению с пациентами принимавших ривароксабан 8,6 % (ОР-3,22 (ДИ 95 % 0,94–11,04)). Ривароксабан продемонстрировал свою высокую эффективность и безопасность в отношении геморрагических событий в группе пациентов с ФП и ХБП ($p < 0,001$).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, геморрагические осложнения, антикоагулянтная терапия.

Введение. Фибрилляция предсердий и ХБП представляют собой особую комбинацию. Нарушение функции почек приводит к изменениям нескольких патофизиологических механизмов в системе гемостаза. Одной из них является увеличение протромбиновой активности, которая в свою очередь повышает риск геморрагических и тромбоемболических осложнений [1, 2]. В связи с этим у данной категории больных высока частота, как кровотечений, так и ишемических инсультов [3]. В этой сложной ситуации положительный эффект пероральных антикоагулянтов перевешивает риск геморрагических событий [4]. Для профилактики инсультов и снижения частоты различных кровотечений у пациентов с ФП рекомендуется удерживания МНО в значениях 2–3 [5]. Однако при нарушениях фильтрационной функции почек оптимальный уровень показателей МНО до сих пор остаётся неизвестным, что затрудняет терапию ОАК [6].

Limdi N. и его коллеги оценивали влияние дозы АВК (варфарина) на адекватность гипокоагуляции, функциональное состояние почек, снижение риска кровотечений. Антикоагулянтная терапия варфарином была назначена 134 пациентам с ХБП I–II стадии, 99 пациентам с ХБП III стадии и 23 пациентам с ХБП IV–V стадии. Пациенты с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² принимали достоверно более низкие дозы варфарина (3,9 [3,5–4,4] мг/сут) в сравнении с пациентами с ХБП умеренной (4,3 [4,0–4,6] мг/сут) и легкой стадий (4,8 [4,6–5,0] мг/сут), $p = 0,0002$). Дозировка варфарина подбиралась вне зависимости от генотипов CYP2C9 и VKORC1. МНО в пределах 2–3 было достигнуто у 49,7 % больных с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², у 44,5 % больных с СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м², у 45,6 % больных СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,049$). Удерживание МНО в терапевтическом диапазоне наиболее сложно было в группе пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (МНО > 4 , $p = 0,052$). С увеличением показателей гиперкоагуляции резко повышается частота кровотечений. По этой

причине частота больших геморрагических осложнений в 2,4 раза выше у пациентов с терминальной стадией ХБП по сравнению с легкой и умеренной стадией ХБП (95 % ДИ 1,1–5,3) [7].

Прогрессирование нарушений функции почек провоцирует увеличение частоты геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии [2, 7]. Большинство факторов могут влиять на частоту геморрагических осложнений у пациентов со сниженной функцией почек. Это может быть дисфункция стенок эндотелия, нарушения функции тромбоцитов, возраст пациентов, сопутствующие патологии, взаимодействия лекарственных препаратов [2, 6]. Пожилой возраст пациента является наиболее распространённым препятствием в назначении и выбора дозировки АКТ [3].

В исследовании ROCKET-AF было продемонстрировано общая частота геморрагических осложнений на фоне АКТ варфарином или ривароксабаном у пациентов с ФП [8]. В группе ривароксабана смертельные геморрагические события, кровотечения в критический орган (включая внутричерепные) встречались реже. Однако крупные желудочно-кишечные кровотечения среди пациентов с ФП наблюдались чаще по сравнению с АВК. Крупные кровотечения при ривароксабане отмечались 3,4 % в год, а при АВК 3,6 % ($p=0,58$). При терапии НОАК (ривароксабаном) наблюдалось значительно меньше внутричерепные события, но больше желудочно-кишечных геморрагических осложнений. Также во время терапии ривароксабаном гематурия и носовые кровотечения встречались значительно чаще [1, 4, 9, 10]. В итоге можно предположить, что при терапии ривароксабаном вероятность развития фатальных и необратимых геморрагических событий наиболее редкое. А частота жизни не угрожающих и потенциально обратимых кровотечений – больше [4].

Если привести итог всех результатов исследований, на сегодняшний день, однозначно можно сказать, что выбор правильной тактики на прямую зависит от гемостазиологических, эхокардиографических и генетических факторов риска ТЭО при сопоставимых рисках развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений. Что в свою очередь, принуждает к более взвешенному решению о целесообразности назначения антикоагулянтной терапии [1, 4].

Материалы и методы исследования. Данное исследование проводилось у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и с хронической болезнью почек III стадии, которые в ходе исследования получали антикоагулянтную терапию варфарином или ривароксабаном. Всем проводилось ЭКГ или по Холтеровское мониторирование ЭКГ, анализ анамнестических данных, результатов общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, показателей креатинина, мочевины в крови, коагулограммы определяли СКФ по формуле СКД-EPI. В исследовании участвовали 64 пациентов с фибрилляцией предсердий и ХБП III стадии. Антикоагулянтную терапию в виде варфарина получали 45,3 % ($n=29$) пациентов (а-подгруппа), ривароксабан получали 54,7 % ($n=35$, б-подгруппа). Доза варфарина корректировалась в зависимости от показателей МНО. Время нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона – TTR (англ. «Time in therapeutic range») оценивалось по методу Розендаля, для каждого пациента составлялась индивидуальная таблица учета МНО с автоматическим расчетом TTR. Целевым считалось TTR >70 %. Пациенты с нормальной функцией почек получали ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки. В группе с ХБП III стадии доза ривароксабана составила 15 мг 1 раз в сутки.

В начале исследования каждому пациенту проводилась оценка риска кровотечений с помощью шкалы HAS-BLED. В динамике повторное обследование пациентов проводилось на 3-й, 6-й, 12-й месяц научного исследования (кроме тех случаев, когда самочувствия пациентов ухудшалось). Каждому пациенту проводился перерасчёт рисков по шкале HAS-BLED, оценивалась функция почек и показателей крови в динамике. Для оценки степени тяжести различных кровотечений были использованы рекомендации Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH). В ходе исследования проводился анализ результатов расчёта скорости клубочковой фильтрации исходно и ежеквартально в течение года. Оценивалась связь больших и малых кровотечений с нарушениями функций почек.

С помощью статистического пакета программы Microsoft Excel 2019 был проведён статистический анализ результатов исследования. Отношение рисков и 95 % доверительный интервал высчитывался из количественных показателей. Значимость различий средних показателей для парных выборок были оценены с помощью теста Стьюдента (St). Двухсторонний критерий значимости (p) менее 0,05 считался статистически значимым.

Результаты. В нашем исследовании участвовали пациенты с ФП и ХБП III-стадии. Среди участников исходные показатели СКФ по формуле СКД-EPI 45–59 мл/мин/1,73 м² отмечалось у 59,4 %, а СКФ по формуле СКД-EPI 30-44 мл/мин/1,73м² отмечалось у 40,6 % пациентов. При сравнении количество пациентов по стадиям ХБП в обеих подгруппах, где участники принимали различные анти-

коагулянты (АВК или НОАК) достоверных различий не отмечалось. В группе варфарина ХБП С3а-стадию имели 16 (55,2 %) пациентов и С3б-стадию 13 (44,8 %) пациентов, а в виде антикоагулянтной терапии ривароксабан принимали 22(62,9 %) и 13(37,1 %) пациентов соответственно.

Во время исследования с целью мониторинга степени развития анемии у пациентов с ХБП III стадии и ФП был проведен общий анализ крови (ОАК) исходно и ежеквартально в течение года (таблица 1). Исходные показатели ОАК в обеих подгруппах достоверно не различались.

Таблица 1

Сравнительный анализ параметров ОАК у пациентов с ФП и ХБП III стадии на фоне АВК или НОАК

Общий анализ крови							
Показатели	КГ	Группы	Исходные	3 месяц	6 месяц	9 месяц	12 месяц
Hb (г/л)	126,2± 8,3 НОАК	АВК	114,9±16,5 ^{°°}	114,7±15,1	113,2±14,6	111,2±15,9	109,5±15,4 ^{^°°}
			112,7±16,3 ^{°°}	112,1±15,4	111,1±14,6	110,1±15,2	111,1±15,4 ^{^°°}
Ht (%)	39,9± 2,4 НОАК	АВК	36,1±2,7 ^{°°}	36,1±2,6	35,9±2,6	35,8±2,6	34,9±2,7 ^{^°°}
			35,5±4,0 ^{°°}	35,5±3,9	35,4±3,9	35,3±3,9	35,3±3,9 ^{°°}
Эритроцит *10 ¹²	4,9±0,3 НОАК	АВК	3,8±0,4 ^{°°}	3,8±0,4	3,7±0,3	3,6±0,4	3,5±0,4 ^{^°°}
			3,7±0,6 ^{°°}	3,6±0,5	3,5±0,5	3,6±0,5	3,6±0,5 ^{^°°}
Цветовой показатель	1,0±0,1 НОАК	АВК	0,85±0,1 ^{°°}	0,85±0,1	0,85±0,1	0,84±0,1	0,84±0,1 ^{^°°}
			0,84±0,1 ^{°°}	0,84±0,1	0,84±0,1	0,847±0,1	0,84±0,1 ^{°°}

Примечание: Hb-гемоглобин; Ht-гематокрит; ^-p<0,05; ^^-p<0,001 (по отношению к исходным данным); *-p<0,05; **- p<0,001 (по отношению к АВК) °-p<0,01; °°-p<0,001 (по отношению к контрольной группе).

Но при анализе динамики параметров ОАК было выявлено то, что во 2а-подгруппе (на фоне терапии АВК) гемоглобин снизился на 5,27 г/л, а во 2б-подгруппе (на фоне терапии НОАК) уменьшился на 1,62 г/л (p<0,05).

Во время исследования были проанализированы показатели свёртываемости крови в зависимости от получаемой антикоагулянтной терапии. Мониторинг показателей свёртываемости крови у пациентов с ФП и ХБП 3 стадии проводился в течение года. У пациентов получающих варфарин мы пытались удерживать ПТИ в диапазоне между 40 и 60 %, а МНО в целевом терапевтическом диапазоне от 2 до 3. По исходным показателям коагулограммы обе группы были сопоставимы.

Таблица 2

Сравнительный анализ параметров коагулограммы у пациентов с ФП и ХБП III стадии на фоне АВК или НОАК

Коагулограмма							
Показатели	КГ	Группы	Исходные	3 месяц	6 месяц	9 месяц	12 месяц
ПТВ	13,3±1,04 НОАК	АВК	9,68±0,98 ^{°°}	23,67±1,07	26,47±1,67	29,79±1,85	28,86±2,37 ^{^°°}
			9,44±0,91 ^{°°}	12,77±1,1	13,17±0,79	14,23±0,97	14,89±1,02 ^{**^°°}
МНО	1,03±0,26 НОАК	АВК	0,73±0,09 ^{°°}	1,78±0,42	1,99±0,52	2,24±0,51	2,17±0,67 ^{^°°}
			0,71±0,11 ^{°°}	0,96±0,14	0,99±0,18	1,07±0,22	1,12±0,23 ^{**^°°}
ПТИ (%)	97,1±14,3 НОАК	АВК	137,4±10,7 ^{°°}	56,2±5,3	50,2±4,9	44,6±4,5	46,1±4,7 ^{^°°}
			140,9±11,2 ^{°°}	104,2±10,5	100,9±10,2	93,5±9,7	89,3±9,4 ^{**^°°}
АЧТВ (с)	31,7±1,94 НОАК	АВК	22,63±1,74 ^{°°}	24,99±2,65	28,43±4,18	30,98±4,22	30,61±5,18 ^{^^}
			29,46±1,52 ^{°°}	27,58±2,95	29,68±2,07	30,48±2,16	31,14±2,16 ^{^^}
ФИБРИНОГЕН (г/л)	2,98±0,16 НОАК	АВК	3,74±0,14 ^{°°}	3,51±0,25	3,15±0,44	2,92±0,48	2,89±0,62 ^{^°°}
			3,77±0,14 ^{°°}	3,33±0,32	3,15±0,19	3,01±0,27	2,87±0,29 ^{^°°}

Примечание: *-p<0,01; **-p<0,001 (по отношению к группе АВК) ^-p<0,01; ^^-p<0,001 (по отношению к исходным данным); °-p<0,01; °°-p<0,001 (по отношению к контрольной группе).

Конечной точкой исследования были геморрагические осложнения. Всего в исследовании было зафиксировано 15 (13,8 %) геморрагических событий, из них 11 (73,3 %) событий наблюдались у пациентов с ХБП 3 стадии и ФП. Среди пациентов с ХБП терапию варфарином получали 8 пациентов (72,7 %), а терапию ривароксабаном принимали 3 пациента (27,3 %, $p < 0,05$, рис. 1).

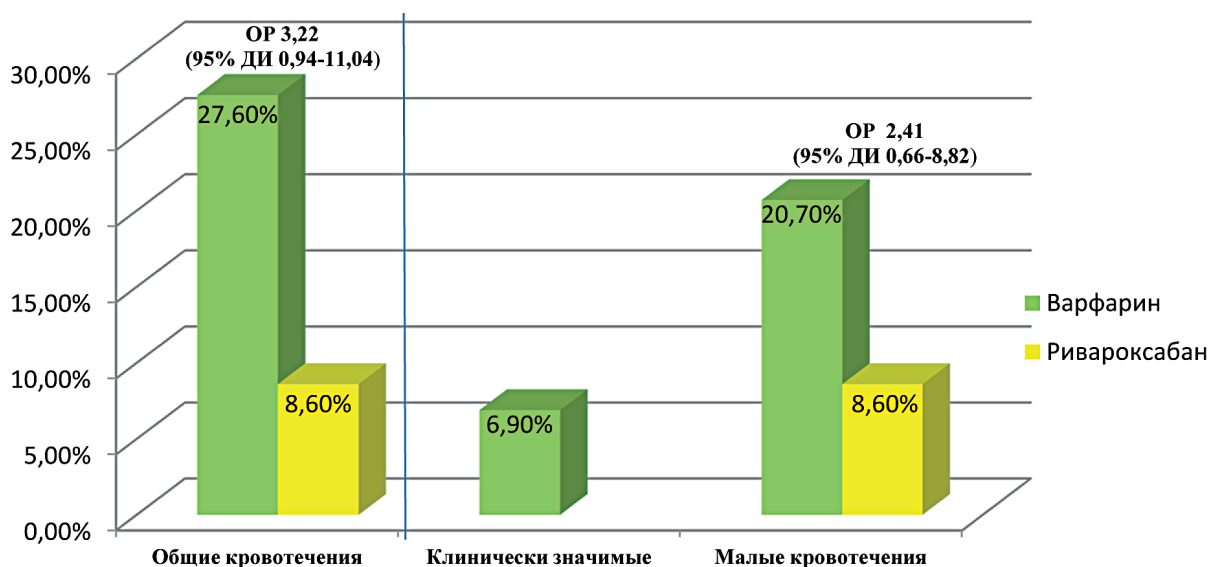


Рис. 1. Сравнительный анализ различных кровотечений в группе варфарина и ривароксабана.

Общее количество зарегистрированных клинически значимых небольших кровотечений 13,3 %, малых кровотечений 86,7 %. По общему числу геморрагических событий на АВК и НОАК достоверные различия были отмечены, что можно объяснить тем, что клинически значимые небольшие и малые кровотечения достоверно чаще регистрировались на варфарине (27,6 %), чем при приеме ривароксабана (8,6 %, $p < 0,01$).

Значимое превосходство в плане безопасности получила группа пациентов, получающих антикоагулянтную терапию ривароксабаном. У пациентов находящихся на данном виде АКТ не наблюдались клинически значимые небольшие кровотечения, которые требовали госпитализацию пациентов, по сравнению с группой варфарина (6,9 %, $p < 0,001$). По частоте малых кровотечений обе группы также достоверно различались (8,6 % (НОАК) против 20,7 % (АВК), $p < 0,001$).

При оценки геморрагических событий во время исследования были изучены также и виды наблюдаемых кровотечений. В группе варфарина были зарегистрированы следующие виды кровотечений: гематурия, кровотечение с желудочно-кишечного тракта, геморроидальные кровотечения, кровоизлияния в склеру, десневое кровотечение, носовое кровотечение. В группе пациентов получающих АКТ ривароксабаном наблюдались только десневые и носовые кровотечения.

Пациенты, находящиеся на варфарине были более привержены к клинически значимым небольшим кровотечениям, что достоверно уменьшает процент безопасности данного препарата. Эти показатели также могут быть связаны с тем, что у пациентов получавших варфарин время пребывания МНО в терапевтическом целевом диапазоне (ТТР) менее 60 % времени составило около 26 %.

Для определения причин небезопасного применения АКТ была проведена оценка различных немодифицируемых и модифицируемых факторов. При сопоставлении количества баллов по шкале HAS-BLED (риска развития кровотечений) с частотой зафиксированных геморрагических событий была зафиксирована тенденция максимального развития их среди пациентов, которые имели 2 балла в группе АВК и 3 балла в группе НОАК (рис. 2).

Сопоставления результатов взаимосвязи вторичной конечной точки и риска кровотечений в группе АВК продемонстрировало то, что в 6,9 % случаях геморрагических осложнений пациенты имели 1 балл, в 17,3 % случаях – 2 балла, 3,4 % – 3 балла по шкале HAS-BLED. В группе НОАК кровотечения наблюдались среди пациентов, которые набрали 3 балла (5,7 %) и 4 балла (2,9 %).

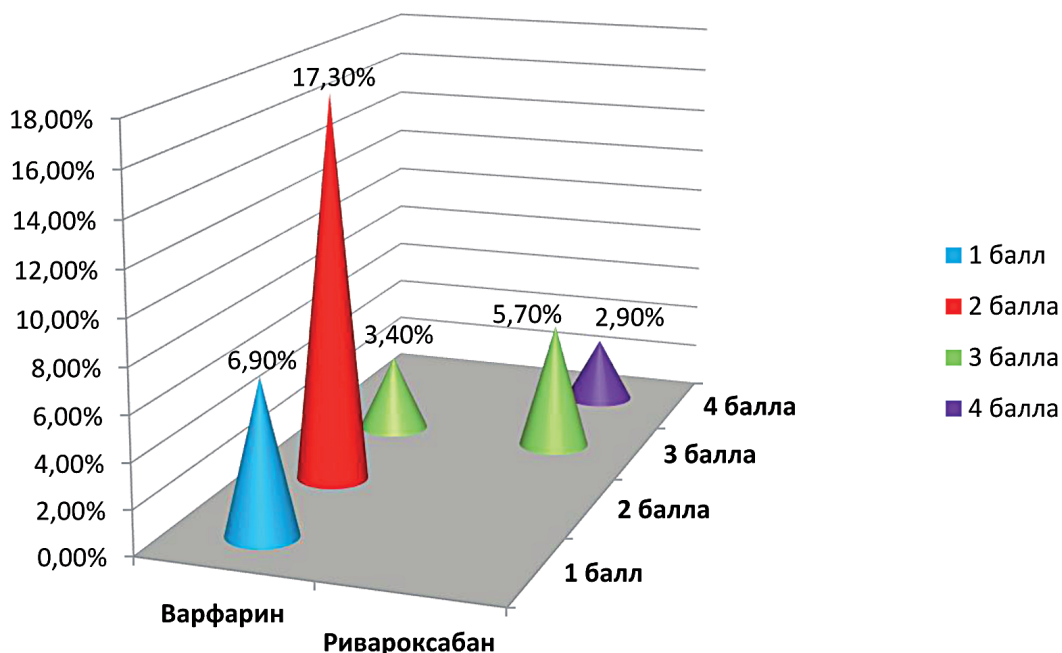


Рис. 2. Взаимосвязь между геморрагическими событиями и баллами по шкале HAS-BLED на фоне терапии АВК или НОАК.

В ходе исследования также была изучена корреляционная связь между СКФ пациентов и произошедшими геморрагическими событиями. Исходя, из выше указанных данных исследования нужно отметить, что частота геморрагических событий обратно пропорциональна к уменьшению показателей СКФ (рис. 3).

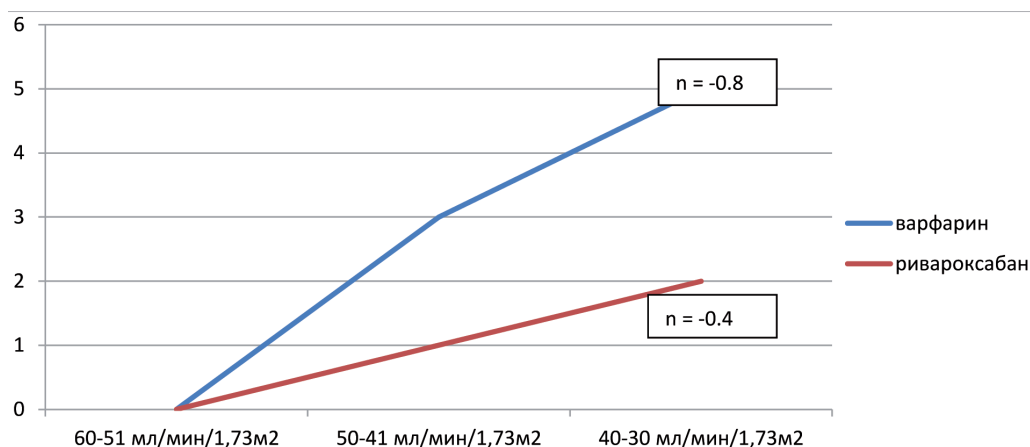


Рис. 3. Корреляционная связь геморрагических событий и СКФ у пациентов с ХБП и ФП на АВК или НОАК.

Пациенты группы НОАК имели обратную сильную корреляционную связь между СКФ и зафиксированными кровотечениями. Но в группе АВК геморрагические события наблюдались и при высоких показателях СКФ, что указывает на слабую обратную корреляционную связь. По результатам вышеизложенных данных можно судить о безопасности антикоагулянтной терапии. Представитель группы НОАК ривароксабан продемонстрировал своё превосходство в плане безопасности применения среди пациентов с ХБП.

Обсуждение. Пациенты с фибрилляцией предсердий и ХБП 3 стадии имеют высокий риск развития геморрагических осложнений. В нашем исследовании эти утверждения также были обоснованы: пациенты с ФП в сочетании с ХБП и отсутствием его достоверно различались по количеству баллов по шкале риска кровотечений HAS-BLED ($p < 0,001$). К сожалению, этим пациентам чаще всего не назначается АКТ из-за опасений геморрагических событий.

В мета-анализе К. Dahal и его соавторов наблюдались пациенты с различными стадиями хронической болезни почек на фоне антикоагулянтной терапии варфарином. По результатам данного исследования учёные пришли к выводам, что среди пациентов с легкой стадией ХБП на фоне терапии варфарином риск ТЭО снижался (ОР 0,70, 95 % ДИ: 0,54–0,89, $p=0,004$, $I^2=48\%$), но при этом он не влиял на частоту клинически значимых и больших кровотечений. Однако надо отметить, что при умеренных и тяжелых стадиях ХБП не было установлена польза от приёма АВК в отношении профилактики ТЭО и снижения частоты смертности (ОР 1,12, 95 % ДИ: 0,69–1,84, $p=0,65$, $I^2=76\%$), также при этом наблюдалось повышение риска кровотечений (ОР 1,30, 95 % ДИ: 1,08–1,56, $p=0,005$, $I^2=24\%$) [2, 11].

Во время нашего исследования у пациентов, получавших ривароксабан, наиболее чаще наблюдались малые клинически незначимые геморрагические события, в основном носовые кровотечения, кровоточивость десен и подкожные кровоизлияния. Однако малые клинически значимые и большие кровотечения по сумме превосходили в группе пациентов принимавших варфарин по шкале ISTH. Такая же тенденция наблюдалась при анализе геморрагических событий по шкале BARC [12].

Полученные в ходе исследования Weir и его соавт., где сравнивались пациенты с ХБП умеренной и тяжелой стадии в сочетании с ФП. Из них 781 пациент принимали ривароксабан, 1536 пациентов получали варфарин (среднее TTR около 38 %). Срок наблюдения продолжалось 12 месяцев. В группе ривароксабана ОР составил 0,91 (95 % ДИ: 0,65–1,28, $p=0,06$) для больших кровотечений и 0,93 (95 % ДИ: 0,46–1,90, $p=0,085$) для риска ТЭО [3].

Выводы

1. Геморрагические события статистически значимо преобладали у пациентов получающих варфарин при комбинации ФП и ХБП 27,6 % по сравнению с пациентами принимавших ривароксабан 8,6 % (ОР-3,22 (ДИ 95 % 0,94–11,04)). Ривароксабан продемонстрировал свою высокую эффективность и безопасность в отношении геморрагических событий в группе пациентов с ФП и ХБП ($p<0,001$). На фоне пероральной антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезни почек III-стадии наблюдалось достоверное увеличение уровня креатинина (12,8 %) и уменьшения СКФ (на 15,2 %) по формуле СКD-EPI. В то время как у пациентов получающих ривароксабан отмечалась улучшение функционального состояния почек (креатинин увеличился на 4,7 %, СКФ уменьшился на 5,2 %, $p<0,01$), что свидетельствует о нефропротективном воздействии НОАК.

2. Рекомендуется врачам общей практики применять НОАК в клинической практике у пациентов с ФП и ХБП III-стадии, так как препараты данной группы имеют высокую эффективность в отношении профилактики тромбозомболических осложнений и безопасность в развитии различных геморрагических событий. Всем пациентам с ФП и ХБП III-стадии рекомендуется ежеквартальный контроль креатинина в плазме крови и расчёт СКФ по формуле СКD-EPI с целью мониторинга функционального состояния почек, раннее выявление признаков кровотечения для снижения риска больших и фатальных осложнений с целью правильного подбора дозы препаратов антикоагулянтной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yin Q., Zheng X., Ni X., Wang Y., Huang X., Song Y., Han L., Huang Y., Bian Y. Efficacy and safety of oral anticoagulants in the treatment of chronic kidney disease with atrial fibrillation or venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025 Aug 29. Vol. 16. 1615284. doi: 10.3389/fphar.2025.1615284. PMID: 40949128; PMCID: PMC12425454.
2. Li Y., Wu S., Zhou J., Zhang J. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation combined with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2024 Apr 29. Vol. 22(1). P. 40. doi: 10.1186/s12959-024-00608-5. PMID: 38679736; PMCID: PMC11057070.
3. Rhee T.M., Lee S.R., Choi E.K., Oh S., Lip GYH. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jun 10. 9:885548. doi: 10.3389/fcvm.2022.885548. PMID: 35757349; PMCID: PMC9226375.

-
4. Su X., Yan B., Wang L., Lv J., Cheng H., Chen Y. Oral Anticoagulant Agents in Patients With Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2021 Nov. Vol. 78(5). P. 678–689. e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.02.328. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872690.
 5. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr, Ellinor P.T., Ezekowitz M.D., Field M.E., Furie K.L., Heidenreich P.A., Murray K.T., Shea J.B., Tracy C.M., Yancy C.W. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019 Jul 9. Vol. 140(2). e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665. Epub 2019 Jan 28. Erratum in: *Circulation.* 2019 Aug 6. Vol. 140(6): e285. doi: 10.1161/CIR.0000000000000719. PMID: 30686041.
 6. Poteshkina N.G. et al. Anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Therapy Journal.* 2020. <https://therapy-journal.ru/articles/Antikoagulyantnaya-terapiya-pri-fibrillyacii-predserdii-u-pacientov-s-hronicheskoi-boleznu-pochek.html>
 7. Limdi M.A., Crowley M.R., Beasley T.M., Limdi N.A., Allon M. Influence of kidney function on risk of hemorrhage among patients taking warfarin: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2013 Feb. Vol. 61(2). P. 354–357. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.012. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23159233. PMCID: PMC3654383.
 8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., Pan G., Singer D.E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J.L., Hankey G.J., Piccini J.P., Becker R.C., Nessel C.C., Paolini J.F., Berkowitz S.D., Fox K.A., Califf R.M. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8. Vol. 365(10). P. 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21830957.
 9. Talerico, R., Brando, E., Luzi, L. et al. Safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease: a real-world experience. *Intern Emerg Med.* 2024. Vol. 19. P. 1645–1652. <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03658-9>
 10. Calderon Martinez, E., Sanchez Cruz, C., Diarte Acosta, E.Y. et al. Efficacy and safety of novel anticoagulant therapies in patients with chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 38. 2025. P. 111–126. <https://doi.org/10.1007/s40620-024-02130-3>
 11. Dahal K., Kunwar S., Rijal J., Schulman P., Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest.* 2016 Apr. Vol. 149(4). P. 951–959. doi: 10.1378/chest.15–1719. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26378611.
 12. Weir M.R., Ashton V., Moore K.T., Shrivastava S., Peterson E.D., Ammann E.M. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2020 May. 223. P. 3–11. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.010. Epub 2020 Jan 22. PMID: 32112872.