

Канорский С. Г.

ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ОСОБЫХ СИТУАЦИЯХ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г. Антикоагулянтная терапия у больных с фибрилляцией предсердий в особых ситуациях: сахарный диабет, хроническая болезнь почек. *Кардиология*. 2018;58(S7):4–10

РЕЗЮМЕ

Проведение антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий (ФП), сочетающейся с СД и/или хронической болезнью почек, является непростой задачей для практикующих врачей из-за одновременного увеличения риска тромбоемболических и геморрагических осложнений. Наличие СД и нарушения функции почек способно влиять на результаты антитромботической терапии у больных с ФП. В обзоре приводится информация о различиях эффективности и безопасности отдельных пероральных антикоагулянтов при проведении профилактики тромбоемболических осложнений ФП у пациентов с СД и нарушением функции почек.

Kanorskiy S.G.

Kuban State Medical University, Sedina str. 4, Krasnodar, Russia 350063

ANTICOAGULANT THERAPY FOR PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN SPECIAL SITUATIONS: DIABETES MELLITUS AND/OR CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, diabetes mellitus, chronic kidney disease

For citation: Kanorskiy S.G. Anticoagulant therapy for patients with atrial fibrillation in special situations: diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Kardiologia*. 2018;58(S7):4–10

SUMMARY

Conducting anticoagulant therapy for atrial fibrillation, combined with diabetes mellitus and/or chronic kidney disease, can create certain difficulties for practicing doctors due to a simultaneous increase in the risk of thromboembolic and hemorrhagic complications. The presence of diabetes mellitus and renal dysfunction can influence the results of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The review provides information on the differences in efficacy and safety of individual oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus, impaired renal function.

В последние годы среди населения развитых стран мира отмечается прогрессивное увеличение распространенности фибрилляции предсердий (ФП) и СД, позволяющее констатировать настоящую неинфекционную пандемию [1, 2]. Результаты современных популяционных исследований подтверждают наличие общих ФР развития ФП и СД (избыточная масса тела и ожирение, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия (АГ)) [3]. Весьма часто ФП и СД встречаются у больных одновременно [4, 5]. СД является независимым ФР развития инсульта и других осложнений у пациентов с ФП [6]. Гиперактивация системы коагуляции и снижение фибринолитической активности крови, повышение агрегации тромбоцитов, нарушение эндотелиальной функции во многом объясняют связь между СД и обусловленным

ФП инсультом. Кроме того, у пациентов с СД отмечают-ся больший диаметр левого предсердия и размер его придатка с более высокой частотой обнаружения тромбов в их полостях. Все это заставляет уделять особое внимание проведению профилактики тромбоемболических осложнений при сочетании ФП и СД.

Антикоагулянтная терапия при сочетании ФП и СД

В течение длительного времени основу антитромботической терапии у больных с ФП составляли антагонисты витамина К, главным образом варфарин. С появлением прямых пероральных ингибиторов фактора Ха (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) и тромбина (дабигатран) расширились возможности лечения антикоагу-

лянтами. Эти препараты в реальной клинической практике продолжают называть новыми оральными антикоагулянтами (НОАК), в основном из-за громоздкости альтернативного названия – прямые пероральные антикоагулянты неантагонисты витамина К.

Соотношение выгоды и риска применения НОАК у пациентов с ФП и СД признается вполне благоприятным, особенно для снижения риска тромбэмболических осложнений. Однако установлены противоречивые данные о геморрагическом риске у пациентов с ФП и СД при терапии НОАК.

В отличие от общей популяции участников исследования ARISTOTLE, у которых частота всех кровотечений в целом оказалась более низкой во время лечения апиксабаном (относительный риск – ОР=0,73) в сравнении с применением варфарина, в подгруппе больных СД не выявлено снижения риска больших кровотечений (ОР=0,96), больших/небольших клинически значимых кровотечений (ОР = 0,91) при приеме апиксабана по сравнению с варфарином. У больных без СД частота кровотечений при использовании апиксабана была ниже (ОР больших кровотечений = 0,60, ОР больших/небольших клинически значимых кровотечений = 0,61, ОР всех кровотечений в целом = 0,71). Обнаружено взаимодействие между СД и апиксабаном в сравнении с варфарином для больших кровотечений ($p_{\text{взаимодействия}}=0,003$) и для больших/небольших клинически значимых кровотечений ($p_{\text{взаимодействия}}=0,0009$), но не для кровотечений в целом ($p_{\text{взаимодействия}}=0,71$) [7].

Напротив, в исследовании ROCKET AF при сравнении ривароксабана и варфарина не была выявлена связь между наличием СД и риском больших кровотечений ($p_{\text{взаимодействия}}=0,4089$) [8].

Сравнение дабигатрана и варфарина в исследовании RE-LY показало сопоставимую частоту кровотечений при лечении пациентов с СД. Выявлена значительно меньшая частота внутричерепных кровоизлияний у пациентов с СД, получавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день (ОР=0,26; 95% ДИ: 0,11–0,65), но было обнаружено недостоверное уменьшение частоты внутричерепных кровоизлияний при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день по сравнению с варфарином (ОР=0,58; 95% ДИ: 0,29–1,16) [9].

Мета-анализ, включавший сравнение 4 НОАК ($n=42411$) с варфарином ($n=29272$), не показал достоверной связи между наличием СД и соотношением выгода/риск НОАК у пациентов с ФП [10]. В недавнем мета-анализе Patti G. с соавт. сопоставлялись результаты лечения НОАК или варфарином 18134 пациентов с ФП и СД, а также 40454 больных с ФП без СД [11]. Частота инсульта/системной эмболии при лечении НОАК по сравнению с варфарином оказалась ниже как при наличии СД (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,68–0,93;

$p=0,004$), так и при отсутствии СД (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,73–0,93; $p=0,001$) ($p_{\text{взаимодействия}}=0,72$). Не обнаружено связи между наличием СД и преимуществами НОАК в отношении развития ишемического инсульта, большого кровотечения или внутричерепного кровоизлияния ($p_{\text{взаимодействия}}>0,05$ для каждого сравнения). Установлено существенное снижение смертности от сосудистых причин при приеме НОАК больными с ФП и СД (4,97% против 5,99% при терапии варфарином, ОР=0,83; 95% ДИ: 0,72–0,96; $p=0,01$), у которых абсолютное снижение этого показателя оказалось выше, чем у пациентов без СД (1,02% против 0,27%) ($p_{\text{взаимодействия}}=0,23$). Результаты этого мета-анализа подтверждают безопасность и эффективность НОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и СД.

В крупных рандомизированных исследованиях НОАК СД часто диагностировался у больных с ФП – в 23,3% случаев среди участников RE-LY (дабигатран против варфарина), в 25% случаев среди включенных в проект ARISTOTLE (апиксабан против варфарина). Доля больных СД оказалась наибольшей в исследовании ROCKET AF (ривароксабан против варфарина) – 39,9% (5695 больных). Vanslal S. с соавт. [12] провели предварительно запланированный анализ влияния наличия СД на эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином при лечении больных с ФП в исследовании ROCKET AF. Первичной конечной точкой при оценке эффективности являлись любой инсульт (ишемический или геморрагический) или системная эмболия, первичной конечной точкой при оценке безопасности – большое или небольшое, но клинически значимое кровотечение. Относительная эффективность ривароксабана и варфарина для профилактики инсульта и системной эмболии оказалась сходной у пациентов с СД (1,74 против 2,14 на 100 пациенто-лет, ОР=0,82) и без СД (2,12 против 2,32 на 100 пациенто-лет, ОР=0,92) ($p_{\text{взаимодействия}}=0,53$). Безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином в целом (ОР=1,00 и 1,12 для пациентов с СД и без него соответственно, $p_{\text{взаимодействия}}=0,43$) и, в частности, риск большого или небольшого, но клинически значимого кровотечения (ОР=0,98 и 1,09; $p_{\text{взаимодействия}}=0,17$), а также внутримозгового кровоизлияния (ОР 0,62 и 0,72; $p_{\text{взаимодействия}}=0,67$) не зависели от наличия СД. Таким образом, эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином оказались одинаковыми у пациентов с СД и без СД, что подтверждает целесообразность применения ривароксабана в качестве альтернативы варфарину у пациентов с ФП и СД. Также необходимо отметить выявлявшееся в данном субанализе достоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин при лечении больных с ФП и СД ривароксабаном

(OR=0,80; 95% ДИ: 0,64–0,99) по сравнению с применением варфарина.

В рандомизированном исследовании антигипертензивной терапии периндоприлом/индапамидом ADVANCE (n=11140) у больных СД 2 типа при его сочетании с ФП наблюдалось значительное увеличение частоты сердечно-сосудистой смерти (OR=1,61; 95% ДИ: 1,31–1,96; p<0,0001), смерти от всех причин (OR=1,77; 95% ДИ: 1,36–2,30; p<0,0001), фатального/нефатального ИМ (OR=1,27; 95% ДИ: 0,97–1,66; p<0,0001) [13]. Эти данные предполагают выбор для больных с ФП и СД НОАК с благоприятным влиянием на риск развития ИМ. В наиболее крупном мета-анализе 28 рандомизированных исследований (n=138948) применения НОАК в различных клинических ситуациях показано, что ривароксабан снижал (OR=0,78; 95% ДИ: 0,69–0,89; p<0,001), апиксабан не влиял (OR=0,94; 95% ДИ: 0,82–1,07; p=0,333), а дабигатран повышал вероятность возникновения ИМ (OR=1,30; 95% ДИ: 1,04–1,63; p=0,021) [14].

Антикоагулянтная терапия при сочетании ФП и хронической болезни почек

У больных СД со временем развивается поражение почек, а при их сочетании отмечается резкое увеличение сердечно-сосудистой и общей смертности [15]. ФП встречается у 15–20% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [16], и в большинстве случаев это ХБП 3-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 30–59 мл/мин) [17]. ХБП констатируют при клиренсе креатинина (КлКр) <60 мл/мин, определяемом по формуле Cockcroft-Gault. Между тем в ряде исследований у пациентов с ФП для адаптации дозы НОАК использовали значение КлКр <50 мл/мин. Во всех основных исследованиях НОАК для оценки функции почек использовали КлКр, вычислявшийся по формуле Cockcroft-Gault, которая уступает в точности формуле СКД-ЕРІ при тяжелых стадиях ХБП.

В крупных исследованиях у больных с ФП ХБП ассоциировалась с повышенным риском как инсульта, так и кровотечения [18, 19]. При умеренной дисфункции почек риск тромбэмболических осложнений увеличивался в 2,5 раза, а при тяжелой дисфункции – в 5,5 раза [20]. Такое влияние ХБП объясняют накоплением в крови уремических токсинов, нарушениями гемокоагуляции, функции тромбоцитов и их взаимодействия с сосудистой стенкой [21]. Значительно повышенный при КлКр<30 мл/мин риск кровотечения еще больше возрастает при приеме антикоагулянтов для профилактики тромбэмболических осложнений, в частности у пациентов с ФП [18]. В то же время тщатель-

но подобранная и контролируемая антикоагулянтная терапия больных с ФП и ХБП признается оправданной.

У участников исследования SPAF III с ФП и СКФ 30–59 мл/мин лечение варфарином (международное нормализованное отношение 2,0–3,0) сопровождалось снижением риска инсульта/системной эмболии на 76% (p<0,001) по сравнению с приемом аспирина при сопоставимой частоте кровотечений [22]. В большой шведской базе данных риск инсульта у пациентов с ФП и СКФ 30–59 мл/мин оказался ниже при приеме варфарина (скорректированное OR=0,76; 95% ДИ: 0,72–0,80) [23], а риск кровотечений – выше, особенно в начале терапии [24].

В целом НОАК при условии применения в адаптированных дозах вызывают на 19% меньше больших кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и КлКр 30–59 мл/мин [25]. В мета-анализе основных исследований НОАК у пациентов с КлКр 30–80 мл/мин, проведенном Del-Carpio Munoz F. с соавт., регистрировалось меньшее количество инсультов, системных эмболий и больших кровотечений при лечении НОАК в сравнении с терапией варфарином [26]. Авторы недавнего систематического обзора и сетевого мета-анализа с оценкой лечения 13 878 больных с ФП и КлКр 30–59 мл/мин также пришли к заключению, что в этой группе пациентов НОАК значительно снижают риск инсульта, системной эмболии и большого кровотечения по сравнению с варфарином [27]. Систематический обзор Kimachi M. с соавт. [28] включал 12545 больных с ФП и ХБП (КлКр 30–59 мл/мин у 12 155 и 15–29 мл/мин – у 390 пациентов), получавших НОАК или варфарин. Установлено, что НОАК уменьшали риск развития инсульта и системных эмболий (OR=0,81; 95% ДИ 0,95–1,00) и незначительно снижали частоту больших кровотечений (OR=0,79; 95% ДИ: 0,59–1,04) по сравнению с варфарином. Полученные результаты, по мнению авторов работы, должны побуждать врачей назначать НОАК пациентам с ФП и ХБП. Главное ограничение заключается в том, что данные этого исследования в основном отражают эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии при КлКр 30–59 мл/мин.

Результатов рандомизированных исследований антикоагулянтов у больных с ФП и КлКр 15–29 мл/мин в настоящее время недостаточно. Пациенты с СКФ<30 мл/мин исключались из исследований RE-LY (дабигатран) [29], ROCKET AF (ривароксабан) [30], и ENGAGE AF (эдоксабан) [31]. Больные с КлКр<25 мл/мин или уровнем креатинина в плазме>2,5 мг/мл исключались из проектов ARISTOTLE (апиксабан) [7] и AVERROES (апиксабан) [32]. Поскольку больные с тяжелой ХБП не включались в основные исследования НОАК, выполнялась переклассификация

ХБП у участников исследований RE-LY и ARISTOTLE с использованием формулы SKD-EPI, которая не привела к существенному изменению результатов [33, 34].

Как правило, сочетание ФП и ХБП наблюдается у пожилых пациентов с АГ, СД, ИБС в анамнезе. Соответственно, такие больные имеют высокие баллы риска инсульта по шкалам CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc. Наличие у них ХСН и указаний на перенесенный ишемический инсульт еще больше увеличивает риск инсульта и ухудшает прогноз больных. По результатам регистра РЕКВАЗА [35], пациенты с ФП в России имеют в основном высокий риск инсульта, дополнительно возрастающий при наличии ХБП. В связи с этим при выборе препаратов для профилактики инсульта у пациентов с ФП и ХБП важно учитывать доказательную базу отдельных НОАК и соответствие популяции участников рандомизированного исследования особенностям популяции больных с ФП, наблюдаемой врачом в реальной практике.

Из всех крупных исследований НОАК в проекте ROCKET AF участвовало наибольшее число больных с ХБП со сниженным КЛКр (<50 мл/мин) – 20,7%. Среднее число баллов риска инсульта по шкале CHADS₂ у них составляло 3,68; при этом у 91% пациентов с СКФ <50 мл/мин риск развития инсульта по шкале CHADS₂ составлял 3 балла и более [36]. В исследованиях RE-LY и ARISTOTLE число баллов по шкале CHADS₂ 3 и более имело по 45% пациентов с СКФ <50 мл/мин, а 2 балла – 36 и 38% больных соответственно [33, 34]. Таким образом, эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с варфарином были продемонстрированы в исследовании ROCKET AF на популяции с высокой коморбидностью, аналогичной имеющейся у пациентов, которых российские врачи наблюдают в собственной клинической практике.

Антикоагулянтная терапия с применением НОАК требует особой осторожности, поскольку у пациентов с ХБП эти препараты, выделяющиеся из организма через почки, могут накапливаться и способствовать геморрагическим осложнениям [37, 38]. При выборе определенного НОАК следует учитывать, что дабигатран на 80% выводится почками, а почечная экскреция апиксабана и ривароксабана значительно ниже – 27 и 33% соответственно. С точки зрения фармакокинетики препаратов разница в 6% не является клинически значимой.

В исследовании ROCKET AF единственным условием снижения дозы НОАК у больных с ХБП являлся КЛКр <50 мл/мин [30]. Пациенты с КЛКр 30–49 мл/мин получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки. Анализ результатов терапии в данной подгруппе был заранее запланирован в протоколе исследования, число пациентов математически рассчитано. Согласно полу-

ченным данным профиль эффективности ривароксабана не зависел от КЛКр.

Дизайн исследования RE-LY предполагал случайное распределение пациентов в группы лечения дабигатраном в дозах 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки вне зависимости от КЛКр [29]. До окончания исследования применявшиеся дозы препарата оставались неизвестными. Высокую дозу дабигатрана могли получать как больные, имевшие критерии ее снижения по действующей инструкции, так и те, которым она показана.

В исследовании ARISTOTLE апиксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза в сутки, снижавшейся до 2,5 мг 2 раза в сутки у больных, которые имели не менее 2 из следующих 3 критериев: уровень креатинина в плазме крови более 133 мкмоль/л, возраст 80 лет и старше, масса тела менее 60 кг. В целом в проекте ARISTOTLE апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки принимало лишь 4,7% пациентов [7]. В субанализе ARISTOTLE у больных ХБП с КЛКр ≤50 мл/мин показано снижение риска больших кровотечений (ОР=0,50; 95% ДИ: 0,38–0,66; p=0,005) при лечении апиксабаном по сравнению с приемом варфарина [34]. Обращает на себя внимание, что у данной категории пациентов в группе варфарина частота больших кровотечений превышала таковую в аналогичном субанализе RE-LY и даже в более коморбидной популяции больных ROCKET AF: 6,44, 5,49 и 4,7% в год соответственно. Можно предположить, что участники ARISTOTLE с КЛКр ≤50 мл/мин имели худший контроль международного нормализованного отношения при лечении варфарином. Соответственно, сравнение безопасности применения НОАК в этих исследованиях не может признаваться корректным.

Выбор доз НОАК основывается на оценке КЛКр, которая зависит от используемой для расчета формулы. В новом практическом руководстве Европейской ассоциации сердечного ритма по применению НОАК у больных с ФП указывается, что ни один из этих препаратов не может быть назначен при КЛКр <15 мл/мин. Сниженные дозы ривароксабана (15 мг 1 раз в сутки) или апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) могут применяться при КЛКр 15–30 мл/мин. Дабигатран не может использоваться при КЛКр <30 мл/мин, но при его значениях 30–50 мл/мин допустимо назначение данного НОАК в дозах 110 мг или даже 150 мг (в зависимости от риска кровотечения) 2 раза в сутки [39]. При сравнении критериев выбора сниженных доз НОАК, отраженных в инструкциях к ним, наиболее простым оказывается назначение ривароксабана – существенное снижение функции почек (КЛКр 15–49 мл/мин). Низкие дозы НОАК ингибиторов Ха фактора одобрены Европейским агентством лекарств для пациентов с КЛКр в диапазоне 15–30 мл/мин, но Европейское общество кардиологов не рекомендует их таким больным [40].

Дабигатран в дозе 75 мг 2 раза в день одобрен в США (но не в Европе) для пациентов с КЛКр в диапазоне 15–30 мл/мин. Согласно позиции российских экспертов, представленной в тексте национальных рекомендаций «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» [41], у пациентов с ФП и ХБП дабигатран нельзя назначать при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Ривароксабан не следует применять при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м², а при СКФ от 15 до 49 мл/мин/1,73 м² доза составляет 15 мг 1 раз в сутки. Апиксабан не используется при СКФ < 25 мл/мин/1,73 м², при уровне креатинина сыворотки > 133 мкмоль/л доза составляет 2,5 мг 2 раза в сутки. Эти положения уже не соответствуют представленным выше заключениям других групп экспертов.

В настоящее время продолжается исследование ривароксабана у пациентов с ФП и ХБП (XARENO). Целью работы является оценка прогрессирования нарушения функции почек и безопасности антикоагулянтной стратегии у пациентов с неклапанной ФП и СКФ 15–49 мл/мин/1,73 м² в рутинной клинической практике. Исследование планируется завершить в конце 2018 года.

Нормальная или незначительно сниженная функция почек у больных с ФП, получающих антикоагулянты, не исключает резкого ее ухудшения в течение последующего наблюдения. В такой ситуации наблюдается значительное увеличение риска сосудистых осложнений, кровотечений и смертельного исхода [42]. Среди причин подобного снижения фильтрационной функции почек традиционно рассматривались ухудшение внутривисцеральной гемодинамики в результате ФП, а также эмболии внутривисцеральных артерий тромбами из левого предсердия. В последние годы эти представления были дополнены обнаружением кальцификации почечных артерий на фоне лечения варфарином, ослабляющим антикальцифицирующее влияние витамина К на сосудистую стенку [43]. Сообщалось о развитии нефропатии (с гематурией и без нее) при приеме даже невысоких доз варфарина [44]. Fanola C. L. с соавт. [45] наблюдали у больных с исходным КЛКр 30–59 мл/мин резкое увеличение частоты случаев развития тяжелой дисфункции почек на фоне лечения варфарином (ОР=14,5; 95% ДИ: 6,7–31,3; p<0,001). Напротив, НОАК, по-видимому, не вызывают повреждения почек. В мета-анализе Caldeira D. с соавт. лечение НОАК не влияло на риск развития дисфункции почек (ОР=0,96; 95% ДИ 0,87–1,07) в 6 рандомизированных контролируемых исследованиях [46].

Анализ результатов исследования ROCKET AF показал статистически значимое снижение КЛКр (mean±SD) среди пациентов, получавших варфарин (-4,3±14,6 мл/мин),

по сравнению с больными, принимавшими ривароксабан (-3,5±15,1 мл/мин; p<0,001) [47]. Ретроспективный анализ данных, полученных в проекте RE-LY, также выявил большее снижение КЛКр при лечении варфарином в сравнении с дабигатраном [48]. Отличительной особенностью первого из этих анализов является доказательство значительного снижения риска инсульта/системной эмболии при терапии ривароксабаном (ОР=0,50; 95% ДИ: 0,27–0,93) в сравнении с приемом варфарина у больных с ухудшающейся фильтрационной функцией почек (пациенты со снижением КЛКр более чем на 20% в любое время в течение исследования по сравнению со значением КЛКр при скрининге) [47]. При динамической оценке функции почек в исследовании ARISTOTLE не наблюдались существенные различия изменений функции почек в группах лечения апиксабаном или варфарином. У пациентов с ухудшающейся фильтрационной функцией почек апиксабан существенно не превосходил варфарин в способности снижать риск развития инсульта или системной эмболии (ОР=0,80; 95% ДИ: 0,51–1,24; p=0,86) [49].

Функцию почек у больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо контролировать минимум ежегодно, но более часто (через каждые 6 месяцев) у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, особенно при лечении дабигатраном. При КЛКр ≤ 60 мл/мин может применяться следующий алгоритм мониторинга функции почек: КЛКр/10 = интервал между 2 оценками функции почек в месяцах (например, при КЛКр 40 мл/мин почечная функция должна контролироваться каждые 4 месяца). Пациентам с КЛКр 15–30 мл/мин рекомендуется ежеквартальный мониторинг почечной функции. Первоначальный и последующий мониторинг функции почек рекомендуется проводить с использованием формулы Cockcroft-Gault, применявшейся в основных исследованиях НОАК [40].

Заключение

НОАК могут применяться для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП у больных СД и ХБП, наличие которых способно влиять на эффективность и безопасность антитромботической терапии. Отсутствие прямых сравнительных исследований НОАК не позволяет убедительно заявлять о превосходстве какого-либо из них, в том числе в этих особых ситуациях. Поэтому основные аргументы сводятся к констатации степени изученности апиксабана, дабигатрана, ривароксабана у коморбидных пациентов с ФП и результатом сравнения НОАК с традиционной терапией варфарином. Ривароксабан в исследовании ROCKET-AF изучался у наиболее коморбидных пациентов, доля больных СД в нем была максимальной

в сравнении с важнейшими исследованиями других НОАК. Ривароксабан (20 мг 1 раза в сутки), в отличие от апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) и дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки), снижает риск тромбэмболических и геморрагических осложнений в сравнении с варфарином

независимо от наличия СД. В исследовании ROCKET-AF ривароксабан запланированно назначался в разных дозах у больных с ФП и сохранной или сниженной функцией почек, что позволяет обоснованно применять его по 15 мг 1 раз в день при КЛКр 15–49 мл/мин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41 (Suppl 1):S1–159.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 Update: A Report From The American Heart Association. *Circulation*. 2018;137 (12):e67–492. DOI:10.1161/CIR.0000000000000558
- Naser N, Dilic M, Durak A, Kulic M, Pepic E, Smajic E et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Materia Socio Medica*. 2017;29 (4):231. DOI:10.5455/msm.2017.29.231–236
- Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015;29 (1):88–92. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2014.09.002
- Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the Role of Oxidative Stress in Atrial Fibrillation and Diabetes: Editorial Comment. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2015;26 (2):223–5. DOI:10.1111/jce.12560
- Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *The American Journal of Cardiology*. 2014;114 (8):1217–22. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.045
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365 (11):981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039
- Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, White HD, Paolini JF, Nessel CC et al. Factors Associated With Major Bleeding Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63 (9):891–900. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.013
- Brambatti M, Darius H, Oldgren J, Clemens A, Noack HH, Brueckmann M et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *International Journal of Cardiology*. 2015;196:127–31. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.141
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383 (9921):955–62. DOI:10.1016/S0140–6736 (13) 62343–0
- Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2017;33 (3):e2876. DOI:10.1002/dmrr.2876
- Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *American Heart Journal*. 2015;170 (4):675–682. e8. DOI:10.1016/j.ahj.2015.07.006
- Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *European Heart Journal*. 2009;30 (9):1128–35. DOI:10.1093/eurheartj/ehp055
- Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2 (5):e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592
- Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24 (2):302–8. DOI:10.1681/ASN.2012070718
- Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29 (7):S71–8. DOI:10.1016/j.cjca.2013.04.005
- Kooiman J, van de Peppel WR, van der Meer FJM, Huisman MV. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs. *J Thromb Haemost*. 2011;9 (8):1652–3. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04347.x
- Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367 (7):625–35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594
- Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GYH. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44 (5):1329–36. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.000883
- Bauer A, Limperger V, Nowak-Göttl U. End-stage renal disease and thrombophilia: Hämostaseologie. 2015;36 (2):103–7. DOI:10.5482/HAMO-14-11-0063
- Lutz J, Jurk K, Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017;10:135–43. DOI:10.2147/IJNRD.S105771
- Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6 (11):2599–604. DOI:10.2215/CJN.02400311
- Friberg L, Benson L, Lip GYH. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36 (5):297–306. DOI:10.1093/eurheartj/ehu139
- Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015;350: h246. DOI:10.1136/bmj.h246
- Bai Y, Chen H, Yang Y, Li L, Liu X-Y, Shi X-B et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review. *Thrombosis Research*. 2016;137:46–52. DOI:10.1016/j.thromres.2015.11.020
- Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117 (1):69–75. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.09.046
- Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:162–9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.303
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with

- chronic kidney disease. Cochrane Kidney and Transplant Group, редактор. Cochrane Database of Systematic Reviews [Интернет]. 2017 [цитируется по 7 июня 2018 г.]; DOI:10.1002/14651858.CD011373. pub2
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361 (12):1139–51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561
 30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365 (10):883–91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638
 31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369 (22):2093–104. DOI:10.1056/NEJMoa1310907
 32. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364 (9):806–17. DOI:10.1056/NEJMoa1007432
 33. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. 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. *Circulation*. 2014;129 (9):961–70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
 34. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2012;33 (22):2821–30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274
 35. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С., Марцевич С. Ю., Воробьев А. Н., Загребельный А. В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибриляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии*. 2014;10 (4):366–77. [Loukianov M. M., Boytsov S. A., Yakushin S. S., et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10 (4):366–377.]
 36. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32 (19):2387–94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342
 37. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, Fenoglio R, Baldovino S, Roccatello D. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Internal and Emergency Medicine*. 2017;12 (8):1101–8. DOI:10.1007/s11739-017-1753-2
 38. Harel Z, Sood MM, Perl J. Comparison of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with chronic kidney disease: *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015;24 (2):183–92. DOI:10.1097/MNH.0000000000000098
 39. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39 (16):1330–93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136
 40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37 (38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
 41. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. et al. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8:7–37. [Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V., Kobalava J. D., Bobkova I. N., Villevalde S. V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8:7–37.] DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
 42. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M et al. Renal impairment in a “real-life” cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). *Am J Cardiol*. 2013;111 (8):1159–64. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.12.045
 43. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O’Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart*. 2015;2 (1):e000300. DOI:10.1136/openhrt-2015-000300
 44. Narasimha Krishna V, Warnock DG, Saxena N, Rizk DV. Oral Anticoagulants and Risk of Nephropathy. *Drug Safety*. 2015;38 (6):527–33. DOI:10.1007/s40264-015-0290-z
 45. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ, Ko D, Sisson EK, Henault LE et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non – vitamin K oral anticoagulants. *American Heart Journal*. 2017;184:150–5. DOI:10.1016/j.ahj.2016.08.017
 46. Caldeira D, Gonçalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis: NOACS AND INCIDENCE OF RENAL FAILURE. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015;24 (7):757–64. DOI:10.1002/pds.3791
 47. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin Clinical Perspective: Insights From ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134 (1):37–47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890
 48. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65 (23):2481–93. DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.577
 49. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2016;1(4):451. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170

Материал поступил в редакцию 07/02/2018