

Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и сопутствующей хронической болезни почек: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

И.С. ДААБУЛЬ, А.А. СОКОЛОВА, И.Л. ЦАРЕВ, Д.А. НАПАЛКОВ, В.В. ФОМИН

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах:

Даабуть Ирина Сергеевна – врач-терапевт лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: dririnadaaboul@mail.ru

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Царев Иван Леонидович – аспирант кафедры факультетской терапии №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: mudravr@gmail.com

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: dminap@mail.ru

Фомин Виктор Викторович – чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: 8 (499) 248-62-22; e-mail: fomin_vic@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В последние годы как отечественными, так и зарубежными авторами было опубликовано много работ по антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий (ФП). Самые крупные из них посвящены изучению прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), появившихся в данной области начиная с 2009 года, и их сравнению с антагонистами витамина К (АВК) по эффективности, безопасности и другим важным характеристикам. Исследований, посвященных ПОАК и сравнению их как с АВК, так и между собой при ФП в сочетании со сниженной фильтрационной функцией почек, гораздо меньше, и большинство из них носят ретроспективный характер. Между тем распространенность хронической болезни почек (ХБП) в популяции весьма высока, и при подборе антикоагулянтной терапии именно таким больным врачи сталкиваются с наибольшими трудностями.

Цель. Оценить влияние АВК и ПОАК на фильтрационную функцию почек в реальной клинической практике у пациентов с ФП в зависимости от стадии ХБП.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное неинтервенционное наблюдательное исследование в параллельных группах, в которое вошли 92 пациента с ФП и ХБП 1–4 стадии (С1–С4). Группу сравнения составили 35 пациентов с ФП без сопутствующей ХБП. Возраст пациентов варьировал от 44 до 94 лет (средний возраст составил $72,2 \pm 8,5$ лет). Пациенты обеих групп получали антикоагулянтную терапию АВК (варфарином) или одним из зарегистрированных в РФ ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан). При динамическом наблюдении (медиана наблюдения составила 10 месяцев) контрольные визиты осуществлялись каждые 3 месяца. Во время визитов проводилась оценка эффективности (инсульты/ТИА и ТЭО) и безопасности (большие и малые геморрагические события) антикоагулянтной терапии, а также функционального состояния почек в динамике (КК по Кокрофту – Голту, СКФ по СКД-ЕП).

Результаты. Приводятся основные результаты по группе пациентов с ФП и ХБП. Значимой динамики фильтрационной функции почек в зависимости от принимаемого антикоагулянта (АВК или представители класса ПОАК) выявлено не было. За время наблюдения не было зарегистрировано тромбоземболических осложнений и больших кровотечений. На фоне приема любой из доз ривароксабана отмечалось больше малых геморрагических событий, чем на фоне приема других антикоагулянтов.

Выводы. У пациентов с ФП и ХБП не было выявлено достоверного влияния того или иного антикоагулянта на фильтрационную функцию почек, что, возможно, связано с получаемой в большом проценте случаев сопутствующей нефропротективной терапией (иАПФ/БРА, антагонисты кальция, статины). Терапия ПОАК и варфарином у пациентов с ФП и ХБП в течение в среднем 10 месяцев наблюдения была эффективна и безопасна. При ФП и ХБП из ПОАК несколько более предпочтительным в отношении малых геморрагических событий представляется использование дабигатрана или апиксабана, лечение которыми реже приводит к развитию геморрагических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий (ФП), прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), антагонисты витамина К (АВК), варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, хроническая болезнь почек (ХБП)

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and concomitant chronic kidney disease:

THE RESULTS OF A PROSPECTIVE STUDY

Irina S. DAABUL, Anastasiya A. SOKOLOVA, Ivan L. TSAREV, Dmitry A. NAPALKOV, Viktor V. FOMIN

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Daabul Irina Sergeevna – MD, general practitioner of treatment and diagnostic department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: dririnadaaboul@mail.ru

Sokolova Anastasiya Andreevna – MD, PhD, assistant professor of Chair of Faculty Therapy №1 of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of

Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: sokolovastasya@rambler.ru

Tsarev Ivan Leonidovich – MD, Junior Researcher, PhD Student of Chair of Faculty Therapy №1 of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: mudravr@gmail.com

Napalkov Dmitry Aleksandrovich – MD, PhD, Professor of Chair of Faculty Therapy

№1 Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: dminap@mail.ru

Fomin Viktor Viktorovich – Corresponding Member of RAS, Professor, MD, Vice-Rector for Clinical Work and Additional Professional Education, Head of the Department of Faculty Therapy No. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (499) 248-62-22; e-mail: fomin_vic@mail.ru

ABSTRACT

In recent years, both Russian and foreign authors have published many papers on anticoagulant therapy for atrial fibrillation (AF). The largest are devoted to the study of direct oral anticoagulants (DOACs), which have appeared in this field since 2009, and their comparison with vitamin K antagonists (VKAs) in terms of efficacy, safety and other important characteristics. There are far fewer studies on DOACs and their comparison with VKAs and with each other in patients with AF and reduced kidney function. Most of them are retrospective. Meanwhile, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the population is very high, and doctors are faced with a problem of selecting anticoagulant therapy for these patients.

Purpose. To assess the effect of VKAs and DOACs on renal function in real clinical practice in patients with AF depending on the stage of CKD.

Materials and methods. A prospective single-centre non-randomized non-interventional observational study in parallel groups was conducted. The study included 92 patients with AF and CKD of 1-4 stages (S1-S4). The comparison group consisted of 35 patients with AF without concomitant CKD. The patients' age ranged from 44 to 94 years (mean age was 72.2 ± 8.5 years). Patients of both groups received anticoagulant therapy with VKA (warfarin) or one of the registered in the Russian Federation DOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban). During the observation (median was 10 months), follow-up visits were every 3 months. On visits we conducted the evaluation of effectiveness (strokes / TIA and thromboembolic complications) and safety (major and minor hemorrhagic events) of anticoagulant therapy, as well as the dynamics of kidney function (CC by Cockcroft-Gault, GFR by CKD-EPI).

Results. The main results are devoted to patients with AF and concomitant CKD. Significant dynamics of the kidney function depending on the anticoagulant taken (VKA or representatives of the DOACs class) were not identified. There were not any thromboembolic complications and major bleedings during the observation period. Statistically significant more minor bleedings on any dose of rivaroxaban in comparison with other anticoagulants were identified.

Conclusions. In patients with AF and CKD, there was no significant effect of one or another anticoagulant on the kidney function, which is probably related to the concomitant nephroprotective therapy obtained in a large percentage of cases (ACE inhibitors / ARA, calcium antagonists, statins). Therapy with DOACs and warfarin in patients with AF and CKD for an average of 10 months of follow-up was effective and safe. In case of AF and CKD combination, the use of dabigatran or apixaban seems to be more preferable in relation to minor bleedings, the use of which less often leads to the development of hemorrhagic events.

Keywords: atrial fibrillation (AF), direct oral anticoagulants (DOACs), vitamin K antagonists (VKA), warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, chronic kidney disease (CKD)

For citation: Daabul I.S., Sokolova A.A., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Fomin V.V. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and concomitant chronic kidney disease: the results of a prospective study. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 5: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-5-14-19>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто встречаемой аритмией у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1]. При этом у пациентов с ХБП ФП ассоциируется с большей частотой как ишемического инсульта (системных эмболий), так и кровотечений в сравнении с общей популяцией пациентов с ФП.

Постоянный прием оральных антикоагулянтов является наиболее эффективной формой профилактики тромботических осложнений у пациентов с ФП. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2016 г. после изучения результатов проведенных на тот момент исследований прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) были признаны более предпочтительными к назначению (при отсутствии противопоказаний), нежели варфарин, у пациентов с ФП и сохраненной, а также умеренно сниженной (КК 30–49 мл/мин) фильтрационной функцией почек [2].

Использование ПОАК у пациентов с ФП и сопутствующей ХБП требует выбора корректных доз препаратов в связи с различным почечным клиренсом представителей класса ПОАК и необходимостью соблюдения баланса «польза/риск». Однако в литературе практически отсутствуют данные по проспективным исследованиям ПОАК, а также их сравнению между собой при ФП, сочетающейся с ХБП. Опубликовано несколько субанализов основных рандомизированных клинических исследований (РКИ) – RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE у пациентов с ФП в зависимости от степени снижения фильтрационной функции почек [3–6]. К недостаткам такого вида сбора данных можно отнести ретроспективный характер, а также сопоставление каждого ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана) только с варфарином. Кроме того, в ряде работ и клинических наблюдений приводятся данные о том, что ПОАК, как и варфарин, могут приводить к развитию антикоагулянт-ассоциированной нефропатии [7]. В настоящее время для понимания эффективности и безопасности использования ПОАК в когорте пациентов с ХБП проводятся несколько исследований среди пациентов с конечными стадиями ХБП, а также исследования, оценивающие влияние ПОАК на прогрессирование ХБП (исследование XARENO, NCT02663076 [8]; RE-ELECT, NCT03789695 [9]).

Целью нашей работы было оценить влияние оральных антикоагулянтов (варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) на фильтрационную функцию почек в повседневной клинической практике у пациентов с ФП, в зависимости от стадии ХБП, и сравнить эффективность и безопасность препаратов между собой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное одноцентровое нерандомизированное неинтервенционное наблюдательное исследование в параллельных группах, оценивающее эффективность и безопасность использования варфарина и доступных в РФ ПОАК, у пациентов с умеренно сниженной функцией почек, а также их влияние на

фильтрационную способность почек (медиана наблюдения составила 10 месяцев).

Всего в исследование было включено 127 пациентов с ФП: 92 с диагностированной ХБП (группа ХБП (+)) и 35 – без ХБП (группа ХБП (-)). Средний возраст участвовавших больных составил $72,2 \pm 8,5$ лет. Пациенты имели высокий риск тромботических осложнений (в среднем 4 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) и умеренный риск развития больших кровотечений (средний балл по HAS-BLED – 1,4). Из сопутствующей патологии чаще всего (в 96,1%) встречалась артериальная гипертензия (АГ), четверть больных (25,2%) страдала сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Ряд пациентов имели в анамнезе перенесенные сердечно-сосудистые события (17,3% пациентов перенесли ранее инфаркт миокарда (ИМ), а 18,9% – ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА)). В качестве сопутствующей терапии большинство больных получали препараты с доказанными нефропротективными свойствами: 74,8% – иАПФ/БРА, 62,2% – статины.

Сравнительная характеристика пациентов из групп ХБП (+) и ХБП (-) представлена в *таблице 1*.

Достоверные различия между группами были получены по возрасту (в группе ХБП (+) пациенты были достоверно старше пациентов из группы ХБП (-), $p < 0,001$), количеству баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED (в группе ХБП (+) пациенты имели больший риск как тромботических, так и геморрагических событий), а также по показателям фильтрационной функции почек (СКФ по СКД-EPI и КК), что согласуется с характеристиками пациентов с ХБП в популяции. По сопутствующей патологии достоверных различий между двумя группами не было. По сопутствующей терапии достоверные различия были получены по частоте назначений блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ и БРА) и β -адреноблокаторов: они достоверно чаще назначались пациентам с сопутствующей ХБП. По остальным группам препаратов, потенциально способных оказывать влияние на функцию почек (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы протонной помпы, диуретики, АМКР и статины), достоверных различий между группами выявлено не было.

Всем пациентам в процессе наблюдения каждые 3 месяца проводили оценку динамики фильтрационной функции почек, а также эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

В зависимости от принимаемого антикоагулянта пациенты в группе ХБП (+) распределились следующим образом (*рис. 1*).

Чаще всего пациенты в нашей выборке из группы ХБП (+) принимали дабигатран, вторым по частоте назначений пациентам с ХБП стал варфарин (27%), третьим – апиксабан.

Распределение пациентов с ХБП в исследовании по стадиям представлено в *таблице 2*.

В нашей работе преобладали пациенты с 3а-, 2- и 3б-стадиями ХБП (в общей сложности – 92,4% от общего числа с ФП и ХБП).

Исходные характеристики фильтрационной функции почек (КК, СКФ) у пациентов с ХБП, принимающих различные ПОАК и варфарин, достоверно не различались.

В таблице 3 представлены основные характеристики пациентов с ФП и ХБП в зависимости от принимаемого ими антикоагулянта.

В целом пациенты, принимающие разные ОАК, не различались. Однако при попарном сравнении пациенты, принимавшие дабигатран, были достоверно моложе пациентов, принимавших ривароксабан ($p = 0,047$). Также пациенты, принимавшие апиксабан, имели достоверно более высокий риск тромботических событий по сравнению с больными, получавшими дабигатран ($p = 0,015$). А в группе варфарина оказались пациенты с достоверно более высоким расчетным риском кровотечений по шкале HAS-BLED, чем пациенты в группе дабигатрана ($p = 0,036$).

Исходные характеристики фильтрационной функции почек (клиренс креатинина и СКФ) у пациентов с ФП и

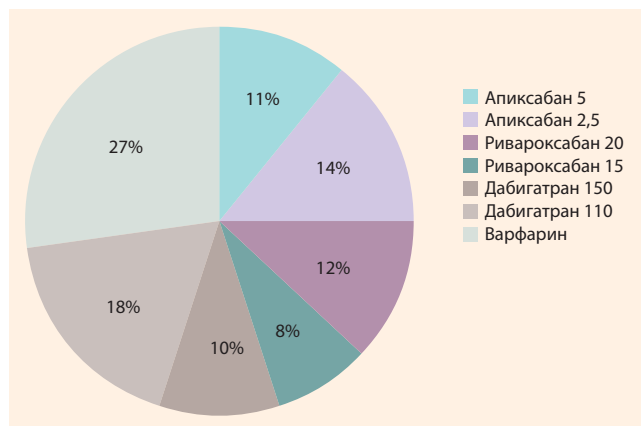
● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов с ФП в зависимости от наличия сопутствующей ХБП

● **Table 1.** Comparative characterisation of patients with AF depending on the concomitant presence of CKD

Характеристика пациентов	ХБП (+) (n = 92)	ХБП (-) (n = 35)	p
Мужчины	36 (39,1%)	18 (51,4%)	0,21
Женщины	56 (60,9%)	17 (48,6%)	0,21
Средний возраст, годы	73,8 ± 7,82	68,0 ± 8,89	<0,001
Средний ИМТ, кг/м ²	29,5 ± 5,28	28,3 ± 4,14	0,26
HAS-BLED средний, балл	1,6 ± 0,83	1,1 ± 0,83	<0,01
CHA ₂ DS ₂ -VASc средний, балл	4,3 ± 1,47	3,1 ± 1,48	<0,001
СКФ (СКД-EPI) сред., мл/мин/1,73 м ²	54,1 ± 16,13	79,3 ± 10,59	<0,001
КК (по Кокрофту – Голту) сред., мл/мин	62,7 ± 23,53	89,4 ± 23,55	<0,001
Сопутствующая патология			
ОНМК/ТИА в анамнезе	19 (20,7%)	5 (14,3%)	0,57
ИМ в анамнезе	17 (18,5%)	5 (14,3%)	0,77
Сахарный диабет	27 (29,3%)	5 (14,3%)	0,13
Артериальная гипертензия	90 (97,8%)	32 (91,4%)	0,13
ХСН (ФВ<40%)	9 (9,8%)	3 (8,6%)	1,00
Сопутствующая терапия			
иАПФ/БРА	74 (80,4%)	21 (60,0%)	0,02
Бета-блокаторы	67 (72,8%)	19 (54,3%)	0,046
Блокаторы кальциевых каналов	23 (25%)	12 (34,3%)	0,30
Диуретики	46 (50%)	17 (48,6%)	0,89
АМКР	27 (29,3%)	9 (25,7%)	0,85
Амиодарон	16 (17,4%)	3 (8,6%)	0,27
Статины	57 (62%)	22 (62,9%)	0,93
Ингибиторы протонной помпы	39 (42,4%)	13 (37,1%)	0,59
Длительная терапия варфарином в анамнезе	39 (42,4%)	11 (31,4%)	0,26

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов с ФП и ХБП по препаратам и их дозировкам

● **Figure 1.** Disposition of patients with AF and CKD to drugs and drug dosages



ХБП, в зависимости от получаемого ими препарата, достоверно не различались. Однако при попарном сравнении было получено достоверное различие по КК между группами пациентов, принимающих варфарин и дабигатран: в группе принимающих варфарин КК был достоверно ниже ($p = 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения нами не было выявлено достоверного изменения фильтрационной функции почек ни в одной из групп (рис. 2–4).

Несмотря на высокий расчетный риск тромботических событий по шкале CHA₂DS₂-VASc (4,3 ± 1,47 балла) в группе пациентов с ХБП, мы не наблюдали у них тромбоэмболических осложнений ФП ни на одном из препаратов, что можно объяснить не столь длительным периодом наблюдения. С другой стороны, довольно значительным клиническим фактом стало то, что за все время нашего наблюдения на фоне приема варфарина и ПОАК пациентами с ФП и ХБП не произошло ни одного большого кровотечения. Нами было зафиксировано 25 малых геморрагических событий, не потребовавших отмены антикоагулянтной терапии (за исключением одного небольшого клинически значимого кровотечения из язвы

● **Таблица 2.** Распределение пациентов с ФП и по стадиям ХБП

● **Table 2.** Disposition of patients with AF and CKD stages

Стадии ХБП	СКФ по СКД-EPI	Количество пациентов
C1	>90 мл/мин/1,73 м ²	5 (5,4%)
C2	60–89 мл/мин/1,73 м ²	28 (30,4%)
C3a	45–59 мл/мин/1,73 м ²	31 (33,7%)
C3b	30–44 мл/мин/1,73 м ²	26 (28,3%)
C4	15–29 мл/мин/1,73 м ²	2 (2,2%)

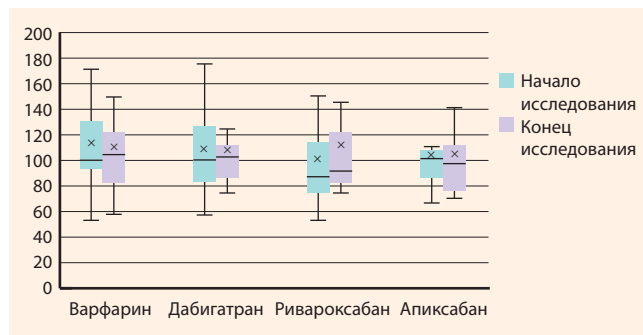
Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; C1–C5 – стадии ХБП.

● **Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с ФП и ХБП в зависимости от принимаемого антикоагулянта
 ● **Table 3.** Comparative characterisation of patients with AF and CKD depending on anticoagulant taken

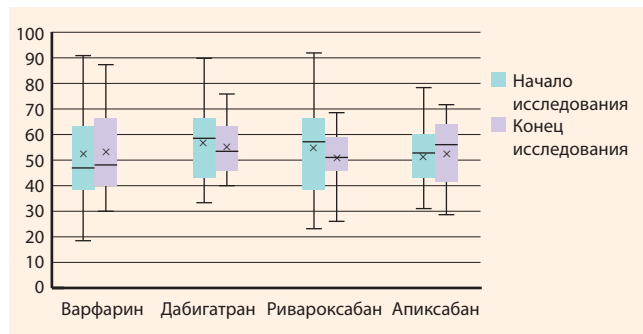
Показатель	Дабигатран (n = 26)	Ривароксабан (n = 18)	Апиксабан (n = 23)	Варфарин (n = 25)	p
Средний возраст	70,9 ± 7,07	75,7 ± 6,61	75,0 ± 9,02	74,4 ± 7,82	0,155
HAS-BLED, баллы ± SD	1,3 ± 0,88	1,5 ± 0,79	1,7 ± 0,89	1,8 ± 0,72	0,240
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы ± SD	3,8 ± 1,66	4,3 ± 1,49	4,7 ± 1,10	4,2 ± 1,46	0,143
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	57,4 ± 16,08	56,8 ± 18,02	52,2 ± 11,80	51,0 ± 17,11	0,412
КК (по Кокрофту – Голту), мл/мин	71,6 ± 23,71	60,4 ± 24,91	61,7 ± 24,09	56,3 ± 19,13	0,113

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, КК – клиренс креатинина, SD – стандартное отклонение.

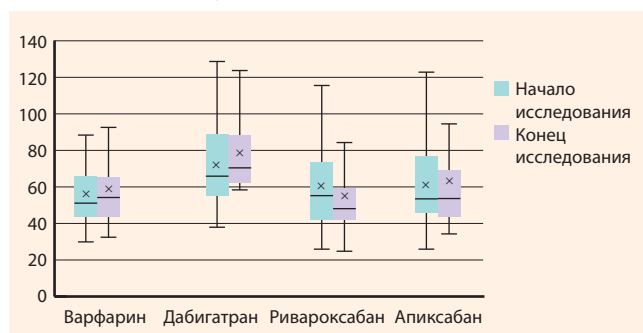
● **Рисунок 2.** Динамика уровня креатинина (мкмоль/л) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП
 ● **Figure 2.** Dynamics of creatinine level (μmol/l) in patients with CKD on various oral anticoagulants



● **Рисунок 3.** Динамика СКФ (СКД-EPI, мл/мин/1,73 м²) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП
 ● **Figure 3.** Dynamics of GFR (СКД-EPI, mL/min/1.73 m²) in patients with CKD on various oral anticoagulants



● **Рисунок 4.** Динамика КК (мл/мин) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП
 ● **Figure 4.** Dynamics of QC (mL/min) in patients with CKD on various oral anticoagulants



желудка, при котором производилась временная отмена антикоагулянта с последующим возобновлением его приема). Распределение геморрагических событий, в зависимости от принимаемого препарата и его дозировки, представлено на рисунке 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

В масштабной ретроспективной работе M. Vohm и соавт., проведенной на основе исследования RE-LY, показано, что у пациентов, получавших варфарин, снижение СКФ было более выраженным по сравнению с пациентами, принимавшими дабигатран в любой из доз (110 или 150 мг 2 раза в день) [10]. В субанализе исследования ROCKET-AF Christopher V. Fordyce с колл. также выявили большее снижение КК у пациентов, получавших варфарин ($-4,3 \pm 14,6$ мл/мин) по сравнению с пациентами, получавшими ривароксабан ($-3,5 \pm 15,1$ мл/мин, $p < 0,001$) [11]. Hijazi Z. и соавт., основываясь на данных исследования ARISTOTLE, сравнили эффективность и безопасность терапии апиксабаном и варфарином в зависимости от изменения функции почек со временем [11]. Клинически значимых различий по динамике КК или СКФ между группами выявлено не было. Приведенные выше работы позволяли предполагать наличие нефропротективного действия у класса ПОАК, однако достоверность этих данных ограничена ретроспективностью их получения.

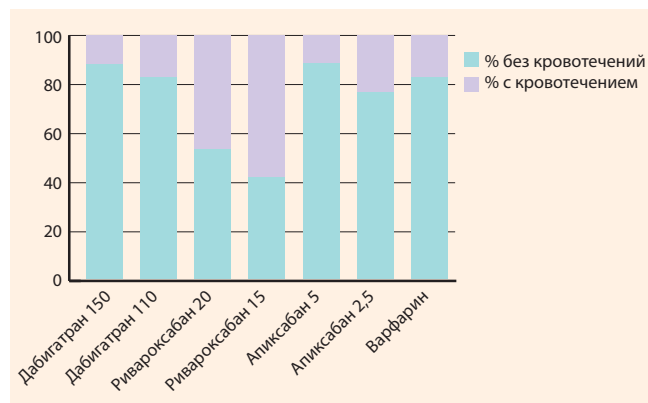
Основными ограничениями нашего исследования являются отсутствие рандомизации, открытый характер исследования, непродолжительный период наблюдения и ограниченное число участвовавших пациентов. Поэтому полученные данные по различиям между группами препаратов следует интерпретировать с осторожностью.

В любом случае не следует недооценивать роль малых кровотечений в связи с тем, что именно они нередко становятся причиной прерывания/прекращения антикоагулянтной терапии, а это, в свою очередь, в разы повышает риски развития тромбоэмболических осложнений ФП, а также является неблагоприятным предиктором общей смертности у пациентов с ФП [12].

ВЫВОДЫ

В целом же можно заключить, что прием того или иного ПОАК или варфарина пациентами с ФП и ХБП

- **Рисунок 5.** Частота кровотечений в зависимости от антикоагулянта и его дозы у пациентов с ФП и ХБП (в %)
- **Figure 5.** Bleeding rate depending on the anticoagulant and its dose in patients with AF and CKD (%)



достоверно не влиял на динамику фильтрационной функции почек, что, возможно, связано с получаемой в большом проценте случаев сопутствующей нефропротективной терапией (иАПФ/БРА и статинами). ПОАК, вероятно, имеют нефропротективный эффект только относительно сравнения с терапией антагонистами витамина К. Терапия различными ПОАК (как и варфарином) у пациентов с ФП и ХБП в течение чуть менее года не сопровождалась развитием тромбоземболических осложнений и больших кровотечений, что свидетельствует в пользу ее эффективности и безопасности. В связи с достоверно большим количеством малых геморрагических событий на фоне приема ривароксабана, независимо от его дозы, у пациентов с ФП и умеренно выраженной ХБП предпочтительными к применению можно считать терапию дабигатраном и апиксабаном.



Поступила/Received 03.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Olesen J.B. et al., Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-35.
- Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the 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 endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016.
- Hijazi Z. 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.
- Fox K.A. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387-94.
- Hohnloser S.H. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2821-30.
- Racchah B.H. et al. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest.* 2016;149(6):1516-24.
- Wheeler D.S., Giugliano R.P., and Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):461-7.
- Factor XA – Inhibition in RENal Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation – Observational Registry (XARENO). [cited 2019 18/02]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663076?cond=NCT02663076&rank=1>.
- Dabigatran vs Warfarin in AF Patients With T2D and CKD (RE-ELECT). [cited 2019 18/02]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03789695?cond=re-elect&rank=1>.
- Böhm M. et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2481-93.
- Hijazi Z. 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 Cardiol.* 2016;1(4):451-60.
- Fumagalli S., Said S.A.M., Laroche C., Gabbai D., Marchionni N., Boriani G., Maggioni A.P., Popescu M.I., Rasmussen R.H., Crijns H.G.J.M., Lip G.Y.P. on behalf of the EORP-AF investigators. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe. *J Am Coll Cardiol EP.* 2015;1:326-34. doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.019.