

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек диабетической и недиабетической этиологии

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

ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) I—III стадии.

Материалы и методы. В когортное исследование в параллельных группах включили 92 пациентов с ФП и ХБП I—III стадии диабетической и недиабетической природы, получающих терапию ППОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) и антагонистами витамина К (варфарин). Продолжительность наблюдения составила 12 мес.

Результаты. За 1 год наблюдения тромбоземболических осложнений и кровотечений, потребовавших госпитализации пациентов или гемотрансфузий, не зарегистрировано. Клинически значимое прогрессирование ХБП в группах терапии антагонистами витамина К и ППОАК отсутствовало. Тем не менее в подгруппе пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению с пациентами с ХБП недиабетической этиологии выявлены более интенсивное снижение скорости клубочковой фильтрации и большая частота развития геморрагических осложнений.

Заключение. У пациентов с ФП неклапанной этиологии, имеющих ХБП (диабетической и недиабетической природы), применение ППОАК эффективно и безопасно предотвращает тромбоземболические осложнения вне зависимости от стадии ХБП. В то же время прогрессирование ХБП на фоне СД при приеме антикоагулянтов происходит быстрее, чем в его отсутствие, вне зависимости от конкретного антикоагулянта. У пациентов с ФП, СД и ХБП чаще возникают геморрагические осложнения, что обуславливает необходимость более частого наблюдения и контроля за функциональным состоянием почек.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, прямые пероральные антикоагулянты, безопасность, геморрагические осложнения, хроническая болезнь почек.

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and reduced kidney function of diabetic and non-diabetic etiologies

A.A. SOKOLOVA, I.S. DAABUL, I.L. TSAREV, D.A. NAPALKOV, V.V. FOMIN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with atrial fibrillation (AF) and stages I-III chronic kidney disease (CKD).

Subjects and methods. The cohort parallel-group study included 92 patients with AF and stages I-III diabetic and non-diabetic CKD, who were treated with DOACs (dabigatran, rivaroxaban, or apixaban) and vitamin K antagonists (warfarin). The follow-up duration was 12 months.

Results. Thromboembolic events and bleeding, which required patient hospitalization or blood transfusions, were not recorded during 1-year follow-up. There was no clinically significant progression of CKD in the groups of therapy with vitamin K antagonists or DOACs. Just the same, a more intense decrease in glomerular filtration rate and a high rate of hemorrhagic complications were revealed in the subgroup of patients with diabetes mellitus (DM) versus those with non-diabetic CKD.

Conclusion. In patients with non-valvular AF and diabetic and non-diabetic CKD, the use of DOACs effectively and safely prevents thromboembolic events, irrespective of the stage of CKD. At the same time, in patients taking anticoagulants, CKD progresses more rapidly in the presence of DM than in its absence, regardless of a specific anticoagulant. Hemorrhagic complications are more common in patients with AF, DM, and CKD, which requires more frequent monitoring of their kidney function.

Keywords: non-valvular atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, direct oral anticoagulants, safety, hemorrhagic complications, chronic kidney disease.

АВК — антагонисты витамина К

АКТ — антикоагулянтная терапия

КК — клиренс креатинина

МНО — международное нормализованное отношение

ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты

СД — сахарный диабет

ФП — фибрилляция предсердий

ХБП — хроническая болезнь почек

В настоящее время актуальность исследований, направленных на изучение особенностей антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ППОАК), не вызывает сомнений, что обусловлено в пер-

вую очередь высокой эффективностью и безопасностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях и сравнительно небольшим периодом применения препаратов данной группы в клинической практике [1—

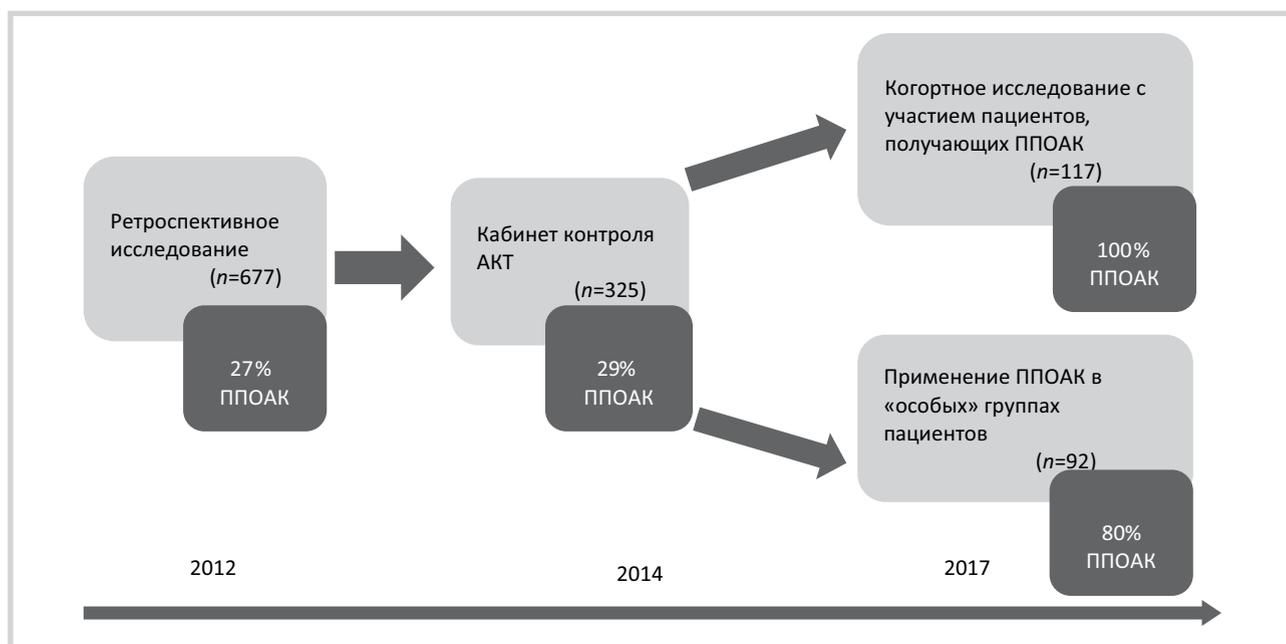


Рис. 1. Организация наблюдения за пациентами с ФП в рамках функционирования кабинета контроля АКТ на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2012—2017 гг.

4]. В настоящее время дабигатран (прямой ингибитор тромбина), ривароксабан и апиксабан (прямые ингибиторы фактора Ха) являются официально зарегистрированными в Российской Федерации ППОАК [1, 2].

ППОАК обладают более предсказуемой фармакокинетикой в отличие от антагонистов витамина К (АВК), мало взаимодействуют с пищей и другими препаратами и поэтому могут быть рекомендованы в фиксированной дозе без необходимости постоянного контроля показателей коагулограммы. Быстрое начало действия и относительно короткий период полувыведения делают назначение, терапию и отмену ППОАК более удобными, чем при применении АВК [3].

Несмотря на многие преимущества, врачи должны проявлять осторожность при назначении препаратов данного класса пациентам, особенно в пожилом возрасте, а также пациентам, имеющим нарушения функции почек или печени, низкую массу тела или кровотечения в анамнезе. В то же время эксперты обращают особое внимание на необходимость регулярного мониторинга показателей функции почек и риска развития геморрагических осложнений [5–7].

Хроническая болезнь почек (ХБП) существенно меняет фармакокинетику лекарственных средств, что на практике усложняет подбор адекватной антикоагулянтной терапии (АКТ) в данной когорте больных. В то же время у

абсолютного большинства пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и ХБП необходима АКТ для профилактики угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений. В таких условиях соблюдение баланса между эффективностью и безопасностью АКТ является крайне важной задачей [8].

Материалы и методы

С 2012 г. наша научная группа активно занимается наблюдением за пациентами, получающими АКТ. Если в 2012 г. первые шаги были направлены на уточнение ситуации по частоте назначения АКТ в стационаре в целом, то в последующие годы осуществлялось проспективное наблюдение за данными пациентами (рис. 1).

Когортное исследование в параллельных группах, включившее 92 пациентов со сниженной функцией почек, получающих АКТ, стало очередным этапом проспективного наблюдения за пациентами с ФП неклапанной этиологии, в рамках которого в фокусе внимания оказались так называемые особые группы пациентов, в частности пациенты с ХБП.

Среди 92 включенных пациентов оказалось 40 мужчин и 52 женщины. Все пациенты были в возрасте от 44 до 94 лет с ХБП I—III стадии. Средняя продолжительность наблюдения на настоящее время составляет 12 мес. Контроль уровня креатинина и микроальбуминурии осуществлялся 1 раз в 6 мес, контроль международного нормализованного отношения (МНО) в группе пациентов, получающих варфарин, — 1 раз в 2 нед.

Результаты

Проанализированы данные 74 пациентов с ФП и различными стадиями ХБП, получающих ППОАК (ППО-

Сведения об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна — к.м.н., асс. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета

Даабиль Ирина Сергеевна — асп. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета

Царев Иван Леонидович — клинический ординатор каф. клинической фармакологии и фармакотерапии

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета

Контактная информация:

Напалков Дмитрий Александрович — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета; e-mail: dminap@mail.ru

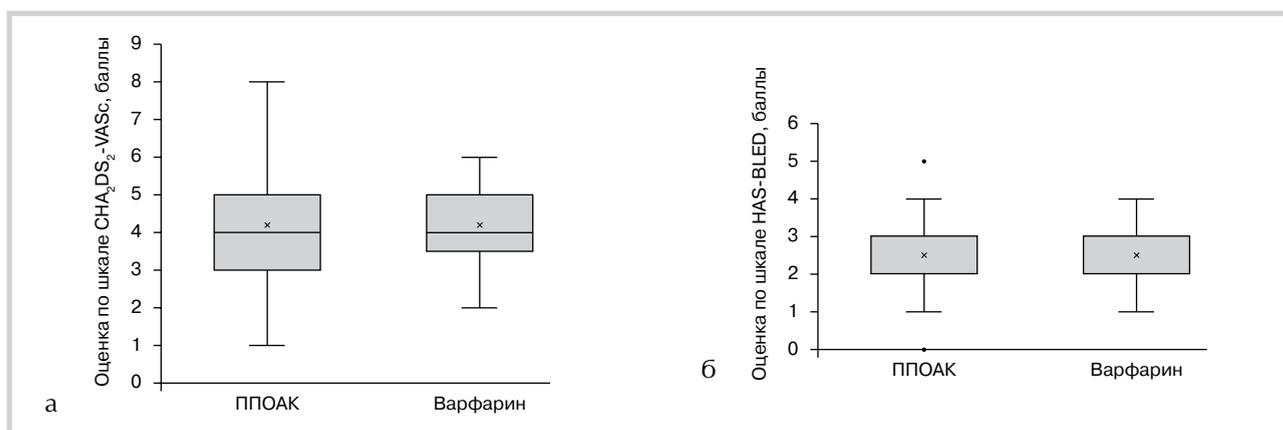


Рис. 2. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc (а) и шкале HAS-BLED (б) в группах пациентов, получающих ППОАК и варфарин.

АК); контрольную группу составили 18 пациентов, принимающих варфарин.

Среди наблюдаемых пациентов в группах ППОАК и варфарин достоверных различий по средней оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc не получено. Средняя оценка в группе ППОАК составила 4,1±1,8 балла, в группе варфарина — 4,2±1,2 балла. Отсутствовали достоверные различия между группами по среднее оценка по шкале HAS-BLED (рisku развития геморрагических осложнений): в группе ППОАК 2,3±0,96 балла, в группе варфарина 2,5±0,7 балла (рис. 2).

Пациенты были сопоставимы и по исходным показателям функции почек (табл. 1).

Микроальбуминурия в группе пациентов, принимающих ППОАК, выявлена у 19%, в группе варфарина — у 22%; протеинурия — у 17,6 и у 16,6% пациентов соответственно.

Среди сопутствующей патологии в группе ППОАК у 93,2% пациентов выявлена артериальная гипертензия, у 24,3% — сахарный диабет (СД) 2-го типа; в группе варфарина 94,4% пациентов имели АГ и 16,6% — СД 2-го типа.

За 12 мес наблюдения больших кровотечений, при которых потребовалась госпитализация пациентов с стационар или переливание крови, и тромбоемболических осложнений не зарегистрировано. В группе пациентов, получающих терапию варфарином, не зарегистрировано ни одного геморрагического осложнений, однако следует отметить регулярный контроль МНО 1 раз в 2 нед, несмотря на то что нахождение в целевом диапазоне МНО более 70% зафиксировано только у 16% пациентов.

Среди получающих ППОАК 40,5% пациентам назначена сниженная доза препарата согласно инструкциям по применению данных препаратов (табл. 2).

У 24,3% пациентов в группе ППОАК зарегистрированы небольшие кровотечения, не потребовавшие отмены препарата и медицинского вмешательства.

Наибольшее число геморрагических осложнений пришлось на пациентов с ХБП I—II стадии и СКФ 60— 89 мл/мин/1,73 м²: 18,9% кровотечений, что достоверно ($p < 0,05$) превышает число кровотечений у пациентов как с более выраженным снижением функции почек, так и с нормальной СКФ (рис. 3).

Таблица 1. Исходные показатели функции почек у пациентов в группах ППОАК и варфарина

Показатель	ППОАК (n=74)	Варфарин (n=18)
КК по Кокрофту—Голту, мл/мин	78,66±30	63,1±26,2
СКФ, мл/мин/1,73 м ² :		
по MDRD	69,05±19,5	60,5±19,7
по СКД-ЕPI	66,8±18,4	57,1±18,9

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Показания к снижению дозы различных ППОАК

Препарат	Критерии для снижения дозы	Сниженная доза
Дабигатран	КК < 50 мл/мин	110 мг 2 раза в сутки
Ривароксабан	КК < 50 мл/мин	15 мг 1 раз в сутки
Апиксабан	2 из 3 критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и меньше, креатинин 1,5 мг/дл и выше	2,5 мг 2 раза в сутки

У 33,3% пациентов с СД зарегистрированы геморрагические осложнения, что достоверно ($p < 0,05$) больше, чем в группе пациентов без СД, — 21,4% (рис. 4).

Большее число геморрагических осложнений, вероятнее всего, обусловлено более выраженным прогрессированием снижения функции почек по сравнению с пациентами без СД: у 71,4% пациентов с СД отмечено снижение СКФ в среднем на 16,6 мл/мин/1,73 м² в течение 12 мес, что достоверно больше ($p < 0,05$), чем у пациентов без СД (среднем на 5,7 мл/мин/1,73 м²).

За 1 год наблюдения у пациентов, получающих ППОАК, не отмечено статистически значимой отрицательной динамики функции почек во всех группах (рис. 5).

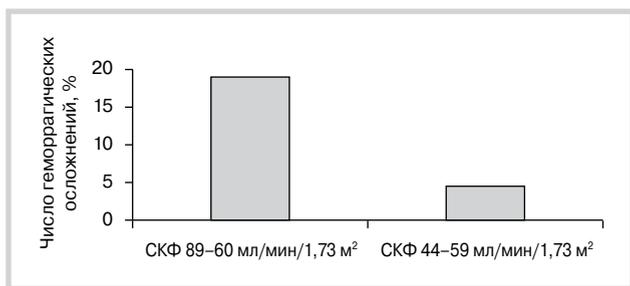


Рис. 3. Геморрагические осложнения в группе ППОАК в зависимости от СКФ.

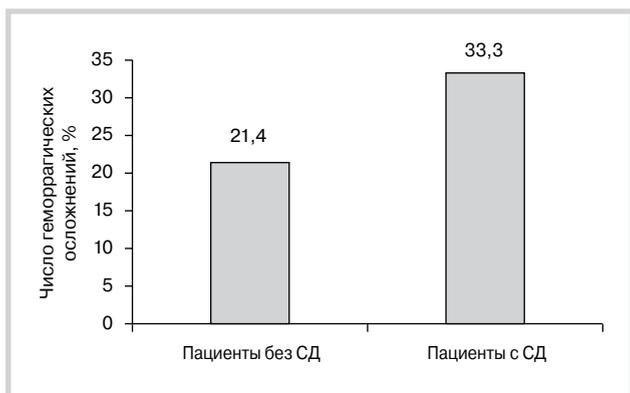


Рис. 4. Геморрагические осложнения у пациентов с ФП и ХБП, получающих терапию ППОАК, в зависимости от наличия СД.

Обсуждение

В ключевых исследованиях с ППОАК наличие тяжелой ХБП в большинстве случаев являлось критерием исключения. В исследования RE-LY и ROCKET-AF не включались пациенты с КК <30 мл/мин, в ARISTOTLE — с КК <25 мл/мин, а изменения функции почек на фоне терапии не учитывались, поэтому оценка рисков и выбор препарата у таких пациентов представлялась весьма сложной задачей [9–11].

В нашем исследовании задачей являлась оценка влияния различных антикоагулянтов на функцию почек у «уязвимой» подгруппы пациентов с ФП, имеющих ХБП. По нашим данным, все ППОАК могут назначаться пациентам с ФП неклапанной этиологии с ХБП с учетом необходимой коррекции доз, эффективно и безопасно предотвращая развитие тромбоэмболических осложнений. Выявленное нами быстрое прогрессирующее снижение СКФ у пациентов с ФП и СД обуславливает необходи-

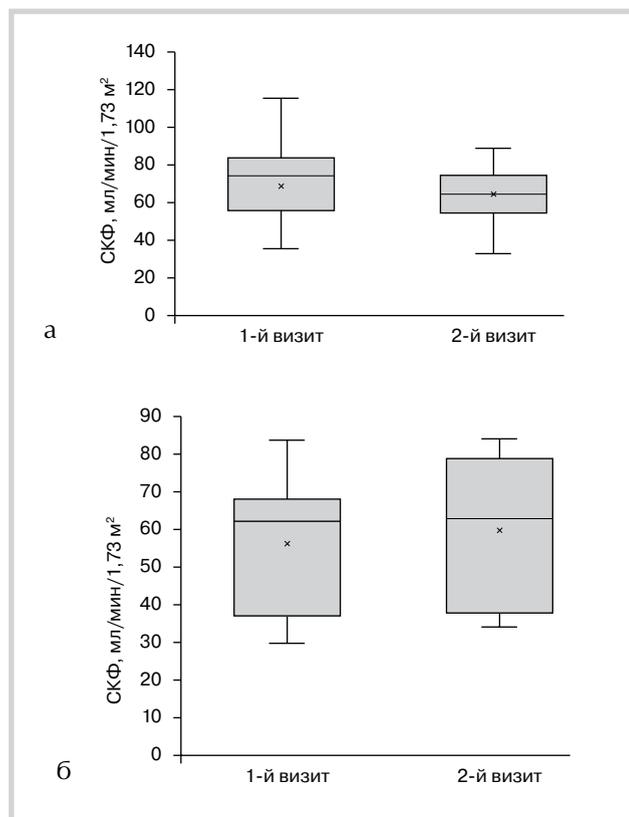


Рис. 5. Динамика СКФ у пациентов с ФП на фоне терапии ППОАК (а) и варфарином (б) в течение 1 года.

мость дальнейшего изучения факторов, влияющих на функцию почек у данной группы пациентов.

Заключение

У пациентов с ФП неклапанной этиологии, имеющих ХБП (диабетической и недиабетической природы), применение ППОАК эффективно и безопасно предотвращает тромбоэмболические осложнения вне зависимости от стадии ХБП (I–III).

Прогрессирование ХБП на фоне СД при приеме антикоагулянтов происходит быстрее, чем в его отсутствие, вне зависимости от выбранного антикоагулянта.

У пациентов с ФП, СД и ХБП чаще возникают геморрагические осложнения, что обуславливает необходимость более частого наблюдения и контроля за функциональным состоянием почек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Westendorf J, Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2014;16:113-128.
- Рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Российское кардиологическое общество, Всероссий-

ское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов — Москва 2012. [Rekomendatsii / Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii / Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo, Vserossiiskoe nauch-

- noe obshchestvo spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i kardiostimulyatsii, Assotsiatsiya serdechno-sosudistyx khirurgov — Moskva 2012. (In Russ.)]
3. ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures / Paul A. Heidenreich, MD, MS, FACC, FAHA; Penelope Solis, JD; N. A. Mark Estes, III, MD, FACC, FAHA; Gregg C. Fonarow, MD, FACC, FAHA; Corrine Y. Jurgens, PhD, RN, ANP, FAHA; Joseph E. Marine, MD, FACC; David D. McManus, MD, MS, FACC, FAHA, FHRS; Robert L. McNamara, MD, MHS, FACC — *J Am Coll Cardiol*. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.521>
 4. EHRA PRACTICAL GUIDE / Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / Updated European Heart Rhythm Association, European society of cardiology — *Europace*. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>
 5. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJGM, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP and Borani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J* 2014;35:3365-3376; Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni M, Boriani G, Maggioni AP, Popescu MI, Rasmussen LH, Crijns HJGM, Lip GYH on behalf of the EORP-AF Investigators. Age-related differences in presentation treatment and outcome in patients with atrial fibrillation in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2015;1:326-334.
 6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular AF. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
 7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
 8. Даабуль И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):595-602. [Daabul' IS, Sokolova AA, Napalkov DA. Vozmozhnosti sovremennoi antikoagulyantnoi terapii u patsientov s neklapannoi etiologiei fibrillyatsii predserdii i khronicheskoi bolezni'yu pochek. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016;12(5):595-602. (In Russ.)].
 9. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
 10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular AF. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
 11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.

Поступила 24.04.17