

Новикова Т. Н.¹, Ашуров А. Б.¹, Киселева М. В.²,
Плотникова М. О.³, Подопригра Е. А.¹, Сайганов С. А.¹, Хагуш А. Л.¹

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 96», Санкт-Петербург, Россия

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Цель	Оценка частоты назначения антикоагулянтной терапии (АКТ) при фибрилляции предсердий (ФП), изучение влияния длительной антитромботической терапии (АТТ) на функцию почек.
Материал и методы	Ввиду высокой медицинской и социальной значимости ФП в настоящее время большое внимание уделяется изучению правильности назначения АКТ при ФП в клинической практике. Проведен ретроспективный анализ 776 историй болезни стационарных больных с ФП. Оценка влияния длительной АТТ на функцию почек изучена у 70 пациентов, имевших повторные госпитализации: 25 больных, получавших лечение варфарином, 25 – прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), 20 – ацетилсалициловой кислотой (АСК).
Результаты	В январе 2014 г. на догоспитальном этапе 74,3% больных не получали АТТ, 14,7% получали анти-тромбоцитарные препараты и только 11% пациентов принимали антикоагулянты. В стационаре в январе 2014 г. АКТ назначалась 74,3% больных (58,6% варфарин, 15,7% ПОАК), 20,6% получали антитромбоцитарные препараты, 5,1% больных выписывались без АТТ. В январе 2019 г. число пациентов, получающих на догоспитальном этапе АКТ, увеличилось до 58,1% (13,8% – варфарин, 44,3% – ПОАК); 12% пациентов принимали антитромбоцитарные препараты, 29,9% не получали АТТ. Число пациентов, принимающих варфарин, в стационаре увеличилось до 14,8%, ПОАК – до 70,6% (ривароксабан – 33,4%, апиксабан – 25,5%, дабигатран – 11,7%). Число пациентов, принимающих антитромбоцитарные препараты, уменьшилось до 3,7%, число пациентов без АТТ сократилось до 10,9%. Исходно не было статистически значимого различия по средней скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в трех группах. За период наблюдения только в группе варфарина получено статистически значимое снижение СКФ по отношению к исходному. При сравнении СКФ в трех группах на завершающем этапе получено статистически значимое различие между средней СКФ в группе варфарина и группе ПОАК, в группе варфарина и группе АСК.
Заключение	Среди назначаемых и принимаемых пациентами антикоагулянтов в настоящее время лидируют ПОАК, среди ПОАК наиболее часто назначаемым препаратом является ривароксабан. Темпы снижения СКФ на фоне терапии ПОАК более низкие, чем на фоне терапии варфарином. Несмотря на более низкие темпы снижения СКФ на фоне терапии АСК по сравнению с варфарином, АСК не показана для профилактики инсульта при ФП в связи с низкой эффективностью.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; прямые пероральные антикоагулянты; варфарин; ривароксабан
Для цитирования	Novikova T. N., Ashurov A. B., Kiseleva M. V., Plotnikova M. O., Podoprighora E. A., Sayganov S. A. et al. Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice, Emphasis on Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(4):54–61. [Russian: Новикова Т. Н., Ашуров А. Б., Киселева М. В., Плотникова М. О., Подопригра Е. А., Сайганов С. А. и др. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):54–61.]
Автор для переписки	Новикова Татьяна Николаевна. E-mail: novikova-tn@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение ритма. Распространенность этой аритмии в популяции достигает 2–5% [1, 2]. Крайне редко ФП является единственным заболеванием пациента, чаще всего она возникает на фоне другой патологии, такой как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хро-

ническая сердечная недостаточность, хронические болезни почек (ХБП), сахарный диабет [1–4]. ФП негативно влияет на прогноз, ухудшая течение любой сопутствующей ей патологии. Если говорить об осложнениях ФП, прежде всего, следует назвать кардиоэмболические инсульты. Согласно данным литературы, от 20 до 30% ише-

мических инсультов (ИИ) являются следствием эмболических осложнений ФП [1, 2, 5, 6]. Наличие ФП ассоциируется с двукратным увеличением риска смерти от сердечно-сосудистой патологии и смерти по любой причине [1, 2, 5]. Уменьшить риск развития тромбоэмболических осложнений и улучшить прогноз позволяет своевременно назначенная и грамотно подобранная антикоагулянтная терапия (АКТ) [7]. Варфарин уменьшает риск развития инсульта при ФП на 64% по сравнению с плацебо [2, 8, 9]. Появившиеся около 10 лет назад и широко вошедшие в клиническую практику прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) превзошли варфарин или были, как минимум, также эффективны и безопасны, как варфарин в ключевых рандомизированных клинических исследованиях [1, 2, 5, 6, 9–17]. Прием антикоагулянтов сопряжен с риском кровотечений [18]. Наиболее уязвима в плане кровотечений на фоне АКТ популяция пациентов, страдающих ФП в сочетании с ХБП, а также популяция пожилых пациентов [1]. Задача врача – выбрать для каждого пациента с учетом его коморбидных состояний максимально эффективный и безопасный антикоагулянт с оптимальным соотношением пользы и риска [7]. Ввиду высокой медицинской и социальной значимости ФП в настоящее время большое внимание уделяется изучению правильности назначения АКТ при ФП в клинической практике [2, 4, 19, 20].

Цель исследования: оценка частоты назначения АКТ в клинической практике пациентам, страдающим ФП, имеющим высокий риск развития ИИ и системных эмболий, а также изучение влияния длительной антитромботической терапии (АТТ) на функцию почек.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ за период с 1 января 2014 г. по 31 января 2019 г. 776 историй болезни стаци-

онарных больных городского антиаритмического центра при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», страдающих неклапанной ФП и ФП на фоне клапанных пороков сердца второго типа по классификации EHRA [16]. Критерии включения: наличие ФП в клиническом диагнозе пациентов, верифицированной с помощью 12-канальной записи электрокардиограммы (ЭКГ) или суточного мониторингирования ЭКГ, возраст 18 лет и старше.

Для оценки влияния длительной АТТ на функцию почек из 776 отобрано 70 пациентов, страдающих ФП и постоянно принимающих антитромботические препараты для профилактики ИИ и системных эмболий (25 больных на фоне терапии варфарином, 25 – на фоне терапии ПОАК и 20 – на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой – АСК), у которых за период с 1 января 2014 г. по 30 июня 2018 г. имелась как минимум одна госпитализация в 2014 г. и не менее одной госпитализации в 2018 г., во время которых определяли уровень креатинина, что позволяло рассчитать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и проследить ее динамику. Риск развития ИИ оценивали по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск кровотечений – по шкале HAS-BLED, СКФ – по формуле CKD-EPI, клиренс креатинина (КК) – по формуле Кокрофта–Голта.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием методов описательной статистики с помощью статистического пакета Statistica версии 10.0.

Результаты

Возрастной и гендерный состав нашей популяции пациентов представлены на рис. 1. ФП – удел старших возрастных групп. Средний возраст наших пациентов составил 67,5±12,3 года, 62% были старше 65 лет, 37% – старше 75 лет. В возрасте моложе 65 лет среди пациентов, страдающих ФП, преобладали мужчины, в возрасте от 65 до

Рисунок 1. Возрастной и гендерный состав больных с фибрилляцией предсердий

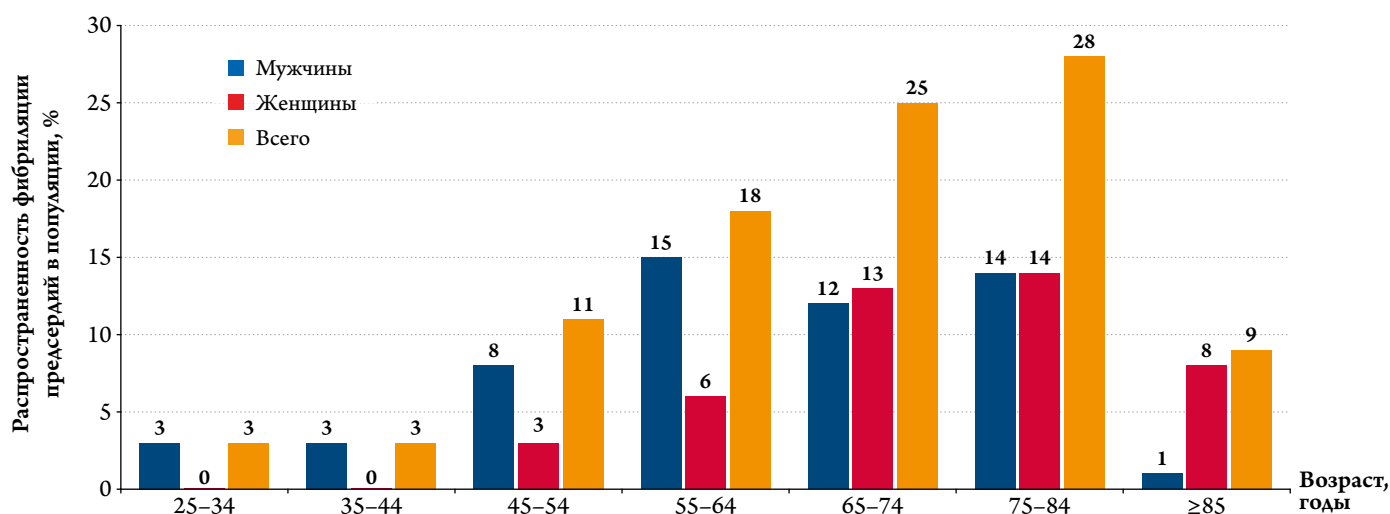
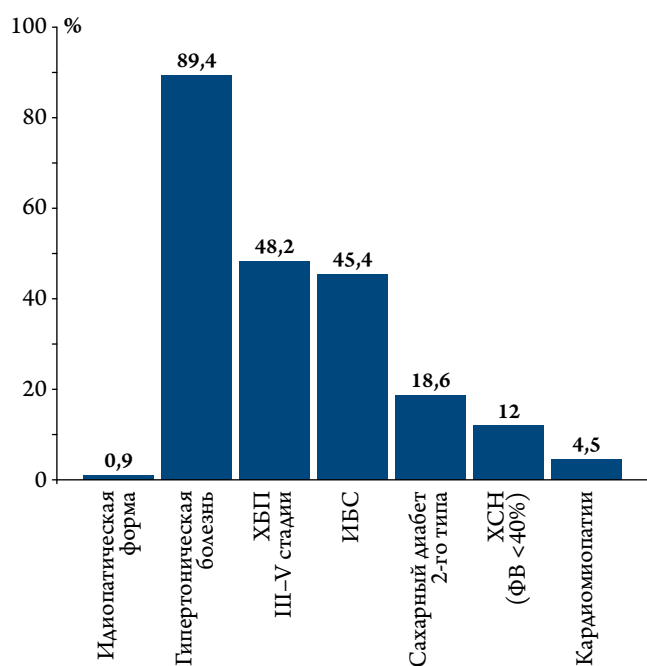


Рисунок 2. Распространенность коморбидных состояний при фибрилляции предсердий



ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса.

84 лет число мужчин и женщин было сопоставимым, начиная с 85 лет нашими пациентами были преимущественно женщины. Идиопатическая форма ФП встречалась редко, только у 0,9% больных (рис. 2). Чаще всего ФП ассоциировалась с артериальной гипертензией (у 89,4% больных). Вторая по частоте выявления коморбидная патология – ХБП III–V стадии (у 48,2% больных). Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца зарегистрирована у 45,4% больных, сахарный диабет – у 18,6%, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса – у 12,0%, кардиомиопатии – у 4,5%. Большинство пациентов имели высокий риск развития ИИ и системных эмболий (рис. 3, А). Средняя оценка риска по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 3,9±1,8 балла, при этом у каждого четвертого пациента риск был крайне высок (≥6 баллов). Распределение пациентов в зависимости от оценок риска кровотечений представлено на рис. 3, Б. Средняя оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED равнялась 2,1±1,1 балла. Высокий риск кровотечений (≥3 балла) зарегистрирован у 30,2% больных.

По данным за январь 2014 г., среди пациентов, нуждающихся в АКТ, на догоспитальном этапе 74,3% не получали АТТ, 14,7% получали антитромбоцитарные препараты (АСК или клопидогрел либо их комбинацию), и только 11,0% пациентов принимали антикоагулянты (7,3%

Рисунок 3. Оценка риска развития инсульта и системных эмболий по шкале CHA₂DS₂-VASc (А) и риска кровотечений по шкале HAS-BLED (Б)

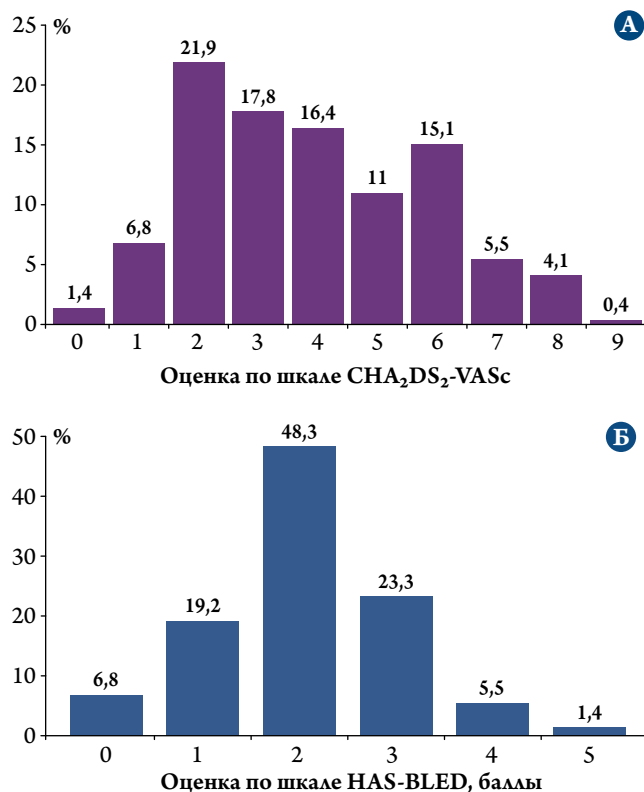
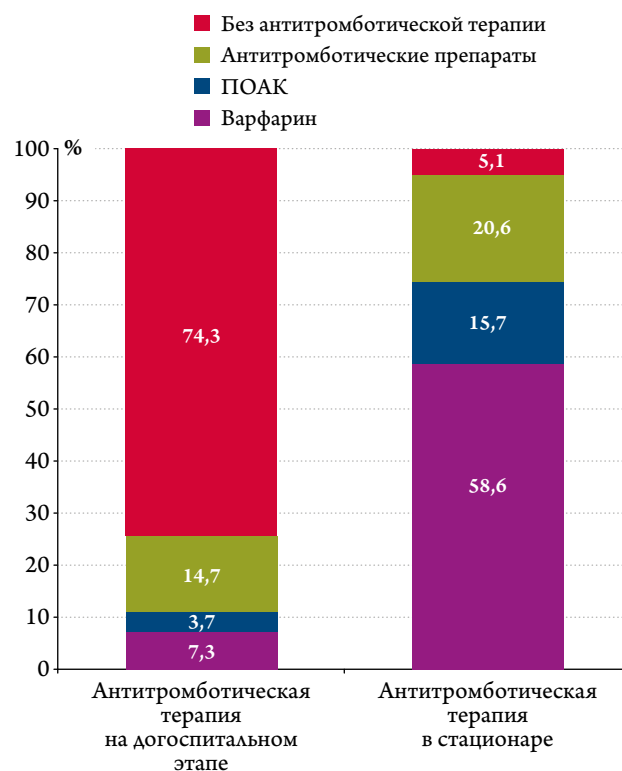
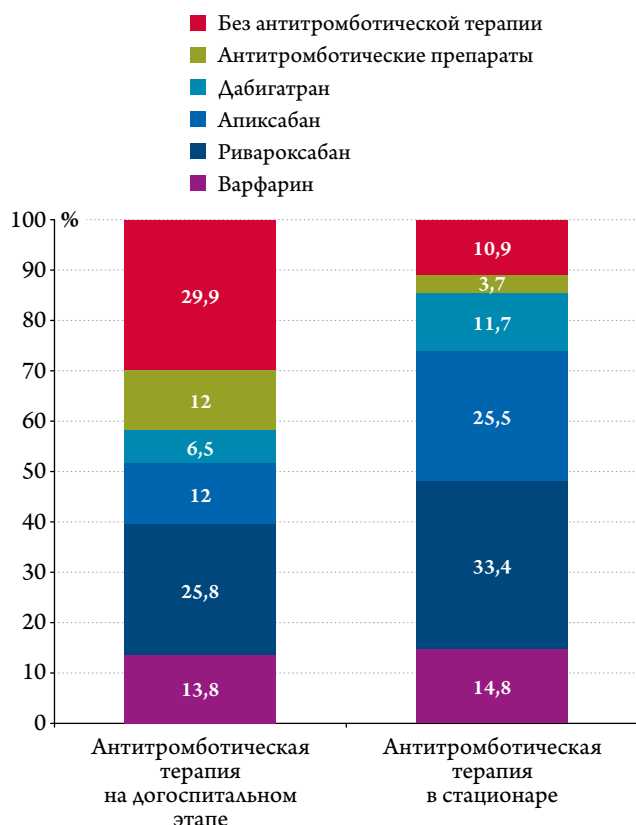


Рисунок 4. Частота назначаемости антитромботических препаратов пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе и в стационаре в январе 2014 г.



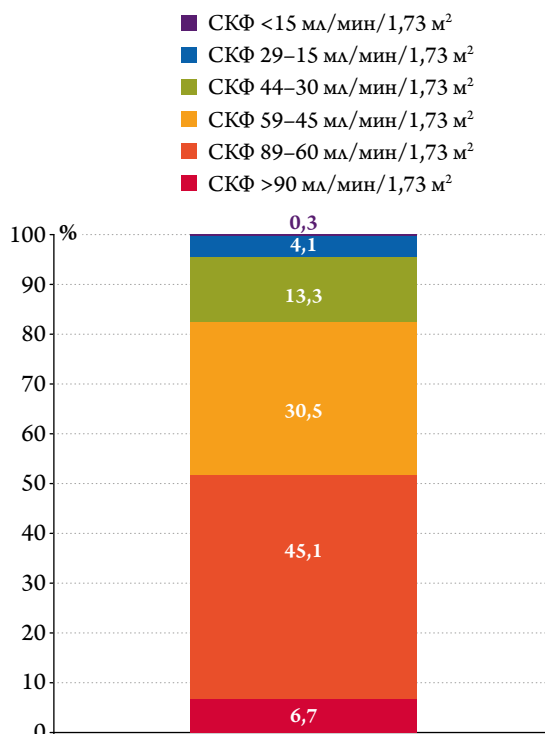
ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

Рисунок 5. Частота назначения анти тромботических препаратов пациентам с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе и в стационаре в январе 2019 г.



варфарин, 3,7% ПОАК; рис.4). В стационаре в январе 2014 г. АКТ назначалась и рекомендовалась при выписке 74,3% больных (58,6% – варфарин, 15,7% – ПОАК), 20,6% получали анти тромботические препараты, 5,1% больных выписывались без АТТ. Выяснилось, что больные, не получавшие АТТ, были достоверно старше больных, получавших те или иные анти тромботические препараты (средний возраст $76,1 \pm 14,0$ и $68,6 \pm 12,9$ года соответственно; $p < 0,05$). Больные, получавшие анти тромботические препараты (средний возраст $71,2 \pm 14,1$ года), были достоверно ($p = 0,03$) старше больных, получавших АКТ (средний возраст $66,6 \pm 12,3$ года). Больные, получавшие анти тромботические препараты, имели достоверно более высокий риск развития ИИ (средняя оценка по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $4,6 \pm 1,9$ балла), чем больные, получавшие антикоагулянты (средняя оценка по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ $3,7 \pm 1,8$ балла; $p = 0,003$). Риск развития ИИ у больных без АТТ был также высоким ($3,7 \pm 0,9$ балла) и достоверно не отличался от риска у больных, получавших АКТ ($p = 0,90$). Таким образом, оказалось, что пожилые пациенты с высоким риском развития ИИ, нуждающиеся в АКТ, либо не получали антикоагулянты, либо получали анти тромботические препараты, протективные эффекты которых существенно ниже, чем у антикоагулянтов. При анализе причин отказа от назначения АКТ боль-

Рисунок 6. Распространенность нарушений функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий



СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

ным старших возрастных групп установлено, что ведущей причиной была невозможность на амбулаторном этапе контролировать международное нормализованное отношение (МНО) или приобретать дорогостоящие ПОАК.

В 2016 г. число больных с ФП, получающих в стационаре антикоагулянты, увеличилось до 89,0%, из них 48,9% назначался варфарин, 40,1% – ПОАК, 8,8% получали анти тромботические препараты, 2,2% больных не получали АТТ, хотя она была показана.

В январе 2019 г. среди пациентов, нуждающихся в АКТ, на догоспитальном этапе 58,1% получали АКТ, из них 13,8% – варфарин, 44,3% – ПОАК (ривароксабан – 25,8%, апиксабан – 12,0%, дабигатран – 6,5%), 12,0% принимали анти тромботические препараты, 29,9% не получали АТТ (рис.5). В стационаре антикоагулянты были назначены 85,4% пациентов. Число пациентов, принимающих варфарин, увеличилось незначительно – до 14,8%. Число пациентов, принимающих ПОАК, увеличилось до 70,6% (ривароксабан – 33,4%, апиксабан – 25,5%, дабигатран – 11,7%). Число пациентов, принимающих анти тромботические препараты, уменьшилось до 3,7%, число пациентов без АТТ сократилось до 10,9%.

Учитывая важность оценки функции почек для обеспечения безопасности АКТ, у всех больных определяли СКФ для выявления ХБП и оценки степени ее тяжести. Пациентам, нуждающимся в АКТ, кроме СКФ рассчитывали КК для выбора показанного при данном КК ан-

тикоагулянта и его дозы [21]. СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² имела у 6,7% больных, от 89 до 60 мл/мин/1,73 м² – у 45,1%, от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП IIIa стадии) – у 30,5% больных, от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП IIIb стадии) – у 13,3%, от 29 до 15 мл/мин/1,73 м² (ХБП IV стадии) – у 4,1% больных, <15 мл/мин/1,73 м² (ХБП V стадии) – у 0,3% больных (рис. 6). Для анализа влияния длительной АТТ на функцию почек среди 776 пациентов отобрано 70. Из них 25 получали варфарин, другие 25 – ПОАК (ривароксабан получали 60%, дабигатран 36%, апиксабан 4%); 20 больных получали АСК. Группа АСК включена в исследование в связи с тем, что, к сожалению, АСК до сих пор, несмотря на отсутствие показаний, продолжает назначаться в клинической практике для профилактики ИИ и системных эмболий пациентам, страдающим ФП. В связи с этим представлялось важным оценить ее влияние на СКФ.

Исходно различие групп по возрасту и СКФ было статистически незначимым. Средняя СКФ в группе варфарина исходно составила $63,7 \pm 14,7$ мл/мин/1,73 м², в группе ПОАК – $63,8 \pm 21,2$ мл/мин/1,73 м², в группе АСК – $62,4 \pm 17,2$ мл/мин/1,73 м² ($p > 0,05$). Средний возраст в группе варфарина достигал $70,8 \pm 10,3$ года, в группе ПОАК – $69,6 \pm 10,6$ года, в группе АСК – $72,06 \pm 12,29$ года ($p > 0,05$). За период наблюдения в группе варфарина получено статистически более значимое снижение СКФ по отношению к исходному (средняя СКФ $48,1 \pm 11,2$ мл/мин/1,73 м²; $p < 0,002$), в группе ПОАК средняя СКФ также была ниже исходной – $62,4 \pm 16,0$ мл/мин/1,73 м², но различие оказалось статистически незначимым; в группе АСК средняя СКФ снизилась до $58,25 \pm 10,48$ мл/мин/1,73 м², однако, как и в группе ПОАК, различие оказалось статистически незначимым. При сравнении СКФ в трех группах на завершающем этапе получено статистически значимое различие между средней СКФ в группе варфарина и группе ПОАК ($p = 0,01$), в группе варфарина и группе АСК ($p = 0,02$). В группе АСК имела тенденция к более выраженному снижению СКФ в динамике по сравнению с группой ПОАК, однако это различие не было статистически значимым.

Обсуждение

Полученные нами данные подтвердили результаты предыдущих российских эпидемиологических исследований, выявивших большое число сопутствующих заболеваний у пациентов, страдающих ФП. У наших пациентов обнаружено частое сочетание ФП и ХБП, в связи с чем возникает необходимость тщательного контроля за функцией почек и выбора антикоагулянта, эффективность и безопасность которого детально изучены у пациентов с сочетанием ФП и ХБП. У таких пациентов важен регулярный контроль не только КК для свое-

временной коррекции АКТ при прогрессивном ухудшении функции почек, но и СКФ для оценки степени тяжести ХБП и своевременного направления пациента к нефрологу. В нашей клинике пациентам, принимающим ПОАК, рекомендуемая частота оценки КК и, соответственно, СКФ определяется согласно рекомендациям по использованию ПОАК Европейской ассоциации аритмологов [22]. Исходно у всех пациентов перед назначением перорального антикоагулянта определяются СКФ и КК. При исходном КК >60 мл/мин и возрасте пациента <75 лет дальнейшее определение КК рекомендуется ежегодно (в возрасте ≥ 75 лет – не реже одного раза в 6 мес). При КК ≤ 60 мл/мин очередная дата определения КК рассчитывается по формуле: КК:10 [22].

Приход в клиническую практику ПОАК изменил парадигму АКТ для профилактики ИИ и системных эмболий при ФП. Удобство приема ПОАК, отсутствие необходимости регулярного контроля параметров свертывающей системы, эффективность и безопасность препаратов позволили существенно улучшить профилактику ИИ и системных эмболий при ФП и увеличить число пациентов, принимающих антикоагулянты. Наше исследование продемонстрировало увеличение за 5 лет (с января 2014 г. по январь 2019 г.) частоты приема пациентами антикоагулянтов на догоспитальном этапе с 11 до 58,1%, в стационаре – с 74,3 до 85,4%. В то же время по-прежнему сохраняется небольшой процент пациентов, принимающих для профилактики ИИ и системных эмболий АСК, хотя она, согласно современным национальным и международным рекомендациям, не показана. Самые пожилые, а соответственно, и самые уязвимые в плане ИИ пациенты порой не получают АКТ. Врач, не назначивший пациенту без достаточных на то оснований АКТ при ФП и мотивирующий отказ от назначения только преклонным возрастом пациента, сознательно подвергает его риску развития инвалидизирующего ИИ и преждевременной смерти. Применение у пациентов старших возрастных групп ПОАК позволяет надежно защитить их от ИИ без увеличения риска развития внутричерепных кровотечений [1].

В настоящее время большое число пациентов как на догоспитальном этапе, так и в стационаре принимают ПОАК. Частота назначения варфарина в стационаре снизилась с 58,6% в 2014 г. до 14,8% в 2019 г. Среди ПОАК лидирующая позиция как по частоте назначения в стационаре, так и по приему пациентами на догоспитальном этапе принадлежит ривароксану. Прежде всего, это обусловлено тем, что эффективность и безопасность ривароксана по сравнению с варфарином при ФП в исследовании ROCKET AF изучены в популяции пациентов с высоким риском развития ИИ и системных эмболий; эти пациенты по своим клиничес-

ким характеристикам максимально приближаются к реальной российской клинической практике. Так, средняя оценка риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS₂ в исследовании ROCKET AF составила 3,5 балла, у больных нашей популяции – 3,9 балла (расчет по шкале CHA₂DS₂-VASc). В связи с высокой вероятностью получить ожидаемый клинический эффект врачу комфортнее работать с препаратом, эффективность и безопасность которого изучены в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с риском исходов, сопоставимым с рисками курируемых им пациентов.

На выбор препарата не только врачами, но и пациентами, существенно влияют кратность его приема и простота схемы назначения. Среди зарегистрированных в Российской Федерации ПОАК только ривароксабан назначается один раз в сутки, что позволяет повысить приверженность к терапии, особенно у пациентов старших возрастных групп.

Учитывая распространенность сочетанной патологии ФП и ХБП той или иной степени, которая в последние годы прогрессивно увеличивается не только в России, но и в целом в мире, при назначении АКТ такой категории больных важно ориентироваться на имеющуюся доказательную базу эффективности и безопасности препаратов [21]. Исследование ROCKET AF является единственным рандомизированным клиническим исследованием, в котором изучалась специальная «почечная» доза ПОАК при ФП. Дизайн исследования предусматривал назначение сниженной дозы ривароксабана (15 мг) пациентам с КК 49–30 мл/мин (пациенты с КК <30 мл/мин не включались в исследование) [11].

ФП и ХБП имеют тесную двунаправленную причинно-следственную связь. Дисфункция почек предрасполагает к развитию ФП. ФП ассоциируется с увеличением частоты нарушений функции почек и повышенным риском развития и прогрессирования ХБП вследствие гемодинамических нарушений кровоснабжения почек из-за низкого ударного объема во время коротких сердечных циклов [21]. Ухудшению фильтрационной функции почек на фоне ФП способствуют также тромбоемболии почечных артерий, которые не всегда дают клиническую симптоматику и могут быть недиагностированными. В большом когортном исследовании с участием пациентов с ХБП (n=206 229) наличие сопутствующей ФП сопровождалось увеличением риска развития терминальной стадии ХБП на 67% в течение среднего периода наблюдения 5 лет [23]. В проспективном исследовании CRIC выявлено трехкратное повышение риска развития терминальной стадии ХБП у пациентов с сочетанием ХБП и ФП в течение среднего периода наблюдения 5,9 года [24]. Учитывая распространенность ХБП III стадии (43,8%) в нашей популяции, наличие специальной «почечной»

дозы антикоагулянта, эффективность и безопасность которой изучены в крупном рандомизированном клиническом исследовании, представляется чрезвычайно важным.

При наблюдении за 70 пациентами с повторными госпитализациями в течение 4,5 лет мы обнаружили статистически менее значимое снижение СКФ в группе пациентов, принимающих ПОАК, по сравнению с варфарином, что полностью согласуется с результатами анализа post-hoc исследования RE-LY [25]. Системные эффекты варфарина не ограничиваются угнетением синтеза активных форм четырех факторов коагуляционного каскада (X, IX, VII, II). Варфарин нарушает функционирование всех витамин К-зависимых белков [26]. Одним из побочных эффектов варфарина является торможение витамин К-зависимого карбоксилирования регуляторных костных морфогенетических белков, таких как остеокальцин, матриксный Gla-протеин (MGP), Gla-богатый протеин (GRP). Эти белки в карбоксилированном состоянии образуют кальций-связывающие центры в костной ткани и обеспечивают захват кальция костной тканью. Одновременно белки MGP и GRP в карбоксилированном состоянии являются ингибиторами кальцификации гладкомышечных клеток. При дефиците витамина К нарушаются процессы карбоксилирования регуляторных костных белков, в результате чего усиливается кальцификация интимы и меди сосудов, в том числе почечных. Кальцификация небольших по своему диаметру почечных артерий приводит к ухудшению кровоснабжения почек и нарушению их фильтрационной функции. Процессы преобразования витамина К в человеческом организме сложны. Варфарин блокирует один из этапов превращения витамина К. Угнетая витамин К-эпоксидредуктазу, варфарин препятствует образованию в организме пациента биохимической формы витамина К, необходимой для синтеза факторов коагуляционного каскада и активации ингибиторов кальцификации гладкомышечных клеток. Ситуация усугубляется при наличии у пациента исходно низкого уровня витамина К. Установлено, что ХБП ассоциируется с дефицитом витамина К [27]. В связи с этим назначение варфарина коморбидному пациенту, страдающему ФП на фоне ХБП, может существенно ускорить процессы кальцификации сосудов и ухудшить фильтрационную функцию почек. ПОАК, напротив, не только не ускоряют процессы кальцификации почечных артерий, но и обладают гемостатическими сосудистыми протективными эффектами [26]. ПОАК ингибируют передачу сигнала через активируемые протеазами рецепторы тромбина (PAR1), отвечающие за коагуляцию, атерогенез и воспаление. Благодаря этому свойству ПОАК могут подавлять воспаление и процессы образования атеросклеротических бляшек в сосудистой стенке.

Заключение

Внедрение прямых пероральных антикоагулянтов в клиническую практику способствовало увеличению числа пациентов, принимающих антикоагулянты для профилактики инсульта и системных эмболий при неклапанной фибрилляции предсердий и фибрилляции предсердий на фоне клапанных пороков сердца II типа по классификации ЕНРА. Среди назначаемых и принимаемых пациентами антикоагулянтов в настоящее время лидируют прямые пероральные антикоагулянты. Их широкая распространенность оправдана, их эффективность и безопасность по ряду параметров выше варфарина. Прямые пероральные антикоагулянты не оказывают негативного влияния на функцию почек. Темпы снижения скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии прямыми пероральными антикоагулянтами ниже, чем при терапии варфарином. Среди прямых пероральных антикоагулянтов самым часто назначаемым препаратом в России является ривароксабан – хорошо изученный в популяции коморбидных пациентов препарат, имеющий апробированную в рандомизированном клиническом исследовании специальную «почечную» дозу.

В нашем исследовании на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой по сравнению с варфарином получена тенденция к более низким темпам снижения скорости клубочковой фильтрации. Однако эти результаты не являются основанием назначать ацетилсалициловую кислоту пациентам, страдающим фибрилляцией предсердий. В настоящее время ацетилсалициловая кислота не показана для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий в связи с низкой эффективностью.

Благодарность

Авторы благодарят компанию «Байер» за спонсорскую помощь в публикации статьи, а также графического дизайнера Д. В. Новикова за помощь в подготовке статьи к публикации.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при научной поддержке компании «Байер».

Статья поступила 10.01.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Kardiologiia*. 2018;58(10):45–52. [Russian: Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г. В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2018;58(10):45–52]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10177
2. Panchenko E.P., Accetta G., Libis R.A., Miller O.N., Novikova T.N., Nagibovich O.A. Characteristics of Risk Factors and Prescribed Antithrombotic Therapy in Patients With Recent non-Valvular Atrial Fibrillation in the Russian Federation (According to the Results of the International Register GARFIELD-AF). *Kardiologiia*. 2017;57(4):38–44. [Russian: Панченко Е.П., Аксета Г., Либис Р.А., Миллер О.Н., Новикова Т.Н., Нагибович О.А. Характеристика факторов риска и назначаемой антитромботической терапии у пациентов с недавно возникшей неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF). *Кардиология*. 2017;57(4):38–44]
3. Radha B., Sayganov S.A., Gromiko T.Yu. Atrial fibrillation and myocardial infarction of inferior localization. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015;7(1):46–52. [Russian: Радха Б., Сайганов С.А., Громько Т.Ю. Фибрилляция предсердий у больных с инфарктом миокарда нижней локализации. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2015;7(1):46–52]. DOI: 10.17816/mechnikov20157146-52
4. Stepina E.V., Loukianov M.M., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Yuzkov Yu.V. et al. Oral Anticoagulants in Ambulatory and In-Hospital Treatment of Patients with Atrial Fibrillation Associated with Hypertension, Ischemic Heart Disease and Chronic Heart Failure: Data from Hospital Registry RECVASA-CLINIC. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):146–54. [Russian: Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бичурина М.А., Белова Е.А., Кудряшов Е.В., Юзков Ю.В. и др. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(2):146–54]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-146-154
5. 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
6. Novikova T.N. Stroke prevention in non-valvular form of atrial fibrillation. *Translational medicine*. 2014;2:5–12. [Russian: Новикова Т.Н. Профилактика инсульта при неклапанной форме фибрилляции предсердий. *Трансляционная медицина*. 2014;2:5–12]
7. Yavelov I.S. Main indications for peroral anticoagulants: how to choose an optimal drug. *Good Clinical Practice*. 2017;3:53–60. [Russian: Явелов И.С. Основные показания к применению пероральных антикоагулянтов: как выбрать оптимальный препарат. *Качественная клиническая практика*. 2017;3:53–60]
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(12):857–67. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
9. Shubik Yu.V. Antithrombotic therapy of atrial fibrillation. *New oral anticoagulants*. Medical Council. 2014;11:38–49. [Russian: Шубик Ю.В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. Новые пероральные антикоагулянты. *Медицинский совет*. 2014;11:38–49]
10. 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
11. 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
12. 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

13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
14. 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
15. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Popov S.V., Pokushalov E.A., Shkolnikova M.A., Sulimov V.A. et al. Clinical recommendations for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. -М.: ВНОА; 2017. - 702 p. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Попов С.В., Покушалов Е.А., Школьников М.А., Сулимов В.А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. - М.: ВНОА, 2017. - 702с. ISBN: 978-5-9500922-0-6 (Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/vnoa.pdf>)]
16. 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
17. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
18. Novikova N.A., Volovchenko A.N., Oldakovskiy V.I. Gastrointestinal complications of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;6(118):57–63. [Russian: Новикова Н.А., Воловченко А.Н., Олдаковский В.И. Гастроэнтерологические осложнения антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;6(118):57-63]
19. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A., Jilenko A.V., Anikina O.S. Anticoagulant therapy in everyday clinical practice: data of the retrospective cross-sectional study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):116–23. [Russian: Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А., Жиленко А.В., Аникина О.С. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(2):116-23]. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-116-123
20. Atakanova A.N., Kadyraliev J.K., Erlich A.D. Analysis of the frequency of using various anticoagulants in patients with atrial fibrillation in real practice. *Eurasian heart journal*. 2017;4:110–3. [Russian: Атаканова А.Н., Кадыралиев Ж.К., Эрлих А.Д. Анализ частоты использования различных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной практике. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;4:110-3]
21. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14(5):337–51. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19
22. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507. DOI: 10.1093/europace/euv309
23. Bansal N, Fan D, Hsu C, Ordonez JD, Marcus GM, Go AS. Incident Atrial Fibrillation and Risk of End-Stage Renal Disease in Adults With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2013;127(5):569–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992
24. Bansal N, Xie D, Tao K, Chen J, Deo R, Horwitz E et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(7):1189–96. DOI: 10.2215/CJN.10921015
25. 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
26. van Gorp R, Schurgers L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538–57. DOI: 10.3390/nu7115479
27. Petkova N.Y., Petrova K.B., Bliznakova M.I., Paskalev D.N., Galunska B.T. The new face of vitamin K — more than blood clotting factor. *Nephrology*. 2018;22(1):29–37. [Russian: Петкова Н.И., Петрова К.Б., Близнакова М.И., Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т. Новый образ витамина К — больше, чем фактор свертывания крови. *Нефрология*. 2018;22(1):29-37]. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-29-37