

Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Суровцева М. В., Караваев П. Г.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

## НЕКЛАПАННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОГНОЗ И ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия.  
Ссылка для цитирования: Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Суровцева М. В., Караваев П. Г. Неклапанная фибрилляция предсердий и диабетическая нефропатия: эпидемиология, прогноз и выбор антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2018;58(4):81–95.

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлена распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, диабетической нефропатией и хронической болезнью почек (ХБП). Показано, что у пациентов с неклапанной ФП и СД 2-го типа в сочетании с ХБП значительно повышены риск развития как кровотечений, так и тромбоемболических осложнений, общая смертность. Эффективность и безопасность невитамин-К-зависимых пероральных антикоагулянтов при ФП зависит от коморбидной патологии и может определяться наличием СД 2-го типа и диабетической нефропатии. Применение варфарина при ХБП в ряде случаев не обеспечивает профилактического эффекта в отношении риска развития инсультов и характеризуется увеличением риска кровотечений за счет плохого контроля международного нормализованного отношения и, возможно, развития кальцификации артерий. Наличие диабетической нефропатии требует мониторинга фильтрационной функции почек с целью коррекции дозы или выбора другого антикоагулянта. Отсутствие данных рандомизированных клинических исследований (РКИ) затрудняет выбор антикоагулянтной терапии у больных терминальной ХБП, находящихся на гемодиализе, перенесших трансплантацию почки.

Koziolova N. A., Polyanskaya E. A., Surovtseva M. V., Karavaev P. G.

Perm State Medical University named after Acad. E. A. Wagner, Perm, Russia

## NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND DIABETIC NEPHROPATHY: EPIDEMIOLOGY, PROGNOSIS, AND CHOICE OF ANTICOAGULANT THERAPY

Keywords: atrial fibrillation; type 2 diabetes; diabetic nephropathy; anticoagulant therapy

For citation: Koziolova N. A., Polyanskaya E. A., Surovtseva M. V., Karavaev P. G. Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Prognosis, and Choice of Anticoagulant Therapy. Kardiologiya. 2018;58(4):81–95.

### SUMMARY

In this review we present data on prevalence of atrial fibrillation (AF) among patients with type 2 diabetes (T2D), diabetic nephropathy and chronic kidney disease (CKD). Patients with nonvalvular AF and T2D combined with CKD have elevated risk of both bleeding and thromboembolic complications, as well as of all cause death. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants (NOAC) depend on comorbidities and can be determined by the presence of T2D and/or diabetic nephropathy. Use of warfarin in CKD in some cases provides no preventive effect relative to risk of stroke and is characterized by increased risk of bleeding because of poor INR control, and possibly development of calcification of arteries. Presence of diabetic nephropathy requires monitoring of renal filtration function for correction of doses or selection of another anticoagulant. Lack of data from randomized controlled trials hampers choice of anticoagulant therapy in patients with terminal CKD on hemodialysis or after renal transplantation.

### Эпидемиология фибрилляции предсердий (ФП) и сахарного диабета (СД) 2-го типа

Согласно эпидемиологическим исследованиям, СД 2-го типа в структуре коморбидной патологии является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний у больных неклапанной ФП [1].

Так, по данным регистра PREFER in AF, в Европе частота развития СД 2-го типа у пациентов с ФП дости-

гает 23% [2]. Результаты европейского пилотного регистра EORP-AF показали, что у больных с ФП распространенность СД 2-го типа составила 20,6% [3]. При этом постоянная форма ФП встречалась достоверно чаще, чем пароксизмальная (21,5% против 16%;  $p=0,0022$ ).

Наибольшая распространенность СД 2-го типа среди больных с ФП представлена в регистре ORBIT AF, которая составила 29,5% [4]. Согласно одной из европейских

электронных баз данных, распространенность ФП среди больных с СД 2-го типа достигает 18,8% [5]. По данным G. Agarwal и S.K. Singh, высокая распространенность аритмий среди больных СД 2-го типа связана не только с автономной нейропатией сердца, но и с плохим контролем СД, и коморбидной патологией, такой как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ) [6]. Распространенность ФП, по данным авторов, составила в среднем 15% и занимала третье место среди всех нарушений ритма и проводимости после синусовой тахикардии (32%) и различных блокад сердца (20%).

### **СД 2-го типа как фактор риска развития ФП**

СД является независимым предиктором развития ФП (отношение шансов – ОШ 2,13 при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,10 до 2,16;  $p < 0,0001$ ) [7]. Причем риск развития ФП у больных СД 2-го типа лонгитудинально ассоциирован с возрастом, как представлено в Датском регистре [8]. Наблюдение в течение 6 лет показало, что в когорте больных с СД 2-го типа ( $n=253\,374$ ) риск развития ФП в возрасте 40–64 года увеличивается на 20% (при 95% ДИ от 1,18 до 1,23), в 65–74 года – на 52% (при 95% ДИ от 1,47 до 1,6), а в возрасте старше 75 лет – более чем в 2 раза (относительный риск – ОР 2,34 при 95% ДИ от 1,52 до 3,60). Мета-анализ 6 когортных наблюдательных исследований показал, что увеличение концентрации гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) в сыворотке крови взаимосвязано с увеличением риска развития ФП ( $p < 0,001$ ) [9].

В другом мета-анализе 8 проспективных когортных исследований, в который были включены в общей сложности 102 006 больных СД 2-го типа, и 6 ретроспективных исследованиях случай–контроль также выявлено, что повышенный уровень  $HbA_{1c}$  в сыворотке крови является предиктором развития ФП и увеличивает риск ее возникновения на 11% (при 95% ДИ от 1,06 до 1,16) [10].

Среди других маркеров нарушений углеводного обмена длительная вариабельность уровня  $HbA_{1c}$  также взаимосвязана с развитием ФП у больных СД 2-го типа [11]. Значительную роль в развитии ФП у больных с СД 2-го типа в настоящее время играют не только нарастание уровня  $HbA_{1c}$ , но и эпизоды тяжелой гипогликемии. Так, в популяционном ретроспективном когортном исследовании, представленном S. H. Ko и соавт., у 48 916 больных СД 2-го типа частота ФП была выше на 10% (при 95% ДИ от 1,01 до 1,19), если у пациентов регистрировались эпизоды тяжелой гипогликемии [12]. Поэтому сахароснижающие препараты, которые ассоциируются с высоким риском развития тяжелой гипогликемии, такие как инсулин, препараты сульфаниламочевины, меглитиниды, также связаны с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе ФП [13].

Имеются данные о том, что использование метформина, тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, характеризующихся низкой частотой развития гипогликемии, не увеличивает риск возникновения ФП у больных СД 2-го типа [14–16].

Механизмы формирования ФП у больных СД 2-го типа, такие как инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, активация фибринолиза и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствующие предсердному ремоделированию, хорошо изучены и представлены в многочисленных исследованиях [17–19]. В последнее время окислительный стресс и воспаление рассматриваются как центральные медиаторы ФП у больных ожирением и СД 2-го типа [20].

### **Прогноз у больных с ФП в сочетании с СД 2-го типа**

Сочетание СД 2-го типа и ФП связано с увеличением риска смерти от всех причин и ССО [21]. Анализ в подгруппах рандомизированного клинического исследования (РКИ) ADVANCE показал, что у больных с СД 2-го типа и ФП в течение 4,3 года наблюдения риск смерти возрастал на 61% (при 95% ДИ от 1,31 до 1,96), сердечно-сосудистой смерти – на 77% (при 95% ДИ от 1,36 до 2,30), тяжелых цереброваскулярных осложнений – на 68% (при 95% ДИ от 1,24 до 2,26) [22].

По данным регистра EORP-AF, уже через год наблюдения больные с ФП и СД 2-го типа по сравнению с больными без СД 2-го типа также имели значительно выше риск смерти от всех заболеваний (11,9% против 4,9%;  $p < 0,0001$ ), от ССО (6,2% против 1,9%;  $p < 0,0001$ ) и не связанной с патологией сердца (2,3% против 1,1%;  $p = 0,0356$ ) [3].

Аналогичные данные получены в регистре ORBIT AF [4]. СД 2-го типа ассоциировался с высоким риском смерти от всех причин (ОР 1,63 при 95% ДИ от 1,04 до 2,56) и ССО (ОР 2,20 при 95% ДИ от 1,22 до 3,98). Кроме того, СД 2-го типа был связан с увеличением риска внезапной кардиальной смерти, госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анализ в подгруппах РКИ ACCORD представил данные о том, что наличие СД 2-го типа у больных с ФП значительно увеличивает риск смерти не только от всех причин и ССО, но и инфаркта миокарда (ИМ) более чем в 2 раза (ОР 2,1 при 95% ДИ от 1,33 до 3,31;  $p = 0,0015$ ) и хронической сердечной недостаточности более чем в 3,5 раза (ОР 3,8 при 95% ДИ от 2,48 до 5,84;  $p < 0,0001$ ) [23].

Наличие СД 2-го типа, по данным ряда работ, является независимым фактором риска развития ишемического инсульта у пациентов с ФП [24]. Однако ретроспективный анализ одного из китайских регистров не продемонстрировал увеличения риска развития инсульта в течение года наблюдения у больных с ФП при наличии СД

2-го типа [25]. По результатам одного из Датских регистров, риск развития тромбозомболических осложнений минимален при длительности СД 2-го типа от 0 до 4 лет и составляет 11% (при 95% ДИ от 1,03 до 1,20), максимальный – при длительности более 15 лет и равен 48% (при 95% ДИ от 1,29 до 1,70) [26].

Анализ одной из электронных баз данных больных в Израиле показал, что риск развития инсульта у больных с ФП в сочетании с СД 2-го типа зависит от уровня HbA<sub>1c</sub> [27]. При уровне HbA<sub>1c</sub> в диапазоне 6,9–7% риск развития первого инсульта увеличивается на 46% (при 95% ДИ от 1,19 до 1,79), при HbA<sub>1c</sub> >7,7% – на 63% (при 95% ДИ от 1,33 до 2,00). Рассчитано также, что на каждый 1% увеличения уровня HbA<sub>1c</sub> риск развития инсульта достоверно увеличивался на 17% (при 95% ДИ от 1,09 до 1,26).

### Эпидемиология ХБП у больных СД 2-го типа и ФП

Распространенность диабетической нефропатии среди больных хронической болезнью почек (ХБП) прогрессивно увеличивается с возрастом и составляет 6,7% в возрасте моложе 35 лет и 28,3% в возрасте 55–64 года [28]. Одним из новых направлений в изучении диабетической нефропатии являются определение и характеристика особых фенотипов ХБП [29].

Для диабетической нефропатии из известных 4 фенотипов более характерны первый и второй типы. Первый фенотип называется кардиоваскулярный, который ассоциирован с высокой частотой развития ССО, в том числе ФП. Второй фенотип характеризуется преимущественно микрососудистыми осложнениями в сочетании с диабетической нефропатией. Третий и четвертый фенотипы ХБП редко встречаются при диабетической нефропатии. Третий фенотип отличается более редкой частотой развития анемии, низкой массой тела больных, более низкими уровнями HbA<sub>1c</sub>, четвертый – гиперхолестеринемический вариант, встречается у молодых пациентов с легкими и умеренными нарушениями фильтрационной функции почек.

Влияние гипергликемии и высокого уровня HbA<sub>1c</sub> для риска развития диабетической нефропатии спорно. По данным С. Ло и соавт., уровень глюкозы в крови в сочетании с увеличением уровнем HbA<sub>1c</sub> взаимосвязан с развитием ХБП [30]. Однако, по данным наблюдательного исследования М. У. Lee и соавт., увеличение уровня

HbA<sub>1c</sub> ассоциируется с увеличением риска развития ССО, но не с ХБП [31]. Есть данные о том, что у больных СД 2-го типа именно частота развития и тяжесть гипогликемии коррелируют со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [32]. Распространенность ХБП у больных с ФП высока и варьирует от 26 до 32% [33, 34].

Распространенность СД 2-го типа и ХБП у больных с ФП представлена в регистре GLORIA-AF [35]. В исследование был включен 15 641 больной с ФП. Среди них у 23,1% отмечен СД 2-го типа. Клиренс креатинина в диапазоне 50–80 мл/мин был зарегистрирован у 30,7% больных, от 30 и менее 50 мл/мин – у 11,8%, от 15 и менее 30 мл/мин – у 2,1%, менее 15 мл/мин – у 0,7%.

По данным большого международного регистра GARFIELD, по частоте выявления СД 2-го типа и ХБП у больных с ФП существенных различий не выявлено [36]. Так, среди мужчин с ФП СД 2-го типа встречался у 22%, ХБП – у 26,4%. Среди женщин с ФП СД 2-го типа был выявлен у 21,7%, ХБП – у 24,5%. По данным европейского регистра EORP-AF, частота развития СД 2-го типа у больных с ФП составила 26,7%, ХБП – 21,6% [37]. Более высокая распространенность этих коморбидных состояний обнаружена по данным регистра ORBIT AF [38]. Так, частота выявления СД 2-го типа составила 30%, ХБП – 36% среди больных с ФП.

В рекомендациях Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов по ФП представлены еще более высокие показатели распространенности СД 2-го типа и ХБП у больных с ФП с парадоксальной зависимостью от возраста [39]. Так, распространенность СД 2-го типа у больных с ФП моложе 65 лет составила 53,1%, ХБП – 40,3%. При этом у больных с ФП в возрасте 65 лет и старше данные показатели оставались высокими, но были ниже, чем у более молодых пациентов: распространенность СД 2-го типа была равна 36,5%, ХБП – 32,3%. Подтверждение этим результатам получено в исследовании G. Annoni и соавт., в котором у больных с ФП старше 80 лет частота выявления ХБП не превышала 20,6% [40].

Данных о распространенности и риске развития ФП у больных с исходно нарушенной фильтрационной функцией почек недостаточно. В систематическом обзоре С. Ferreira и соавт. представлена распространенность ФП

**Таблица 1.** Распространенность ФП у больных ХБП по данным проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований

Автор, ссылка	Дизайн исследования	Популяция	Главные результаты
W. Ananthapaneasut и соавт. [42]	Ретроспективное многоцентровое	1010	Распространенность ФП у недиализных больных с ХБП: 21,2%
N. Bansal и соавт. [43]	Проспективное многоцентровое	3 267	Распространенность ФП при нетерминальной ХБП: 18%
A. Alonso и соавт. [44]	Проспективное популяционное	10 328	Распространенность ФП при ХБП III–V стадии: 7,7%

Здесь и в табл. 2: ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек.

у больных ХБП по данным проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований (табл. 1) [41].

Одним из спорных вопросов является выбор критерия нарушений клубочковой фильтрации, на основании которого определяется наличие ХБП и риск возникновения ФП у данной категории больных. По данным эпидемиологического исследования ARIC, у больных со СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по уровню цистатина С в крови, по сравнению с пациентами со СКФ более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, риск развития ФП при наблюдении в течение 10 лет увеличивался достоверно на 30% (при 95% ДИ от 1,1 до 1,6), при СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – на 60% (при 95% ДИ от 1,3 до 2,1), при СКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – в 3,2 раза (при 95% ДИ от 2,0 до 5,0;  $p < 0,0001$ ) [44]. При отношении альбумина к креатинину мочи 300 мг/г и больше по сравнению с больными, у которых данный показатель ниже 30 мг/г, риск развития ФП также возрастал более чем в 3 раза (ОР 3,2 при 95% ДИ от 2,3 до 4,5). Если отношение альбумина к креатинину мочи было в пределах от 30 до 299 мг/г, то риск развития ФП увеличивался достоверно в 2 раза (при 95% ДИ от 1,6 до 2,4). Максимальный риск развития ФП при ХБП был у пациентов при сочетании низкой СКФ в пределах от 15 до 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и высокого отношения альбумина к креатинину мочи 300 мг/г или больше, который составил 13,1 (при 95% ДИ от 6,0 до 28,6).

В проспективном наблюдательном исследовании J. A. Laukkanen и соавт. не только СКФ, рассчитанная по цистатину С в крови, но и по креатинину сыворотки крови, взаимосвязана с риском развития ФП [45]. Так, наблюдение в течение 3,7 года за больными со СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по цистатину С в крови, показало, что риск развития ФП у данной категории пациентов составляет 2,74 (при 95% ДИ от 1,56 до 4,81;  $p < 0,001$ ) по сравнению с исследуемыми с нормальной фильтрационной функцией почек (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). У больных с аналогичной СКФ, рассчитанной по сывороточному креатинину, риск возникновения ФП также повышен в 2,41 раза (при 95% ДИ от 1,09 до 5,30;  $p = 0,029$ ).

В настоящее время даже определяемое тест-полосками наличие белка в моче рассматривается как фактор риска развития ФП по данным одного из наблюдательных исследований в Корее [46]. Наблюдение в течение 9,6 года показало, что протеинурия, оцененная на 1+, ассоциировалась с увеличением риска развития ФП на 13% (при 95% ДИ от 1,10 до 1,16), на 2+ – на 34% (при 95% ДИ от 1,31 до 1,38), на 3+ – на 53% (при 95% ДИ от 1,48 до 1,58), на 4+ – на 82% (при 95% ДИ от 1,71 до 1,94).

В другом исследовании, основанном на ретроспективном анализе административной базы данных Канады, в которое были включены 63,9% больных с СД 2-го

типа, среди которых у 56,2% имелась диабетическая нефропатия, подтверждено, что сочетание увеличения отношения альбумина к креатинину мочи и снижения расчетной СКФ взаимосвязано с риском развития ФП ( $p < 0,0001$ ) [47]. Максимальный ОР развития ФП наблюдался при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в сочетании с увеличением отношения альбумина к креатинину мочи более 30 мг/ммоль и составлял 3,4 (при 95% ДИ от 2,8 до 4,2) по сравнению с больными, имеющими СКФ более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и отношение альбумина к креатинину мочи менее 3 мг/ммоль.

В национальном Шведском регистре были оценены факторы риска развития ФП у больных с СД 2-го типа [48]. Наличие диабетической нефропатии с повышением экскреции альбумина с мочой увеличивает риск возникновения ФП на 21% ( $p < 0,001$ ). Причем эта взаимосвязь не зависит от наличия или отсутствия в анамнезе у больных сердечно-сосудистых заболеваний.

Мета-анализ 7 проспективных когортных исследований, в который были включены в общей сложности 400 189 участников, показал, что ХБП ассоциирована с увеличением риска развития ФП на 47% (при 95% ДИ от 1,21 до 1,78), хотя гетерогенность включенных в анализ исследований была значительной [49].

Другой мета-анализ 3 больших международных эпидемиологических исследований показал, что риск развития ФП прогрессивно возрастает по мере снижения СКФ и увеличения отношения альбумина к креатинину мочи [50]. При расчетной СКФ в диапазонах 60–89, 45–59, 30–44 и  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ОР развития ФП составляла соответственно 1,09 (при 95% ДИ от 0,97 до 1,24), 1,17 (при 95% ДИ от 1,00 до 1,38), 1,59 (при 95% ДИ от 1,28 до 1,98) и 2,03 (при 95% ДИ от 1,40 до 2,96) по сравнению с больными со СКФ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и выше. При отношении альбумина к креатинину мочи в диапазонах 15–29, 30–299 и  $\geq 300$  мг/г ОР развития ФП был равен соответственно 1,04 (при 95% ДИ от 0,83 до 1,30), 1,47 (при 95% ДИ от 1,20 до 1,79), 1,76 (при 95% ДИ от 1,18 до 2,62) по сравнению с пациентами, у которых данный показатель был меньше 15 мг/г. Корреляция между степенью тяжести ХБП и риском развития ФП сохранялась и после поправки на сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, ХСН и ИМ.

Механизмы возникновения аритмий при ХБП активно изучаются в последнее время [51]. Большое внимание уделяется таким аритмогенным триггерам ФП, как кардиальный фиброз, связанный с уремической кардиомиопатией, неспецифическое воспаление, окислительный стресс, анемия, повышение артериального давления, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой системы. Из новых факторов, способствующих возникновению ФП при ХБП, выделяют уре-

мические токсины, такие как индоксила сульфат, p-крезол и p-крезола сульфат, которые образуются при ферментации белков и могут увеличить окислительный стресс и воспаление или активировать нейрогуморальные системы, что может привести к ремоделированию предсердия, являющемуся механизмом формирования наджелудочковых аритмий [52].

### Прогноз у больных диабетической нефропатией и ФП

Наличие ХБП у больных с ФП ассоциируется с высоким риском неблагоприятных клинических исходов, включая инсульт, системные эмболии и кровотечения. По данным Датского национального регистра, риск неблагоприятных исходов высокий у больных с ФП независимо от тяжести ХБП (табл. 2) [53].

Анализ данных двух больших РКИ SPORTIF III и V, в которые были включены 3646 больных неклапанной ФП, представил данные о частоте клинических исходов у больных с коморбидной патологией, в том числе ХБП [54]. ХБП была выявлена у 26% больных при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин. Риск развития инсульта был выше на 99% (при 95% ДИ от 1,30 до 3,03;  $p=0,001$ ) у больных с ФП в сочетании с ХБП по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. На каждые 10 мл/мин снижения клиренса креатинина при исходном показателе ниже 60 мл/мин риск развития инсульта увеличивался на 7% (при 95% ДИ от 1,00 до 1,14;  $p=0,048$ ).

**Таблица 2.** Частота неблагоприятных исходов у больных с ФП в зависимости от статуса ХБП по данным Датского регистра

Исход	Частота исходов на 100 пациенто-лет (95% ДИ)
<b>Инсульт или тромбоэмболические осложнения</b>	
• без ХБП	3,61 (от 3,55 до 3,66)
• нетерминальная ХБП	6,44 (от 6,02 до 6,89)
• ХБП, требующая заместительной терапии	5,62 (от 4,82 до 6,54)
<b>Кровотечения</b>	
• без ХБП	3,54 (от 3,48 до 3,59)
• нетерминальная ХБП	8,77 (от 8,26 до 9,30)
• ХБП, требующая заместительной терапии	8,89 (от 7,84 до 10,08)
<b>ИМ</b>	
• без ХБП	1,88 (от 1,84 до 1,92)
• нетерминальная ХБП	5,81 (от 5,41 до 6,23)
• ХБП, требующая заместительной терапии	5,98 (от 5,16 до 6,94)
<b>Смерть от всех причин</b>	
• без ХБП	11,21 (от 11,12 до 11,30)
• нетерминальная ХБП	38,65 (от 37,63 до 39,69)
• ХБП, требующая заместительной терапии	29,35 (от 27,51 до 31,32)

ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда.

Многофакторный статистический анализ показал, что ХБП ( $p=0,006$ ) наряду с ишемической болезнью сердца ( $p=0,045$ ) и перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе ( $p<0,001$ ) является независимым фактором риска развития инсульта при достижении времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне  $>70\%$ . При ХБП у больных с ФП риск смерти от всех причин возрастал более чем в 2,5 раза (ОР 2,54 при 95% ДИ от 1,92 до 3,36;  $p<0,001$ ). Снижение клиренса креатинина на 10 мл/мин при исходном показателе ниже 60 мл/мин ассоциировалось с увеличением риска любых смертельных исходов на 14% (при 95% ДИ от 1,08 до 1,20;  $p<0,001$ ). При использовании антикоагулянтной терапии у больных с ФП на фоне ХБП возрастал риск больших кровотечений на 67% (при 95% ДИ от 1,21 до 2,31;  $p=0,002$ ) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Поэтому при оценке риска кровотечений у больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, используется шкала HAS-BLED, в которую был включен пункт, отражающий наличие тяжелых нарушений функций почек, а именно сывороточный креатинин более или равен 200 мкмоль/л, применение диализа, трансплантация почки в анамнезе [55]. Несмотря на то что у многих больных с ФП после трансплантации почки восстанавливается фильтрационная функция и уровень креатинина в сыворотке крови находится в пределах нормы, тем не менее по шкале HAS-BLED за критерий «трансплантация почки в анамнезе» присваивается 1 балл.

Дополнительный анализ РКИ ROCKET AF позволил выявить предикторы риска смертельных исходов у больных с неклапанной ФП [56]. Так, СД 2-го типа у больных неклапанной ФП увеличивал риск смерти от всех причин на 45% (при 95% ДИ от 1,28 до 1,67), снижение клиренса креатинина на каждые 10 мл/мин менее 60 мл/мин увеличивало риск смерти от всех причин на 25% (при 95% ДИ от 1,16 до 1,35). Влияние диабетической нефропатии на риск смерти от ССО было даже более выражено. Наличие СД 2-го типа увеличивало риск смерти от ССО у больных с неклапанной ФП на 44% (при 95% ДИ от 1,24 до 1,68). Более ранний дополнительный анализ РКИ ROCKET AF показал, что ухудшение фильтрационной функции почек связано также с риском развития инсульта и системных эмболий, который увеличивается на 9% (при 95% ДИ от 1,04 до 1,13;  $p=0,0001$ ) на каждые 10 мл/мин снижения клиренса креатинина [57].

Другие анализы РКИ ROCKET AF показали, что коморбидные состояния независимо связаны с риском всех госпитализаций у больных с неклапанной ФП [58]. А именно СД 2-го типа у больных с ФП увеличивает риск госпитализаций на 22% (при 95% ДИ от 1,11 до 1,34),

снижение клиренса креатинина на каждые 5 мл/мин при исходном показателе ниже 65 мл/мин – на 7% (при 95% ДИ от 1,04 до 1,10).

Анализ большой административной базы данных Тайваня показал, что нетерминальная ХБП у больных с ФП увеличивает риск внезапной кардиальной смерти и желудочковых аритмий на 74% (при 95% ДИ от 1,59 до 1,91), а при развитии терминальной стадии ХБП – более чем в 2 раза (ОР 2,20 при 95% ДИ от 1,91 до 2,54) по сравнению с больными без дисфункции почек [59]. СД 2-го типа у больных с ФП также взаимосвязан с риском внезапной смерти и высокой желудочковой эктопической активностью (ОР 1,58 при 95% ДИ от 1,49 до 1,67).

### **Выбор антикоагулянтов у больных неклапанной ФП и СД 2-го типа**

По данным ряда наблюдательных исследований, регистров, анализов в подгруппах РКИ имеются данные о том, что коморбидная патология у больных с ФП может снижать эффективность антитромботической терапии и изменять ее безопасность, увеличивая риск кровотечений [60, 61].

В одном из первых мета-анализов РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность невитамин-К-зависимых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) по сравнению с варфарином у больных с неклапанной ФП, было продемонстрировано, что СД 2-го типа не влиял на показатель соотношения пользы и риска и, следовательно, результаты, полученные в общей популяции мета-анализа, можно интерпретировать на когорту больных с нарушением углеводного обмена [62].

Последний мета-анализ эффективности и безопасности НПОАК по сравнению с варфарином, включающий 4 больших РКИ, такие как RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF TIMI-48, представил результаты, касающиеся больных с неклапанной ФП и СД 2-го типа [63]. Мета-анализ включал 18 134 больных с ФП с СД 2-го типа и 40 454 пациента без нарушений углеводного обмена. Использование НПОАК по сравнению с варфарином у больных с СД 2-го типа обеспечило снижение риска развития инсульта и системных эмболий на 20% (при 95% ДИ от 0,68 до 0,93;  $p=0,004$ ), у пациентов без СД 2-го типа – на 17% (при 95% ДИ от 0,73 до 0,93;  $p=0,001$ ). Эффективность НПОАК по сравнению с варфарином между группами больных с ФП с СД 2-го типа и без него достоверно не отличалась. НПОАК по сравнению с варфарином в большей степени снижали риск развития сосудистых осложнений у больных с СД 2-го типа (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,72 до 0,96;  $p=0,01$ ), чем среди пациентов без данной патологии, хотя достоверных различий между группами не выявлено ( $p=0,23$  для взаимодействия). Влияние НПОАК на риск разви-

тия ишемического инсульта, больших и внутрисерепных кровотечений по сравнению с варфарином не зависело от статуса наличия СД 2-го типа. Следовательно, с позиций эффективности и сохранения большей безопасности НПОАК более предпочтительны, чем варфарин, у больных с неклапанной ФП и СД 2-го типа.

Среди НПОАК имеются также определенные различия их безопасности у больных с ФП в сочетании с СД 2-го типа. Так, в большом международном РКИ ARISTOTLE анализ в подгруппах показал, что у больных с ФП и СД 2-го типа по сравнению с общей популяцией исследования апиксабан теряет свое преимущество по сравнению с варфарином по снижению риска больших кровотечений [64]. Частота больших кровотечений на фоне приема апиксабана становится сопоставимой с частотой при использовании варфарина: 3% против 3,1% в год. Для окончательного подтверждения или опровержения полученных негативных данных снижения безопасности апиксабана при анализе подгруппы больных с ФП и СД 2-го типа в РКИ требуется проведение нового РКИ, либо мета-анализа РКИ с включением больных данной категории, получающих апиксабан.

Согласно результатам анализа по подгруппам в РКИ ROCKET AF, эффективность и безопасность ривароксабана у больных с ФП не зависела от наличия или отсутствия СД 2-го типа [65]. Всего в РКИ ROCKET AF были включены 5695 больных с ФП с СД 2-го типа, что составило 40% от общего числа включенных в исследование больных. Многофакторный анализ продемонстрировал, что наличие СД 2-го типа у больных с неклапанной ФП увеличивает в течение 2 лет ОР развития инсульта в 1,3 раза, сосудистой смерти – в 1,5 раза, ИМ – в 1,9 раза. Эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином для профилактики инсульта и системных эмболий была сопоставимой как для группы больных с СД 2-го типа (1,74 против 2,14/100 пациенто-лет, ОР 0,82), так и для группы пациентов без него (2,12 против 2,32/100 пациенто-лет, ОР 0,92). Снижение ОР развития инсульта и системных эмболий у больных с СД 2-го типа при использовании ривароксабана по сравнению с варфарином было более чем в 2 раза выше, чем у больных без СД 2-го типа. Безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином, как в отношении больших кровотечений (ОР 1,00 и 1,12 для больных с СД 2-го типа и без него соответственно;  $p=0,43$  для взаимодействия), так и в отношении больших и небольших клинически значимых кровотечений (ОР 0,98 и 1,09 соответственно;  $p=0,17$ ), а также внутрисерепных кровотечений (ОР 0,62 и 0,72 соответственно;  $p=0,67$ ) не зависела от статуса СД 2-го типа. Следовательно, у больных с СД 2-го типа ривароксабан сохраняет свое достоверное преимущество над варфарином, полученное в общей популяции РКИ,

как по эффективности, так и по безопасности, особенно в отношении снижения риска критических, смертельных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний.

В РКИ RE-LY, в котором оценивались эффективность и безопасность двух дозировок дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сутки) по сравнению с варфарином у больных с неклапанной ФП, также показано, что преимущества дабигатрана по сравнению с варфарином одинаковы как для пациентов с СД 2-го типа, так и без него [66]. В анализ был включен 4221 больной с СД 2-го типа, что составило 23,3% от общего числа пациентов. Абсолютное снижение риска развития инсульта или системных эмболий при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином было выше в группе больных с СД 2-го типа, чем без него (дабигатран 110 мг: 0,59% в год против 0,05% в год; дабигатран 150 мг: 0,89% в год против 0,51% в год). Однако при оценке влияния дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином на риск больших кровотечений у больных СД 2-го типа была отмечена тенденция к увеличению этого риска на 12% (при 95% ДИ от 0,87 до 1,44;  $p=0,0917$ ). У больных с ФП без СД 2-го типа такой тенденции не прослеживается.

Следует также отметить, что максимальное количество больных СД 2-го типа было включено в РКИ ROCKET AF – 5695, или 40% от общего числа пациентов с более высоким средним баллом по шкале CHADS<sub>2</sub> – 3,7. В РКИ RE-LY и ARISTOTLE представительство больных СД 2-го типа было меньше и составило соответственно 4221 (23% от общего числа больных) и 4547 (25% от общего числа больных). Кроме того, в этих РКИ больные с СД 2-го типа имели ниже риск развития тромбоемболических осложнений: в РКИ RE-LY – 3,0, в РКИ ARISTOTLE – 2,9 [64–66].

Таким образом, данные мета-анализов и анализов по подгруппам РКИ с НПОАК, зарегистрированными в России, по сравнению с варфарином указывают на то, что НПОАК у больных с неклапанной ФП и СД 2-го типа более предпочтительны, чем варфарин, как по компонентам эффективности, так и безопасности. Среди НПОАК по сравнению с варфарином более предпочтительными препаратами могут быть ривароксабан и дабигатран в дозировке 110 мг. Но такой подход к выбору антикоагулянтной терапии сохраняет свою правомерность только в отсутствие диабетической нефропатии. Нарушение фильтрационной функции почек и степень тяжести ХБП у больных с ФП вносят изменения в определение выбора антитромботического лечения.

### Выбор антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП и ХБП

Выбор антикоагулянтной терапии у больных с ФП и ХБП является сложной задачей не только потому, что эти больные имеют высокий риск развития тром-

боэмболических осложнений и кровотечений, множественные другие коморбидные состояния, изменение элиминации препаратов, но и вследствие того, что РКИ эффективности и безопасности антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов для данной категории больных не проводились. Более того, почти из всех исследований были исключены больные с терминальной стадией ХБП и находящиеся на диализной терапии [67]. Соответственно показания или противопоказания к назначению антикоагулянтной терапии при ХБП и ФП складываются из выводов анализов в подгруппах РКИ, нерандомизированных исследований, регистров, данных клинической практики [68].

Имеются данные о том, что антитромботическая терапия у больных с ФП и ХБП может быть неэффективной. Так, анализ результатов Датского регистра показал, что у больных с ФП и ХБП ни применение варфарина, ни использование ацетилсалициловой кислоты или их комбинации не снижало риск развития инсульта и сердечно-сосудистой смерти, как у пациентов с нетерминальной стадией почечной недостаточности, так и у обследуемых, находящихся на диализной терапии (см. рисунок 1) [69]. К. Dahal и соавт. выполнили систематический обзор 11 обсервационных когортных исследований, в который были включены в общей сложности 11 600 больных, принимающих варфарин [70]. Было показано, что использование варфарина привело к снижению риска развития ишемического инсульта (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,54 до 0,89) и общей смертности (ОР

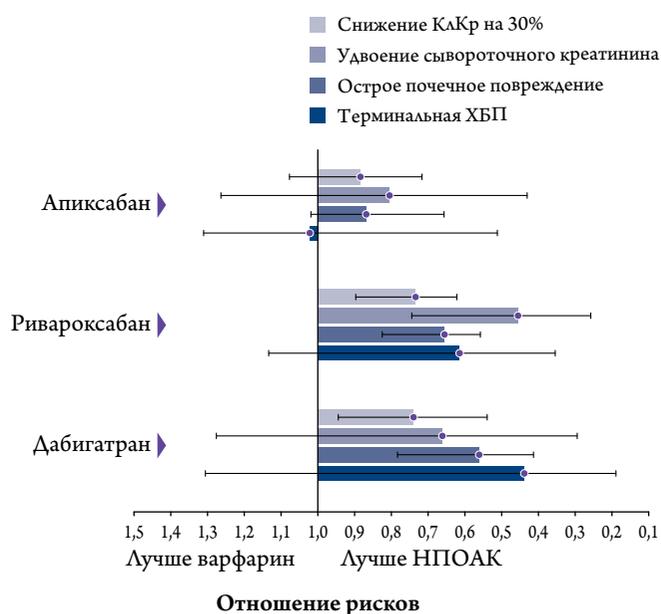


Рис. 1. Влияние НПОАК по сравнению с варфарином на почечные исходы по данным мета-анализа РКИ.

НПОАК – невитамин К-зависимые пероральные антикоагулянты; КлКр – клиренс креатинина; РКИ – рандомизированные клинические исследования; ХБП – хроническая болезнь почек.

0,65 при 95% ДИ от 0,59 до 0,72) только у больных с ФП и ХБП в додиализной стадии. У пациентов, находящихся на диализе, риск развития ишемического инсульта даже незначительно возрастал, риск смерти от всех причин не снижался, при этом риск больших кровотечений достоверно увеличивался на 30% (ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,08 до 1,56). Соотношение пользы и риска терапии варфарином в целом отражало бесполезность и опасность назначения такого лечения.

Одной из причин неоднозначного влияния варфарина на риск развития тромбозов и кровотечений у больных с ХБП является проблема удержания МНО в целевом диапазоне от 2 до 3 [71, 72]. Так, в ретроспективном когортном исследовании у 123 188 больных с вновь выявленной ФП наличие ХБП было фактором снижения применения варфарина за счет опасения увеличения риска кровотечений из-за нарушенной элиминации антикоагулянта, так и лабильности МНО по мере нарастания тяжести ХБП, несмотря на высокую приверженность больных к определению МНО [71]. В группе больных, находящихся на диализной терапии, лишь у 21% удавалось сохранять время удержания МНО в целевом диапазоне  $\geq 60\%$ . По данным регистра ORBIT AF, у больных с ФП и ХБП V стадии время нахождения МНО в целевом диапазоне составило лишь 47% [38].

В исследовании S. A. Sakaan и соавт. показано, что нарастание почечной дисфункции у больных с ФП ассоциируется не только с трудностью удержания МНО в целевом диапазоне, но и с действительной необходимостью снижения дозы варфарина не менее 20% ( $p=0,001$ ) по сравнению с больными с нормальной СКФ [73].

Накопленный опыт удержания МНО в целевом диапазоне при приеме варфарина у больных с ФП с почечной дисфункцией и другими коморбидными состояниями и необходимость коррекции его дозы привели к тому, что была разработана шкала SAME-TT2R2 (Sex, Age, Medical history, Treatment, Tobacco use), позволяющая до начала терапии антагонистами витамина К предположить низкую вероятность достижения стабильного МНО [74].

Еще одной причиной негативного влияния варфарина на прогноз у больных с ФП и ХБП является его способность вызывать кальцификацию артерий, в том числе почечных [75, 76].

Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований показали, что дефицит витамина К является предиктором развития и прогрессирования кальцификации сосудов, а сам витамин К, синтезируемый в костной ткани и гладких мышечных клетках сосудов, при посредничестве карбоксилирования матриксного Gla-белка функционирует как ингибитор кальцификации

[77, 78]. С одной стороны, как на ранних стадиях ХБП, так и у больных, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе, наблюдается субклинический дефицит витамина К [79, 80], с другой стороны, применение варфарина как антагониста витамина К, который ограничивает карбоксилирование витамин К-зависимых белков, может способствовать развитию или дальнейшему усугублению дефицита К, и, соответственно, приводить к кальцификации сосудов, в том числе в бассейне почечных артерий [81]. Кальцификация артерий, в свою очередь, является доказанным фактором риска развития ССО, особенно у больных, находящихся на диализной терапии [82].

В противовес теории варфариновой кальцификации артерий, есть данные о том, что НПОАК, в частности ривароксабан, за счет подавления активности ангиотензина II, стимуляции неоангиогенеза в ишемизированной ткани, подавления адгезии лейкоцитов в микроциркуляторном русле, обеспечивая противовоспалительное действие, способен проявлять антиатеросклеротический эффект [83–85].

В настоящее время большое внимание уделяется оценке влияния НПОАК на риск развития тромбозов и кровотечений у больных с ХБП, в том числе с диабетической нефропатией [86].

Так в большом современном мета-анализе, в который были включены 12 545 больных с ФП с ХБП из 5 РКИ, оценивалось влияние НПОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан) на риск развития инсульта и системных эмболий [87]. ХБП была оценена на основании уровня клиренса креатинина. В анализ были включены больные с клиренсом креатинина от 15 до 60 мл/мин. Длительность наблюдения составила от 1,8 до 2,8 года. По сравнению с варфарином НПОАК снижали риск развития инсульта и системных эмболий на 19% (при 95% ДИ от 0,65 до 1,00) и проявляли тенденцию к снижению риска больших кровотечений (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,59 до 1,04). Ограничениями данного мета-анализа авторы считают отсутствие информации об эффективности и безопасности НПОАК у больных ХБП IV и V стадии.

В мета-анализе 5 РКИ R. Zou и соавт. более детально дана оценка влияния НПОАК по сравнению с варфарином на эффективность и безопасность у больных неклапанной ФП в зависимости от тяжести почечной дисфункции, но также не включались пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин [88]. При использовании НПОАК по сравнению с варфарином риск развития инсульта был достоверно ниже (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,68 до 0,91) как у больных с мягкой (клиренс креатинина 45–59 мл/мин), так и у больных с умеренной (клиренс креатинина 30–44 мл/мин) дисфункцией почек (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,69 до 0,92). При этом достоверных различий по эффективности НПОАК между группами с нор-

мальной функцией почек и ХБП не найдено. НПОАК также ассоциировались со снижением риска больших кровотечений по сравнению с варфарином во всех группах больных: при нормальной функции почек риск снижался на 23% (при 95% ДИ от 0,70 до 0,84), при мягкой ХБП – на 14% (при 95% ДИ от 0,77 до 0,95), при умеренной ХБП – на 27% (при 95% ДИ от 0,65 до 0,82). Авторы также отметили очень важную закономерность для больных ХБП: при прогрессивном ухудшении фильтрационной функции по сравнению со стабильной дисфункцией почек риск развития инсульта (ОР 2,09 при 95% ДИ от 1,64 до 2,68) и больших кровотечений (ОР 2,01 при 95% ДИ от 1,66 до 2,42) был значительно выше.

Данные о дифференцированном влиянии различных НПОАК на риск развития тромбоэмболических осложнений и частоту кровотечений у больных неклапанной ФП и ХБП ограничены лишь результатами субанализов РКИ, исключая сомнительные результаты наблюдательных исследований. Более того, в РКИ не включались пациенты с ФП и клиренсом креатинина менее 25–30 мл/мин.

Однако только в исследовании ROCKET AF, в котором проводилась оценка эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином, специально для больных с клиренсом креатинина <50 мл/мин была изучена доза 15 мг/сут при однократном приеме [89]. Кроме того, в исследование ROCKET AF было включено наибольшее число больных с ХБП и клиренсом креатинина <50 мл/мин – 20,7% с наибольшим риском развития инсульта по шкале CHADS2 –3,68 балла. У 91% больных с нарушением фильтрационной функции почек имелся риск развития инсульта по шкале CHADS2 более 2 баллов. Анализ в подгруппах исследования ROCKET AF показал, что ривароксабан в дозе 15 мг/сут у больных с ФП и клиренсом креатинина 30–49 мл/мин не теряет преимуществ по сравнению с варфарином в профилактике инсульта и системных эмболий (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,63 до 1,17; популяция больных, анализ результатов которых был проведен в зависимости от назначенного лечения). При использовании ривароксабана у больных с ХБП частота больших и клинически значимых небольших кровотечений, внутричерепных кровоизлияний была сопоставима с частотой аналогичных кровотечений при приеме варфарина: 17,82 против 18,28 на 100 человеко-лет;  $p=0,45$  для взаимодействия; 0,71 против 0,88 на 100 человеко-лет;  $p=0,51$  для взаимодействия соответственно. При этом частота смертельных кровотечений при применении ривароксабана была ниже на 61% (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,15 от 0,99), кровотечений в жизненно важные органы – на 45% (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,30 от 1,00) по сравнению с приемом варфарина. Следовательно, специально изученная доза ривароксабана 15 мг 1 раз в сутки конкретно для больных

с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин согласно дизайну исследования, полученные неопровержимые доказательства ее эффективности и безопасности у большой когорты таких пациентов, значительно упрощают для клинициста подход к выбору антикоагулянта, если назначать ривароксабан, при ФП с легкой и умеренной ХБП: одно показание (клиренс креатинина 30–49 мл/мин) – одна доза ривароксабана 15 мг 1 раз в день.

В исследовании ARISTOTLE в группе апиксабана лишь у 15% регистрировался клиренс креатинина <50 мл/мин, еще у 1,5% он составил 25–30 мл/мин, при этом риск развития инсульта по шкале CHADS2 у больных с ХБП оценивался более 2 баллов только у 45% пациентов, а средняя оценка составила лишь 2,6 балла [57]. По результатам исследования ARISTOTLE и его анализу в подгруппе больных с почечной дисфункцией невозможно оценить, какая доза – 5 мг или 2,5 мг 2 раза в сутки является эффективной и безопасной для больных с ФП и ХБП [90, 91]. Это связано с тем, что, согласно дизайну исследования, доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки назначалась больным с уровнем креатинина в сыворотке крови более 133 мкмоль/л в сочетании с одним или двумя из следующих критериев включения: возраст 80 лет и старше, масса тела не более 60 кг. В итоге низкую дозу препарата получали лишь 149 больных с ХБП, что составило 1,6% от всех пациентов, получавших апиксабан. Анализ данных РКИ ARISTOTLE в подгруппе больных ХБП с клиренсом креатинина ≤50 мл/мин показал, что апиксабан по сравнению с варфарином снижает риск больших кровотечений на 50% (при 95% ДИ от 0,38 до 0,66;  $p=0,005$ ) [90]. Но обращает внимание, что у больных с ХБП в группе варфарина регистрировалась значительная частота больших кровотечений, превышающая таковую в аналогичном анализе результатов RE-LY и даже в ROCKET AF, в котором популяция пациентов была более коморбидной: 6,44, 5,49 и 4,7% в год соответственно. Поэтому можно предположить, что у пациентов в исследовании ARISTOTLE с клиренсом креатинина ≤50 мл/мин в группе варфарина был хуже контроль МНО, соответствующий более 3, и это приводило чаще к кровотечениям и обеспечило большую безопасность апиксабана. Соответственно, для корректной оценки безопасности апиксабана у больных ХБП требуется информация о времени удержания МНО в целевом диапазоне в группе аналогичных больных, получающих варфарин.

В исследовании RE-LY, в котором оценивались эффективность и безопасность дабигатрана по сравнению с варфарином у больных с ФП, были включены 19,8% больных с ФП с клиренсом креатинина <50 мл/мин, но лишь у 45% из них риск развития инсульта по шкале CHADS2 был больше 2 баллов [92, 93]. Средняя оценка по шкале CHADS2 у больных ХБП в исследовании

не представлена. Кроме того, согласно протоколу исследования доза дабигатрана 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки не определялась клиренсом креатинина, хотя хорошо известно, что элиминация препарата почками составляет 85% [92]. Возможно, поэтому при использовании дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки у больных с ФП со СКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, риск больших кровотечений недостоверно, но увеличился на 22%, риск кровотечений в жизненно важные органы – на 27% и, соответственно, не было выявлено у этой категории больных клинического преимущества дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки над варфарином (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,88 до 1,24), рассчитанного, как отношение частоты развития инсульта, системной эмболии, тромбоэмболии легочной артерии, ИМ, смертельных исходов к частоте больших кровотечений [93]. В итоге лишь 1196 (9,9% от всех получавших дабигатран) больных ХБП в исследовании RE-LY получали низкую дозу дабигатрана 110 мг 2 раза в сутки.

Одним из дискуссионных вопросов выбора антикоагулянтной терапии у больных с ФП и ХБП является действие собственно антикоагулянтов на СКФ. Способны ли НПОАК тормозить снижение СКФ у больных с ФП и ХБП? Роль варфарина и НПОАК при прогрессировании ХБП практически не изучена.

Для оценки нефропротективного эффекта НПОАК был проведен мета-анализ 4 РКИ (RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE-TIMI 48), в который были включены данные 9769 больных с неклапанной ФП, имеющих достаточное количество параметров для определения 4 вариантов почечных исходов (снижение клиренса креатинина на 30% и более, удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови, развитие острого повреждения почек и почечной недостаточности) [94]. Мета-анализ продемонстрировал, что НПОАК по сравнению с варфарином снижают риск уменьшения клиренса креатинина на 30% и более на 23% (при 95% ДИ от 0,66 до 0,89;  $p < 0,001$ ), удвоения концентрации креатинина в сыворотке крови на 38% (при 95% ДИ от 0,40 до 0,95;  $p = 0,03$ ), острого повреждения почек на 32% (при 95% ДИ от 0,58 до 0,81;  $p < 0,001$ ). При сравнении каждого НПОАК с варфарином по влиянию на почечные исходы обнаружено, что апиксабан не имеет преимуществ над варфарином. Дабигатран связан с большим снижением риска уменьшения клиренса креатинина на 30% и острого повреждения почек, чем варфарин. Ривароксабан продемонстрировал преимущества над варфарином по трем позициям: большее снижение риска не только уменьшения клиренса креатинина на 30% и острого повреждения почек, но и удвоения концентрации уровня креатинина в сыворотке крови (см. рис. 1). Поэтому максимальным нефропротективным эффектом, направленным на сниже-

ние риска развития почечных осложнений по сравнению с варфарином, обладает ривароксабан, в меньшей степени дабигатран, апиксабан сопоставим с варфарином.

Данные по достоверному снижению риска развития инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП и прогрессирующим ухудшением фильтрационной функции почек без увеличения риска больших кровотечений по сравнению с варфарином представлены только для ривароксабана. Применение апиксабана не привело к статистически значимому влиянию препарата на риск развития тромбоэмболических осложнений у данной категории больных. Анализ эффективности и безопасности дабигатрана у пациентов с прогрессирующим ухудшением фильтрационной функции почек не проводился.

Поэтому для клинической практики крайне важен анализ в подгруппах РКИ ROCKET AF, в котором изучалось влияние ривароксабана и варфарина на клиренс креатинина у больных с ФП с ухудшением фильтрационной функции почек [95], которое диагностировали при снижении клиренса креатинина более 20% в любое время исследования по сравнению с исходным уровнем. Всего выявлено 3320 больных с ФП с ухудшением фильтрационной функции почек, которые отличались от группы больных со стабильным уровнем клиренса креатинина более высокой частотой сосудистых смертельных исходов (2,21 против 1,41 на 100 человеко-лет;  $p = 0,026$ ). При приеме ривароксабана снижение риска развития инсульта и системных эмболий было достоверно больше (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,27 до 0,93), чем при использовании варфарина, при отсутствии увеличения риска больших и небольших клинически значимых кровотечений (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,8 до 1,39). В группе больных, у которых в процессе исследования клиренс креатинина снизился до 30–49 мл/мин, но они продолжали принимать ривароксабан в дозе 20 мг/сут, а не 15 мг, как следует согласно инструкции к препарату и результатам РКИ, риск развития инсульта и системных эмболий по сравнению с приемом варфарина снизился на 73% (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,09 до 0,83) без увеличения риска больших и небольших клинически значимых кровотечений (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,74 до 1,38). Следовательно, для больных с ФП с ухудшением фильтрационной функции почек терапия ривароксабаном является более предпочтительной, чем лечение варфарином или другими НПОАК, в снижении риска развития тромбоэмболических осложнений без увеличения риска геморрагических осложнений.

Одним из дискуссионных вопросов остается выбор антикоагулянтной терапии у больных с ФП и терминальной стадии ХБП, а также находящихся на диализной терапии и перенесших трансплантацию почки [96–99]. В настоящее время результаты РКИ по оценке эффективности и безопасности НПОАК у больных, находящихся

ся на диализной терапии, и у пациентов с тяжелой ХБП при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин отсутствуют.

В международных и российских рекомендациях по ФП выбор антикоагулянтной терапии при ФП у больных с терминальной ХБП или находящихся на гемодиализе не определен, представлены противоположные мнения. В российских рекомендациях все НПОАК противопоказаны при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин [100]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов, для больных с ФП при риске развития инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$  баллов, находящихся на гемодиализе, рекомендуется рассмотреть применение варфарина (класс II, уровень B), что, безусловно, спорно и признано не всеми исследователями [39]. В дополнение к практическим рекомендациям по ФП Европейской ассоциации по нарушениям ритма указано, что в отсутствие клинических данных или опыта следует избегать применения НПОАК у пациентов с ФП, находящихся на гемодиализе, или при СКФ  $\leq 15$  мл/мин; при этом антагонисты витамина К могут быть более подходящей альтернативой [101].

Согласно рекомендациям Канадского общества по сердечно-сосудистым заболеваниям, больным ФП и ХБП при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин или находящимся на диализной терапии не рекомендуется вообще рутинно назначать антикоагулянтную терапию [102]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ФП нет конкретных указаний, как действовать клиницисту при выборе антикоагулянтной терапии у больных с ФП, находящихся на гемодиализе [103].

Международное научное сообщество разделилось на противников и сторонников назначения пероральных антикоагулянтов больным с ФП и терминальной стадией ХБП [96, 97]. Единое мнение обеих сторон – необходимы РКИ.

Самое главное, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ФП, до инициации антикоагулянтной терапии у всех больных необходимо оценивать функцию почек на основании уровня креатинина в сыворотке крови или клиренса креатинина для выявления ХБП и выбора дозы определенного антикоагулянта (класс I, уровень B) [103]. У всех пациентов ФП, получающих пероральные антикоагулянты, должна быть также оценена функция почек для выявления ХБП, и при необходимости проведена коррекция дозы принимаемого антикоагулянта (класс IIa, уровень B).

В дополнение к Практическим рекомендациям Европейской ассоциации нарушений ритма сердца также отмечена необходимость регулярного мониторинга функции почек в зависимости от ее исходного уровня с целью коррекции дозы антикоагулянта при необходимости [104].

Так, при клиренсе креатинина более 60 мл/мин рекомендуется контролировать данный показатель ежегодно, при клиренсе креатинина 30–59 мл/мин, а также у больных старше 75 лет, у больных, принимающих дабигатран, – каждые 6 мес, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин – каждые 3 мес. Кроме того, проверять функцию почек необходимо каждый раз у больных с ФП при подозрении на ее ухудшение: инфекция, использование нефротоксичных препаратов, при наличии признаков гиповолемии и дегидратации.

Таким образом, распространенность СД 2-го типа и ХБП у пациентов с неклапанной ФП, по данным наблюдательных исследований и регистров, может достигать 50% в зависимости от возраста, расовой принадлежности и географического проживания. У больных с ФП и диабетической нефропатией значительно повышен риск развития не только кровотечений, но и тромбозно-эмболических осложнений, ИМ, смерти от всех причин. Эффективность и безопасность антикоагулянтов при ФП зависит от коморбидной патологии и может определяться наличием СД 2-го типа и диабетической нефропатии. Апиксабан теряет преимущество над варфарином по снижению риска больших кровотечений у больных с ФП в сочетании с СД 2-го типа, по снижению риска развития почечных осложнений при ХБП. В связи с тем, что использование различных дозировок дабигатрана проводилось без учета 85% элиминации его через почки и исходного уровня клиренса креатинина у больных с ФП, не было получено клинического преимущества дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки над варфарином, рассчитанного как отношение частоты развития тромбозно-эмболических осложнений к частоте больших кровотечений. Ривароксабан сохраняет свои преимущества по эффективности и безопасности над варфарином как при СД 2-го типа, так и при ХБП. В отличие от апиксабана и дабигатрана ривароксабан дает и собственный нефропротективный эффект, и улучшает прогноз у больных с ФП с ухудшением фильтрационной функции почек. Применение варфарина при диабетической нефропатии не всегда сопровождается профилактическим эффектом в отношении инсульта и может характеризоваться увеличением риска кровотечений за счет плохого контроля МНО и, возможно, развития кальцификации артерий. Наличие диабетической нефропатии обуславливает необходимость мониторинга фильтрационной функции почек с целью коррекции дозы или выбора антикоагулянта. Для разрешения дискуссионных вопросов применения пероральных антикоагулянтов при неклапанной ФП на фоне терминальной стадии ХБП, у больных, получающих диализную терапию или перенесших трансплантацию почки, требуется проведение РКИ.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

Кафедра пропедевтики внутренних болезней № 2

Козиолова Н. А. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Полянская Е. А. – к. м. н., доцент кафедры.

Суровцева М. В. – д. м. н., доцент кафедры.

Караваев П. Г. – ординатор кафедры.

E-mail: nakoziolova@mail.ru

Information about the author:

Perm State Medical University named after Acad. E. A. Wagner, Perm, Russia

Propaedeutics of Internal Diseases № 2 Department

Natalya A. Koziolova – MD, professor.

E-mail: nakoziolova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Naser N., Dilic M., Durak F. et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Mater Sociomed* 2017;29 (4):231–216. DOI:10.5455/msm.2017.29.231–236.
2. Kirchhof P., Ammentorp B., Darius H. et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16 (1):6–14. DOI:10.1093/europace/eut263.
3. Fumagalli S., Said S.A., Laroche C. et al.; EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309557>. DOI:10.1093/ehjcvp/pvx037.
4. Echouffo-Tcheugui J.B., Shrader P., Thomas L. et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2017;70 (11):1325–1335. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.755.
5. Rungby J., Schou M., Warrer P. et al. Prevalence of cardiovascular disease and evaluation of standard of care in type 2 diabetes: a nationwide study in primary care. *Cardiovascular Endocrinology* 2017;6 (4):145–151. DOI:10.1097/XCE.0000000000000135.
6. Agarwal G., Singh S.K. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21 (5):715–718. DOI:10.4103/ijem.IJEM\_448\_16.
7. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105 (3):315–318. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.02.050.
8. Pallisgaard J.L., Schjerning A.M., Lindhardt T.D. et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23 (6):621–627. DOI:10.1177/2047487315599892.
9. Yang Y.F., Zhu W.Q., Cheng K. et al. Elevated glycated hemoglobin levels may increase the risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med* 2015;8 (3):3271–3280. eCollection 2015. PMID:26064216.
10. Qi W., Zhang N., Korantzopoulos P. et al. Serum glycated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *PLoS One* 2017;12 (3):e0170955. DOI:10.1371/journal.pone.0170955.
11. Gu J., Fan Y.Q., Zhang J.F., Wang C.Q. Impact of long-term glycemic variability on development of atrial fibrillation in type 2 diabetic patients. *Anatol J Cardiol* 2017;18 (6):410–416. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7938.
12. Ko S.H., Park Y.M., Yun J.S. et al. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: Nationwide population-based cohort study. *J Diabetes Complications* 2018;32 (2):157–163. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2017.09.009.
13. Chen H.Y., Yang F.Y., Jong G.P., Liou Y.S. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation in elderly patients. *Eur J Clin Invest* 2017;47 (5):388–393. DOI:10.1111/eci.12754.
14. Chang S.H., Wu L.S., Chiou M.J. et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16 (1):159. DOI:10.1186/s12933-017-0640-5.
15. Pallisgaard J.L., Lindhardt T.B., Staerk L. et al. Thiazolidinediones are associated with a decreased risk of atrial fibrillation compared with other antidiabetic treatment: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3 (3):140–146. DOI:10.1093/ehjcvp/pvw036.
16. Chang C.Y., Yeh Y.H., Chan Y.H. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor decreases the risk of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes: a nationwide cohort study in Taiwan. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16 (1):159. DOI:10.1186/s12933-017-0640-5.
17. Sun Y., Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:10–11. DOI:10.4103/0975–3583.59978.
18. Tayebjee M.H., Lim H.S., MacFadyen R.J., Lip G.Y. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 diabetes: effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy. *Diabetes Care* 2004;27:2049–2051. PMID:15277439.
19. Lim H.S., MacFadyen R.J., Lip G.Y. Diabetes mellitus, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the heart. *Arch Intern Med* 2004;164:1737–1748. DOI:10.1001/archinte.164.16.1737.
20. Karam B.S., Chavez-Moreno A., Koh W. et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16 (1):120. DOI:10.1186/s12933-017-0604-9.
21. Perera K.S., Pearce L.A., Sharma M. et al. ACTIVE A (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Steering Committee and Investigators. Predictors of Mortality in Patients With Atrial Fibrillation (from the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events [ACTIVE A]). *Am J Cardiol* 2017 pii: S0002–9149 (17) 31853–2. DOI:10.1016/j.amjcard.2017.11.028.
22. Du X., Ninomiya T., de Galan B. et al. ADVANCE Collaborative Group. 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. *Eur Heart J* 2009;30 (9):1128–1135. DOI:10.1093/eurheartj/ehp055.

23. Fatemi O., Yuriditsky E., Tsioufis C. et al. Impact of intensive glycaemic 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). *Am J Cardiol* 2014;114 (8):1217–1222. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
24. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554. DOI:10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d.
25. Wu S., Yang Y.M., Zhu J. et al. Analysis of clinical characteristics and risk of stroke and death within 1 year of patients with nonvalvular atrial fibrillation combined with diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96 (26):2044–2048. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.26.002.
26. Overvad T.F., Skjøth F., Lip G.Y. et al. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke* 2015;46 (8):2168–2174. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.009371.
27. Saliba W., Barnett-Griness O., Elias M., Rennert G. Glycated hemoglobin and risk of first episode stroke in diabetic patients with atrial fibrillation: A cohort study. *Heart Rhythm* 2015;12 (5):886–892. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.01.025.
28. Mahmood U., Healy H.G., Kark A. et al. Spectrum (characteristics) of patients with chronic kidney disease (CKD) with increasing age in a major metropolitan renal service. *C Nephrol* 2017;18:372. DOI:10.1186/s12882-017-0781-5.
29. Montero R.M., Herath A., Qureshi A. et al. Defining Phenotypes in Diabetic Nephropathy: a novel approach using a cross-sectional analysis of a single centre cohort. *Sci Rep* 2018;8 (1):53. DOI:10.1038/s41598-017-18595-1.
30. Lo C., Lui M., Ranasinha S. et al. Defining the relationship between average glucose and HbA1c in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104 (1):84–91. DOI:10.1016/j.diabres.2014.01.020.
31. Lee M. Y., Hsiao P.J., Huang Y.T. et al. Greater HbA1c variability is associated with increased cardiovascular events in type 2 diabetes patients with preserved renal function, but not in moderate to advanced chronic kidney disease. *PLoS One* 2017;12 (6):e0178319. DOI:10.1371/journal.pone.0178319.
32. de Decker L., Hanon O., Boureau A.S. et al. Association Between Hypoglycemia and the Burden of Comorbidities in Hospitalized Vulnerable Older Diabetic Patients: A Cross-Sectional, Population-Based Study. *Diabetes Ther* 2017;8 (6):1405–1413. DOI:10.1007/s13300-017-0319-7.
33. Apostolakis S., Guo Y., Lane D.A. et al. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J* 2013;34:3572–3579. DOI:10.1093/eurheartj/eh328.
34. Banerjee A., Fauchier L., Vourc'h P. et al. Renal impairment and ischemic stroke risk assessment in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2079–2087. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.035.
35. Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M. et al.; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;69 (7):777–785. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.061.
36. Lip G.Y., Rushton-Smith S.K., Goldhaber S.Z. et al.; GARFIELD-AF Investigators. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8 (2 Suppl 1):S12–20. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001556.
37. Lip G.Y., Laroche C., Boriani G. et al. Regional differences in presentation and treatment of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2015;17 (2):194–206. DOI:10.1093/europace/euu201.
38. Pokorney S.D., Simon D.N., Thomas L. et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170 (1):141–148. DOI:10.1016/j.ahj.2015.03.017.
39. Writing Committee Members, January C. T., Wann L. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130 (23):e199–e267. DOI:10.1161/CIR.0000000000000041.
40. Annoni G., Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2016;13 (3):226–232. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.010.
41. Ferreira C., Providência R., Ferreira M.J., Gonçalves L.M. Atrial Fibrillation and Non-cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2015;105 (5):519–526. DOI:10.5935/abc.20150142.
42. Anantapanyasut W., Napan S., Rudolph E.H. et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephro* 2010;5 (2):173–181. DOI:10.2215/CJN.03170509.
43. Bansal N., Fan D., Hsu C. Y. et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3 (5):e001303. DOI:10.1161/JAHA.114.001303.
44. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123 (25):2946–2953. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
45. Laukkanen J.A., Zaccardi F., Karppi J. et al. Reduced kidney function is a risk factor for atrial fibrillation. *Nephrology (Carlton)* 2016;21 (8):717–720. DOI:10.1111/nep.12727.
46. Lim W.H., Choi E.K., Han R.D. et al. Proteinuria Detected by Urine Dipstick Test as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Sci Rep* 2017;7:6324. DOI:10.1038/s41598-017-06579-0.
47. Molnar A.O., Eddeen A.B., Ducharme R. et al., Association of Proteinuria and Incident Atrial Fibrillation in Patients With Intact and Reduced Kidney Function. *J Am Heart Assoc* 2017;6 (7):e005685. DOI:10.1161/JAHA.117.005685.
48. Zethelius B., Gudbjörnsdóttir S., Eliasson B. et al. Risk factors for atrial fibrillation in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetologia* 2015;58 (10):2259–2268. DOI:10.1007/s00125-015-3666-9.
49. Shang W., Li L., Huang S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2016;11 (5):e0155581. DOI:10.1371/journal.pone.0155581.
50. Bansal N., Zelnick L.R., Alonso A. et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12 (9):1386–98. DOI:10.2215/CJN.01860217.
51. Chen S.C., Chang J.M., Liu W.C. et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1064–1070. DOI:10.1093/ndt/gfr407.
52. Huang S.Y., Chen Y.A., Chen S.A. et al. Uremic Toxins – Novel Arrhythmogenic Factor in Chronic Kidney Disease – Related Atrial Fibrillation. *Acta Cardiologica Sinica* 2016;32 (3):259–264. DOI:10.6515/ACS20151116A.
53. Olesen J.B., Lip G.Y. H., Kamper A.-L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
54. Proietti M., Lane D.A., Lip G.Y. H. Chronic Kidney Disease, Time in Therapeutic Range and Adverse Clinical Outcomes

- in Anticoagulated Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: Observations from the SPORTIF Trials. *EBioMedicine* 2016;8:309–316. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.04.013.
55. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138 (5):1093–1100. DOI:10.1378/chest.10-0134.
  56. Pokorney S. D., Piccini J. P., Stevens S. R. et al.; ROCKET AF Steering Committee & Investigators; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2016;5 (3):e002197. DOI:10.1161/JAHA.115.002197.
  57. Piccini J. P., Stevens S. R., Chang Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127 (2):224–232. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
  58. DeVore A. D., Hellkamp A. S., Becker R. C. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Hospitalizations in patients with atrial fibrillation: an analysis from ROCKET AF. *Europace* 2016;18 (8):1135–1142. DOI:10.1093/europace/euv404.
  59. Chao T. F., Liu C. J., Tuan T. C. et al. Risk and Prediction of Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias for Patients with Atrial Fibrillation – A Nationwide Cohort Study. *Scientific Reports* 2017;7:46445. DOI:10.1038/srep46445.
  60. Bisson A., Angoulvant D., Philippart R. et al. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Special Populations with Atrial Fibrillation. *Advances in Therapy* 2017;34 (6):1283–1290. DOI:10.1007/s12325-017-0550-7.
  61. Bilha S. C., Burlacu A., Siritopol D. et al. Primary Prevention of Stroke in Chronic Kidney Disease Patients: A Scientific Update. *Cerebrovasc Dis* 2018;45 (1–2):33–41. DOI:10.1159/000486016.
  62. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E. 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. *Lancet* 2014;383:955–62. DOI:10.1016/S0140-6736 (13) 62343-0.
  63. Patti G., Di Gioia G., Cavallari I., Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33 (3):1–8. DOI:10.1002/dmrr.2876.
  64. Avezum A., Lopes R. D., Schulte P. J. et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132 (8):624–632. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.
  65. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J. L. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. 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). *Am Heart J* 2015;170 (4):675–682. e8. DOI:10.1016/j.ahj.2015.07.006.
  66. Brambatti M., Darius H., Oldgren J. et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015;196:127–131. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
  67. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867. PMID:17577005.
  68. Koziolova N. A., Polyanskaya E. A., Kolegova I. I. The choice of anti-coagulant therapy in patient with non-valvular atrial Fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiology* 2017; 57 (1):76–85. Russian (Козилова Н. А., Полянская Е. А., Колегова И. И. Выбор антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Кардиология* 2017; 57 (1):76–85. DOI:10.18565/cardio.2017.1.76–85).
  69. Bonde A. N., Lip G. Y., Kamper A. L. et al. Net clinical benefit of anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64 (23):2471–2482. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.051.
  70. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest* 2016;149:951–919. DOI:10.1378/chest.15-1719.
  71. Yang F., Hellyer J. A., Than C. et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2016; 103 (11):818–826. pii: heartjnl-2016-309266. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309266.
  72. Han H. The importance of vitamin K monitoring with warfarin (Coumadin) use in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2015;25 (1):e7–8. DOI:10.1053/j.jrn.2014.10.002.
  73. Sakaan S. A., Hudson J. Q., Oliphant C. S. et al. Evaluation of warfarin dose requirements in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2014;34 (7):695–702. DOI:10.1002/phar.1445.
  74. Ruiz-Ortiz M., Bertomeu V., Cequier Á. et al. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2015;114 (4):695–701. DOI:10.1160/TH15-02-0169.
  75. Zhang Y. T., Tang Z. Y. Research progress of warfarin-associated vascular calcification and its possible therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63 (1):76–82. DOI:10.1097/FJC.0000000000000008.
  76. Tantisattamo E., Han K. H., O’Neill W. C.. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35 (1):237–242. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304392.
  77. El Asmar M. S., Naoum J. J., Arbid E. J. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k<sup>2</sup> in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med J* 2014;29 (3):172–177. DOI:10.5001/omj.2014.44.
  78. Theuwissen E., Smit E., Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr* 2012;3 (2):166–173. DOI:10.3945/an.111.001628.
  79. Holden R. M., Morton A. R., Garland J. S. et al. Vitamins K and D status in stages 3–5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:590–597. DOI:10.2215/CJN.06420909.
  80. Wei F. F., Drummen N. E., Thijs L. et al. Vitamin-K-Dependent Protection of the Renal Microvasculature: Histopathological Studies in Normal and Diseased Kidneys. *Pulse* 2016;4 (2–3):85–91. DOI:10.1159/000448008.
  81. Schurgers L. J., Barreto D. V., Barreto F. C. et al. The circulating inactive form of matrix Gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:568–575. DOI:10.2215/CJN.07081009.
  82. Ross E. A. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011;34:460–467. DOI:10.1159/000332221.
  83. Yang D., Shao J., Hu R. et al. Angiotensin II promotes the anticoagulant effects of rivaroxaban via angiotensin type 2 receptor signaling in mice. *Sci Rep* 2017;7 (1):369. DOI:10.1038/s41598-017-00473-5.
  84. Wu T. C., Chan J. S., Lee C. Y. et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, improves neovascularization in the ischemic hindlimb of streptozotocin-induced diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:81. DOI:10.1186/s12933-015-0243-y.
  85. Iba T., Aihara K., Yamada A. et al. Rivaroxaban attenuates leukocyte adhesion in the microvasculature and thrombus formation in an experimental mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2014;133 (2):276–280. DOI:10.1016/j.thromres.2013.11.013.

86. Turpie A.G. G., Purdham D., Ciaccia A. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11 (9):243–256. DOI:10.1177/1753944717714921.
87. Kimachi M., Furukawa T.A., Kimachi K. et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11: CD011373. DOI:10.1002/14651858. CD011373. pub2.
88. Zou R., Tao J., Shi W. et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res* 2017;160:41–50. DOI:10.1016/j.thromres.2017.10.013.
89. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. 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):2387–2394. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
90. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. 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):2821–2830. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
91. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365 (11):981–92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
92. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361 (12):1139–1151. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
93. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J. 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):961–970. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
94. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70 (21):2621–2632. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
95. Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134 (1):37–47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890.
96. McCullough P. A., Ball T., Cox K.M., Assar M.D. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Pro. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11 (11):2079–2084. DOI:10.2215/CJN.02680316.
97. Keskar V., Sood M.M. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Con. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11 (11):2085–2092. DOI:10.2215/CJN.03200316.
98. Harel Z., Chertow G.M., Shah P.S. et al. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017;33 (6):737–746. DOI:10.1016/j.cjca.2017.02.004.
99. Malyszko J., Lopatowska P., Mlodawska E. et al. Atrial fibrillation in kidney transplant recipients: is there a place for the novel drugs? *Nephrol Dial Transplant* 2017. [https://academic.oup.com/ndt/advance-article-abstract/DOI/10.1093/ndt/gfx265/4107401?](https://academic.oup.com/ndt/advance-article-abstract/DOI/10.1093/ndt/gfx265/4107401?redire) redire DOI:10.1093/ndt/gfx265.
100. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Guidelines RCS, RRSА, ACVG. Moscow. 2012. [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Москва. 2012. [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf)).
101. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. 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):1467–1507. DOI:10.1093/europace/euv309.
102. Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B. et al.; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30 (10):1114–1130. DOI:10.1016/j.cjca.2014.08.001.
103. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. 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. pii: ehw210. PMID:27567408.
104. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. 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):1467–1507. DOI:10.1093/europace/euv309.

Поступила 03.12.17 (Received 03.12.17)