

Мелехов А. В., Дадашова Э. Ф., Никитин И. Г.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, профилактика инсульта

Ссылка для цитирования: Мелехов А. В., Дадашова Э. Ф., Никитин И. Г. Нарушение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: практические аспекты. Кардиология. 2018;58(51):4–11

### РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются практические аспекты ведения пациентов с часто встречаемой комбинацией фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП). На примере собственных данных частота встречаемости ХБП различных стадий у больных с ФП сопоставлена с зарубежными наблюдениями; демонстрируется взаимосвязь выраженности ЭхоКГ изменений и ХБП; приводится сопоставление антитромботической профилактики у этих пациентов в условиях реальной практики с существующими рекомендациями.

Melekhov A. V., Dadashova E. F., Nikitin I. G.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

## IMPAIRED KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: PRACTICAL ASPECTS

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, stroke prophylaxis

For citation: Melekhov A. V., Dadashova E. F., Nikitin I. G. Impaired kidney function in patients with atrial fibrillation: practical aspects. Kardiologia. 2018;58(51):4–11

### SUMMARY

The article focuses on practical aspects of managing patients with a frequently observed combination of atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD). Based on the authors' own data taken as an example, incidence of different CKD stages in CKD patients was compared with international reports. EchoCG changes were shown to be related with CKD severity. Antithrombotic prevention administered to such patients in the settings of real practice was compared with the existing guidelines.

В последнее десятилетие наднозологическое понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП), объединяющее хронические повреждения почек различной этиологии на основе единства патогенетических механизмов, общности ФР и прогрессирования, а главное – способов первичной и вторичной профилактики, перешло из узкоспециальной терминологии в ежедневную практическую деятельность врачей многих специальностей [1].

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся клинически значимое нарушение ритма сердца, осложняющее течение любых кардиологических и многих некардиологических заболеваний. Распространенность ФП очень высока во всем мире, в том числе в Российской Федерации, что обуславливает высокую актуальность проблемы [2–4].

Учитывая большое число пациентов, имеющих признаки ХБП (снижение фильтрационной способности почек, выделение белка с мочой), понятно, что эта популяция

частично пересекается с не менее обширной популяцией пациентов, страдающих ФП. Вероятность сочетания этих двух состояний весьма высока: считается, что распространенность ХБП в общей популяции достигает 10% [4], а ФП встречается у 15–20% больных ХБП [5], причем частота развития ее приступов коррелирует со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. Ожидается увеличение распространенности обоих состояний в связи со старением общей популяции и увеличением частоты общих ФР: артериальной гипертензии, ИБС, ожирения, СД, СН.

Для диагностики ХБП необходимо доказательство персистирования маркеров почечного повреждения в течение более 3 месяцев. В реальной клинической практике это состояние нередко неправильно диагностируется на основании однократного выявления сниженной СКФ. При этом большое количество клинических ситуаций, сопровождающихся острой почечной дисфункцией,

завершаются выздоровлением или существенным улучшением и не приводят к клиническим, лабораторным или инструментальным признакам хронизации процесса. При ФП, напротив, СКФ со временем имеет тенденцию к снижению [7]. Таким образом, обосновать существование ХБП можно при подтверждении наличия маркеров почечного повреждения, как минимум, 2 исследованиями с 3-месячным интервалом. Однократное исследование может оказаться достаточным, только если оно сопровождается необратимыми структурными изменениями почки, выявленными визуализирующими инструментальными методами или прижизненным морфологическим исследованием – нефробиопсией.

Обычно ХБП диагностируется при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Некоторые сложности при сопоставлении и интерпретации данных возникают в связи с использованием разными авторами различных подходов к расчету СКФ (наиболее современная и точная формула СКД-ЕРІ; формула MDRD; формула Cockcroft-Gault, использовавшаяся в большинстве рандомизированных контролируемых исследований, в том числе с новыми оральными антикоагулянтами); в некоторых исследованиях пороговым значением СКФ, определяющим ХБП считали 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5].

В отечественных рекомендациях по ведению пациентов с ФП 2012 г. [3] отдельного раздела, посвященного сочетанию ФП и ХБП, нет. В европейских рекомендациях 2016 г. эта коморбидность обсуждается в особом, хоть и коротком, разделе [4]. Представлено 2 позиции:

- Оценка почечной функции по сывороточному креатинину или клиренсу креатинина рекомендована всем больным с ФП для выявления патологии почек и правильного дозирования лекарственных препаратов (класс рекомендаций I, уровень доказанности A);
- Всем пациентам с ФП, получающим оральные антикоагулянты, почечная функция должна оцениваться не реже 1 раза в год для выявления ХБП (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

При этом круг вопросов, возникающих при ведении больных с сочетанием ФП и ХБП, существенно шире, что подтверждается большим количеством публикаций, посвященных этой проблеме, в том числе отечественных [8–13].

Мы располагаем данными ретро- и проспективного наблюдения за пациентами Московского регистра больных с ФП, который подробно описан нами ранее [14, 15]. У 505 пациентов регистра в медицинской документации были указаны пол, возраст и сывороточная концентрация креатинина для расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Медиана и интерквартильный размах СКФ составили 64,0 (51,5–79,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Распределение пациентов с ФП по стадиям ХБП представлено в таблице 1.

Как видим, оно вполне соответствует зарубежным (европейским и американским) данным. В отсутствие клинических признаков поражения почек у подавляющего большинства наших пациентов имеет смысл акцентировать внимание на тех, у кого выраженность снижения СКФ достигала как минимум, умеренной и соответствовала стадиям ХБП, начиная с С3а (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Таких больных в нашей выборке оказалось 39,4%, что говорит о высокой частоте коморбидности этих двух состояний.

Двусторонняя связь ФП и почечной дисфункции показана в ряде исследований, продемонстрировавших, что нарушение почечной функции увеличивает вероятность развития ФП и, наоборот, у пациентов с мерцательной аритмией увеличивается вероятность ХБП [16, 17]. Ассоциация ФП и ХБП объясняется существованием общих ФР (ожирение, артериальная гипертензия, СД, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология) и механизмов развития (воспаление, оксидативный стресс, гиперактивация РААС).

Одним из механизмов патофизиологической связи ФП и ХБП являются изменения внутрисердечной гемодинамики, оцениваемые по ЭхоКГ параметрам, прежде всего тем, которые характеризуют анатомию и функцию левого предсердия (ЛП). Ранее мы публиковали данные о взаимосвязи ФП и дисфункции почек у больных ХСН и об ЭхоКГ характеристиках этих пациентов [18]. На вышеописанной части Московского регистра больных с ФП нам удалось показать, что пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имели статистически значимо большие размеры конечного систолического объема и конечного диастолического размера ЛЖ (КСО ЛЖ и КДР ЛЖ), ЛП, большие значения индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) и меньшую фракцию изгнания ЛЖ (ФИ ЛЖ), а также были существенно старше, чем пациенты с нормальными значениями СКФ (табл. 2, данные ЭхоКГ доступны не для всех пациентов). Это говорит о большей перегрузке левых камер сердца объемом и давлением у больных с ХБП, например, вследствие более тяжелой и длительной артериальной гипертензии. Другие рутинно изучаемые ЭхоКГ параметры в этих подгруппах статистически значимо не отличались, а разделение пациентов по медиане размера ЛП недостаточно достоверно дифференцировало значения СКФ в получившихся подгруппах.

Наши данные соответствуют результатам исследования ЭхоКГ параметров у пациентов без ССЗ [19]. Оказалось, что при наличии у них ХБП ЭхоКГ параметры, характеризующие резервуарную функцию ЛП, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ и его диастолическую функцию, были хуже, чем при сохранной функции почек. Пациенты с ХБП в этом исследовании также были старше.

Таблица 1. Распределение больных с ФП по стадиям ХБП. Сопоставление собственных и зарубежных данных

Стадия ХБП	Диапазон значений СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Пациенты с ФП и известными значениями СКФ Московского регистра (n=505), 38,6% мужчин, медиана возраста 73,0 (64,0–79,0), %	Пациенты с ФП и известными значениями СКФ (n=11527), 57% мужчин, средний возраст 71,6. США, 1996–2003 (16), %	Пациенты с ФП и известными значениями СКФ, посещающие антикоагулянтную клинику (n=5039), 59% мужчин, возраст 69,9±12,4. Нидерланды, 1997–2005 (17), %
I	>90	18,8	56,8	65,8
II	60–89	41,8	18,5	30,9
IIIa	45–59	26,1	9,9	2,5
IIIб	30–44	12,1		
IV	15–29	1,0		
V	<15	0,2		0,8

Интересно, что ХБП является независимым предиктором рецидива ФП после проведения катетерной аблации у больных с неустойчивыми формами ФП, что, вероятно, следует учитывать при отборе кандидатов на эту процедуру [20].

Чрезвычайно важно то, что ХБП у больных с ФП увеличивает вероятность инсульта и кровотечений [21–23]. Хотя нарушение функции почек не входит в список ФР инсульта, оцениваемых шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc, известно, что протеинурия или снижение СКФ у больных с ФП также увеличивает и риск развития тромбоэмболических эпизодов [21].

Хотя прогностическая точность шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc у больных с ХБП сохраняется, самостоятельное неблагоприятное прогностическое значение почечной дисфункции у больных с ФП настолько велико, что возникают предложения внести ее в алгоритм расчета вероятности инсульта. Разработана шкала R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, в которую, наряду с СН, артериальной гипертензией, СД и пожилым возрастом (каждый фактор оценивается в 1 балл), включена почечная дисфункция (оценивается в 2 балла, как и перенесенное нарушение мозгового кровообращения) [24]. Эта модифицированная шкала была валидирована не только в отношении риска инсульта при ФП, но и в отношении успешности катетерной аблации при ФП [25]. Кроме того, этот инструмент оказался приемлемым предиктором годичной смертности у больных с ХСН со сниженной фракцией

изгнания ЛЖ и ФП. Интересно, что наибольшая предсказательная точность шкалы оказалась у пациентов с ХСН и синусовым ритмом [26].

Однако фокус внимания практических врачей обычно смещен на тот факт, что почечная дисфункция является одним из пунктов шкалы HAS-BLED, т. е. ее наличие у больного с ФП увеличивает риск геморрагических осложнений, что часто негативно влияет на принятие решений о назначении оральных антикоагулянтов (ОАК). Надо отметить, что шкала HAS-BLED не рассматривается как «противовес» шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc. Какое бы количество баллов по ней ни было набрано, это не является противопоказанием к назначению ОАК, а лишь указывает на необходимость коррекции обратимых ФР кровотечений и большей осторожности в лечении с более тщательным мониторингом коагуляции. Кроме того, при оценке вероятности кровотечений с помощью этой шкалы нарушение функции почек определяют, как повышение уровня креатинина сыворотки выше 200 мкмоль/л (а не снижение СКФ), постоянный гемодиализ или трансплантация почки [27].

Хотя среди пациентов Московского регистра столь выраженного повышения креатинина не наблюдалось и не было больных, получающих заместительную почечную терапию, риски тромботических и геморрагических осложнений были статистически значимо более высокими у больных со СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Средние значения суммы баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc и HAS-

Таблица 2. ЭхоКГ параметры и возраст у части больных Московского регистра больных с ФП со сниженными и нормальными значениями СКФ

Показатель	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , (n=106–113)	СКФ >60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , (n=134–147)	p (метод Манна–Уитни)
ЛП, см	4,2 (3,8–4,4)	4,1 (3,7–4,4)	0,04
КСО ЛЖ, мл	49,5 (38–58)	41,5 (35–55)	0,02
КДР ЛЖ, см	4,8 (4,6–5,2)	4,6 (4,5–5,0)	0,03
ФИ ЛЖ, %	58,5 (52–61,5)	60 (56–64)	0,01
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	113,8 (96,4–134,4)	105,3 (91,2–122,3)	0,005
Возраст, лет	76,4 (67,4–80,7)	67,5 (60,0–75,3)	0,0001



исследования, специально посвященного эффективности и безопасности применения антитромботических средств у больных с сочетанием ФП и терминальной ХБП, получающих заместительную терапию хроническим гемодиализом. По всей видимости, для таких пациентов требуется разработка особых режимов приема оральных антикоагулянтов в междиализные дни, поскольку в день проведения сеанса они получают значительную дозу гепарина. Возможно, альтернативой станет регулярный прием оральных антикоагулянтов на фоне безгепаринового диализа. Чрезвычайно важен для таких больных качественный мониторинг МНО при назначении варфарина для улучшения эффективности и безопасности лечения.

Мета-анализ основных исследований с новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) показал, что пациенты с ФП и легкой или умеренной ХБП, получавшие НОАК, имели меньшие риски инсультов, системных эмболий или больших кровотечений, чем пациенты на варфарине [35]. При сравнении эффективности и безопасности 4 имеющихся сегодня НОАК с варфарином у больных с ФП и умеренной ХБП в ходе мета-анализа 5 исследований с 13878 пациентами, была высказана гипотеза, что оптимальный клинический профиль имеют апиксабан и эдоксабан в стандартных дозах [36].

В британском руководстве по ведению больных ХБП при снижении СКФ до 30–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> для тромбопрофилактики при ФП предпочтительным считается использование апиксабана, а не варфарина [37].

Использование НОАК при снижении почечной функции имеет следующие особенности: дабигатран применяют в дозе 150 мг 2 раза в день при клиренсе креатинина >50 мл/мин, в дозе 110 мг 2 раза в день при его снижении до 30–49 мл/мин. При дальнейшем снижении почечной функции его использование запрещено. Доза ривароксабана снижается с обычной (20 мг 1 раз в день) до 15 мг 1 раз в день у больных с клиренсом креатинина 15–49 мл/мин, а апиксабана – с 5 до 2,5 мг 2 раза в день при наличии двух из следующих 3 признаков: возраст 80 лет и старше, вес ≤60 кг, уровень сывороточного креатинина ≥133 мкмоль/л. Ривароксабан и апиксабан не применяют при снижении клиренса креатинина <15 мл/мин [3, 4]. Надо помнить, что ни у одного НОАК эффективность и безопасность у больных с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин не изучались, поэтому при такой выраженности почечной дисфункции требуется предельная осторожность и тщательный мониторинг основных лабораторных показателей [38].

Доказательных данных по применению НОАК у больных с ФП, получающих лечение программным гемодиализом, или после трансплантации почки на сегодняшний день нет [39]. Результаты проведенных работ у диализных больных противоречивы [40, 41], что, как и в случае с варфарином,

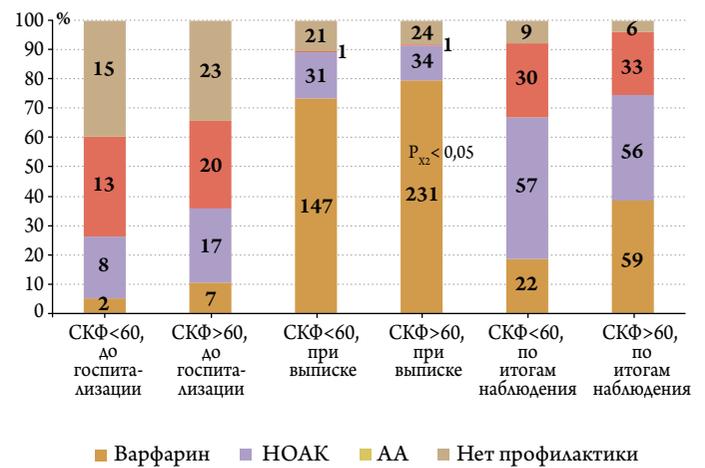


Рис. 1. Анти тромботическая профилактика у больных с ФП Московского регистра на догоспитальном этапе, в момент выписки из стационара и по итогам проспективного наблюдения при разделении пациентов по уровню СКФ

обуславливает необходимость проведения проспективных контролируемых исследований в этом направлении [42].

Известно, что достижение оптимальной антикоагуляции при применении варфарина у больных с нарушенной функцией почек связано с несколько большими трудностями. Результаты больших наблюдений демонстрируют прямую корреляцию выраженности почечной дисфункции с долей времени нахождения в целевом диапазоне значений МНО (time in therapeutic range; TTR) [43]. В западных странах для прогнозирования качества терапии варфарином предлагается использовать шкалу SAME-TT2R2. В нее, наряду с женским полом (1 балл), возрастом менее 60 лет (1 балл), курением более 2 лет (2 балла), неевропеоидной расой (2 балла) и приемом препаратов, влияющих на метаболизм варфарина (например, амиодарона, 1 балл), входят такие ФР, как артериальная гипертензия, СД, ИМ, застойная СН, периферический атеросклероз, заболевание легких, печени или почек (любые 2 из этого списка дают 1 балл). При получении суммы баллов >2 предполагается, что время нахождения в целевом диапазоне МНО при приеме варфарина будет недостаточным и, следовательно, у этого больного предпочтительнее применение НОАК [44, 45]. Однако на популяции Московского регистра получить существенного разброса этого параметра не удалось, поскольку в ней преобладали немолодые женщины, а пациенты неевропеоидной расы в отечественной практике довольно редки. Поэтому на любом этапе наблюдения связи этого параметра с видом выбранного препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений или с качеством гипокоагуляции (TTR) у больных, принимавших варфарин, обнаружить не удалось.

При разделении выборки больных из Московского регистра по значению СКФ (выше и ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

оказалось, что частота применения варфарина на всех этапах наблюдения (до поступления в стационар, к моменту выписки из него и на последнем визите амбулаторного наблюдения или при телефонном контакте) была ниже у больных с большей выраженностью почечной дисфункции. Статистической значимости эти отличия достигали только на последнем этапе. Это говорит о том, что в реальной клинической практике состояние функции почек может влиять на принятие решения о выборе препарата для тромбопрофилактики при ФП. Однако учитывая то, что более низкие значения СКФ обычно наблюдаются у более пожилых и тяжелых больных, у которых применение варфарина ограничено техническими сложностями, возможно, что СКФ в этом контексте являлась просто интегральным отражением тяжести состояния пациентов. При этом статистически значимых отличий ТТР у больных, получавших варфарин, с СКФ больше и меньше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, нами не было выявлено (рис. 1).

Видимо, применение антитромботических средств у больных с ФП и ХБП имеет и другие аспекты. Неожиданные данные были получены в ретроспективном когортном исследовании особенностей прогноза у пожилых больных с ХБП и ФП. В группе из 6 544 пациентов с ХБП (СКФ 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, стадии ХБП 3б–5) старше 66 лет антикоагулянты были назначены 1 475 из них.

Использовались все группы антикоагулянтов – прямые, варфарин, НОАК. Оказалось, что их применение не снижало риск ишемического инсульта, повышало риск кровотечений, но при этом снижало общую смертность. Отсутствие влияния приема антикоагулянтов на частоту инсульта авторы объясняют тем, что в исследование вошла такая группа пациентов, которая не изучалась ранее в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, в том числе пациенты с низким риском тромбоэмболических осложнений. В этой работе не исследовалась приверженность к приему лекарств и качество достигнутой антикоагуляции. Снижение смертности авторы связывают с профилактикой венозного тромбоэмболизма при приеме антикоагулянтов [46].

Таким образом, пациенты с сочетанием ФП и ХБП имеют определенные особенности коморбидного течения этих заболеваний, обуславливающие ряд сложностей в оценке прогноза и ведения этих больных. Своевременная и правильная оценка функции почек у пациентов с ФП позволяет правильно подойти к выбору препарата для профилактики тромбоэмболических осложнений.

#### Конфликт интересов

Является лектором для компаний Takeda, AstraZeneca.



24 НОВАЯ ФОРМА

## ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

**СОСТАВ.** \* 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** \* Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** \* Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью (пациенты старше 75 лет; у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** \* Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** \* Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** \* **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** \* Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩУЮ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ РЕАКЦИИ.** \* Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** \* Частое: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неустойчивой частоты: запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзатематозный приступ, отек Квинке, агрессиозит, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** \* Триметазидин предотвращает снижение внутририкетальной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА.** \* Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Смирнов А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. -Санкт-Петербург: Левша; 2012. 54 p. [Smirnov A.V. National recommendations. Chronic illness of kidneys: main principles of screening, diagnostics, preventive maintenance and approaches to treatment. St.-Peterburg: Levsha. 2012. – 54 p.]
- Колбин А.С., Татарский Б.А., Загородникова К.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Белоусов Д.Ю. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия. 2010;19 (4):17–22. [Kolbin A., Tatarsky B., Biserova I., Zagorodnikova K., Balykina Yu., Proskurin M., Belousov D. Socio-economic burden of atrial fibrillation in the Russian Federation. 2010;19 (4):17–22]
- Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. et al. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;4 S3:1–100. [Sulimov V.A., Golitsin S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Yu.V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RKO, VNOA AND ASH. Russian journal of cardiology. 2013;4 S3:1–100.]
- 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
- Hart RG, Ingram AJ, Eikelboom JW. Which patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease should receive anticoagulation-and with which anticoagulant? Can J Cardiol. 2017;33 (2):211–3. DOI:10.1016/j.cjca. 2016.10.007
- Baber U, Howard VJ, Halperin JL, Soliman EZ, Zhang X, McClellan W et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4 (1):26–32. DOI:10.1161/CIRCEP.110.957100
- Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M et al. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding). Am J Cardiol. 2013;111 (8):1159–64. DOI:10.1016/j.amjcard. 2012.12.045
- Шишкова В.Н. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11 (2):196–201. [Shishkova V.N. Chronic kidney disease and cardiovascular diseases: focus on atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11 (2):196–201.]
- Шишкова В.Н. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек: возможность применения антикоагулянтов. Трудный пациент. 2015;13 (7):42–7. [Shishkova V.N. Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: the possibility of using of anticoagulants. Difficult patient. 2015;13 (7):42–7.]
- Лебедева Ю. И. Вклад фибрилляции предсердий в формирование кардиоренальных взаимоотношений у больных гипертонией. Пермский медицинский журнал. 2016;33 (2):13–6. [Lebedeva Yu. I. Contribution of atrial fibrillation to formation of cardio-renal correlation in hypertensive patients. Perm Medical Journal. 2016;33 (2):13–6]
- Лебедева Ю.И., Некрутенко Л.А., Туев А.В. Предикторы хронической болезни почек у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий. Пермский медицинский журнал. 2017;34 (2):45–50. [Lebedeva Yu. I., Nekrutenko L. N., Tuev A. V. Chronic renal disease predictors in hypertensive patients with atrial fibrillation. Perm Medical Journal. 2017;34 (2):45–50.]
- Фомин В.В., Княкбаев Г.Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий. Клиническая нефрология. 2010; (6):34–8. [Fomin V.V., Kiyakbaev G.G. Chronic kidney disease and atrial fibrillation. Clinical Nephrology. 2010;6:34–8.]
- Шутов А.М., Серов В.А., Курзина Е.В., Гердт А.М., Серова Д.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2009;81 (12):23–6. [Shutov A.M., Serov V.A., Kurzina E.V., Gerdt A.M., Serova D.V. Chronic renal disease and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. Terapevticheskiy arkhiv. 2009;81 (12):23–6.]
- Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г., Алексеева Е.М., Захарова И.И. et al. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009–2015 гг. Сердце: Журнал Для Практикующих Врачей. 2017;16 (1):73–80. [Melekhov A.V., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Alekseeva E. M., Dadashova E.F., Zakharova I.I. et al. Practice of managing patients with atrial fibrillation: A real situation as exemplified by the Moscow Registry of 2009–2015. Russian Heart Journal. 2017;16 (1):73–80]
- Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Дадашова Э.Ф., Никитин И.Г. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. Российский медицинский журнал. 2017;23 (3):116–26. [Melekhov A.V., Gendlin G.E., Dadashova E.F., Alekseeva E.M., Zaigraev I.A., Nikitin I.G. The dynamics of application of anti-trombotic in patients fibrillation of atriums: original data and review of national registers. Medical Journal of the Russian Federation. 2017;23 (3):116–26.]
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. Am Heart J. 2009;158 (4):629–36. DOI:10.1016/j.ahj. 2009.06.031
- Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Aoki J, Terasawa Y, Sakai K et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. Am J Cardiol. 2008;102 (8):1056–9. DOI:10.1016/j.amjcard. 2008.06.018
- Гендлин Г.Е., Резник Е.В., Сторожаков Г.И., Мелехов А.В., Федоровская Т.В. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2010;12 (4):254–61. [Gendlin G.E. Reznik E.V. Storozhakov G.I. et al. The relationship of atrial fibrillation and renal function in patients with chronic heart failure. Nephrology and dialysis. 2010;12 (4): 254–261]
- Nakanishi K, Jin Z, Russo C, Homma S, Elkind MS, Rundek T et al. Association of chronic kidney disease with impaired left atrial reservoir function: A community-based cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2017;24 (4):392–8. DOI:10.1177/2047487316679903
- Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. Cardiol J. 2014;21 (1):89–95. DOI:10.5603/CJ.a2013.0116
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation. 2009;119 (10):1363–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 108.816082
- Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, Hommel K, Køber L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. New England Journal of Medicine. 2012;367 (7):625–35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594
- Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GYH. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013;44 (5):1329–36. DOI:10.1161/STROKEAHA. 113.000883
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS et al. 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):224–32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128
25. Kornej J, Hindricks G, Kosiuk J, Arya A, Sommer P, Husser D et al. Comparison of CHADS<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub>, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7 (2):281–7. DOI:10.1161/CIRCEP.113.001182
  26. Chen Y-L, Cheng C-L, Huang J-L, Yang N-I, Chang H-C, Chang K-C et al. Mortality prediction using CHADS<sub>2</sub>/CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC/R<sub>2</sub>CHADS<sub>2</sub> scores in systolic heart failure patients with or without atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96 (43):e8338. DOI:10.1097/MD.0000000000008338
  27. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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):1093–100. DOI:10.1378/chest.10-0134
  28. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6 (11):2599–604. DOI:10.2215/CJN.02400311
  29. Friberg L, Benson L, Lip GYH. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36 (5):297–306. DOI:10.1093/eurheartj/ehu139
  30. Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ*. 2015;350: h246. PMID:25647223
  31. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Chest*. 2016;149 (4):951–9. DOI:10.1378/chest.15-1719
  32. Jun M, James MT, Ma Z, Zhang J, Tonelli M, McAlister FA et al. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2017;69 (6):734–43. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.10.018
  33. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT 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):737–46. DOI:10.1016/j.cjca.2017.02.004
  34. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2017;184:37–46. DOI:10.1016/j.ahj.2016.09.016
  35. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117 (1):69–75. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.09.046
  36. Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:162–9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.303
  37. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. Guidance and guidelines. NICE [Internet]. [cited 2018].
  38. Панченко Е.П. Новые пероральные антикоагулянты у больных неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Атеротромбоз*. 2015; (2):51–7. [Panchenko E. P. New oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Atherothrombosis*. 2015;2:51–7.]
  39. Marinigh R, Lane DA, Lip GYH. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57 (12):1339–48. DOI:10.1016/j.jacc.2010.12.013
  40. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129 (11):1196–203. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777
  41. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64 (23):2471–82. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.051
  42. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131 (11):972–9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113
  43. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103 (11):818–26. DOI:10.1136/heartjnl-2016-309266
  44. Lip GYH, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146 (3):719–26. DOI:10.1378/chest.13-2976
  45. Gallego P, Roldán V, Marin F, Gálvez J, Valdés M, Vicente V et al. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127 (11):1083–8. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.05.023
  46. Keskar V, McArthur E, Wald R, Harel Z, Zimmerman D, Molnar AO et al. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int*. 2017;91 (4):928–36. DOI:10.1016/j.kint.

Материал поступил в редакцию 05/11/2017