Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек

Ирина Сергеевна Даабуль, Анастасия Андреевна Соколова, Дмитрий Александрович Напалков*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в популяции весьма велика и продолжает расти. По существующей в настоящее время статистике ее распространенность достигает примерно 2%, что вдвое больше, чем считалось в последнее десятилетие. Распространенность ФП у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) составляет от 11 до 22% (по другим данным – 15-20%) и увеличивается с возрастом, значительно превосходя таковую в общей популяции среди всех возрастных групп. Абсолютное большинство пациентов с ФП нуждаются в проведении терапии антикоагулянтами для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Однако при сочетании ФП с ХБП, помимо увеличения частоты инсультов и тромбоэмболических осложнений, значимо увеличивается и частота серьезных кровотечений, что существенно затрудняет подбор адекватной антикоагулянтной терапии в такой ситуации. Много лет антагонисты витамина К были единственными представителями класса антикоагулянтов для долгосрочной терапии при ФП. Их общеизвестные недостатки (узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля, многочисленные межлекарственные и диетические взаимодействия, непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики у отдельных пациентов) способствовали поиску новых, более удобных в использовании препаратов. Прямые пероральные антикоагулянты оказались проще в применении, а по результатам основных исследований не уступали или превосходили варфарин в отношении баланса эффективности и безопасности. Однако у пациентов со сниженной функцией почек они специально не изучались. В настоящем обзоре литературы рассматриваются особенности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и ХБП. Анализируется возможность максимально безопасного применения антикоагулянтной терапии у пациентов со снижением клиренса креатинина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, хроническая болезнь почек, варфарин, прямые пероральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, атеросклероз почечных артерий.

Для цитирования: Даабуль И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):595-602. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602

Features of Modern Anticoagulant Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Irina S. Daabul, Anastasiya A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Prevalence of atrial fibrillation (AF) in population is very high and continues to grow. According to the existing statistics its prevalence reaches about 2% so it is twice more, than it was considered in the last decade. Prevalence of AF among patients with chronic kidney disease (CKD) varies from 11 to 22% (according to other data – from 15 to 20%) and increases with age, considerably surpassing that in the general population among all age groups. Vast majority of patients with AF need in treatment with anticoagulants to prevent an ischemic stroke and systemic thromboembolisms. However, in case of combination AF and CKD, in addition to increase in frequency of strokes and the thromboembolic events, also the frequency of major bleedings significantly increases that considerably complicates the choice of adequate anticoagulant therapy in such situation. Many years the vitamin K antagonists were the only representatives of a class of anticoagulants for long-term therapy in patients with AF. Their well-known deficiencies (a narrow therapeutic window, need of frequent laboratory control, numerous drug-drug and dietary interactions, unpredictability of a pharmacodynamics and pharmacokinetics at certain patients) promoted search of new medicines, more convenient in use. Direct oral anticoagulants were easier to use, and by results of the main studies didn't yield or exceeded warfarin concerning balance of efficiency and safety. However, they were not specially studied in patients with the reduced kidney function. Features of modern anticoagulant therapy in patients with the nonvalvular AF and CKD are considered in the review. The possibility of the safest use of anticoagulants for patients with decreased creatinine clearance is analyzed.

Keywords: nonvalvular atrial fibrillation, chronic kidney disease, warfarin, direct oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, renal arteries atherosclerosis.

For citation: Daabul I.S., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Features of Modern Anticoagulant Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):595-602. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

Received / Поступила: 01.09.2016 Accepted / Принята в печать: 12.09.2016

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречаемая аритмия в современной кардиологической практике, требующая пристального внимания врачей в связи с высокой угрозой развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Распространенность ФП в популяции весьма велика и продолжает расти. По существующей в настоящее время статистике ее распространенность достигает примерно 2%, что вдвое больше, чем считалось в последнее десятилетие [1]. По прогнозам экспертов ожидается, что к 2030 г. в Европе будет проживать 14-17 млн человек с ФП, а в Америке к 2050 г. – более 12 млн. Аналогичных данных по Российской Федерации нет. Такой рост распространенности ФП можно объяснить, прежде всего, увеличением продолжительности жизни пациентов, а также тем, что зачастую ФП является не самостоятельной нозологией, а осложняет течение основного кардиологического заболевания. По данным российских рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ФП (2012) наиболее часто ассоциируемыми с данной аритмией состояниями являются: структурные заболевания сердца, артериальная гипертония (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), различные виды кардиомиопатий, поражение клапанов сердца, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет (СД), ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром обструктивного апноэ во сне и хроническая болезнь почек, последняя в списке, но широко распространенная (от 10 до 15%) среди данного пула пациентов [2]. Распространенность ФП значимо увеличивается с возрастом, варьируя от 0,12 до 0,16% у лиц моложе 50 лет и от 10 до 17% у лиц старше 80 лет [1]; последние с большой вероятностью также имеют сниженную функцию почек.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди всего населения сопоставима с распространенностью АГ, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и ожирения. По данным экспертов признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции [3]. Распространенность ФП у пациентов с ХБП составляет от 11 до 22% (по другим данным 15-20%) и увеличивается с возрастом, значительно превосходя таковую в общей популяции среди всех возрастных групп [1, 4]. По данным исследования ARIC [5] ФП более чем в два раза чаще развивалась у пациентов с СКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек независимо от наличия других факторов риска возникновения ФП. Существуют также данные о наличии антикоагулянт-ассоциированной нефропатии: в клинике ее частота составляет 20,5% в общей популяции пациентов и 33% — у пациентов с развившейся ХБП до начала приема антикоагулянтов [6].

Между тем в шкале оценки риска кровотечений HAS-BLED учитывается только наличие поздних стадий ХБП (IV-V) (диализ, трансплантация почки в анамнезе или сывороточный креатинин≥200 мкмоль/л), тогда как при расчете по шкале CHA₂DS₂-VASc функция почек как фактор риска ТЭО не упоминается. В шкалах для оценки риска кровотечений при ФП ATRIA и HEMORR₂HAGES и шкале оценки риска ТЭО R₂CHADS₂ [7] оценивается функция почек, но эти шкалы на сегодняшний день не входят в актуальные рекомендации по ведению больных с ФП. Ранние стадии ХБП (I-III) не фигурируют ни в одной из современных шкал. Вместе с тем хорошо известно, что при прогрессировании ХБП и сочетании ее с ФП существенно нарастают риски серьезных кровотечений, инсультов и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), любых коронарных событий, увеличивается общая смертность. Хроническая болезнь почек существенно изменяет фармакокинетику лекарственных средств, экскретируемых почками, к которым в той или иной степени относятся все антикоагулянты. Этот факт существенно осложняет подбор адекватной антикоагулянтной терапии в данной когорте больных, а многие ее просто не получают из-за боязни развития нежелательных побочных явлений. Тем не менее, абсолютное большинство пациентов с ХБП нуждаются в проведении терапии антикоагулянтами для профилактики жизнеугрожающих осложнений ФП. В таких условиях приходится «балансировать» при выборе как самих препаратов, так и их доз, чтобы не навредить пациенту.

Много лет антагонисты витамина К (АВК) были единственными представителями класса антикоагулянтов для долгосрочной терапии при ФП. Их общеизвестные недостатки (узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля, многочисленные межлекарственные и диетические взаимодействия, непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики у отдельных пациентов, медленное начало и прекращение действия) способствовали поиску новых, более удобных в использовании препаратов. Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) оказались проще в применении, а по результатам основных исследований не уступали и/или превосходили варфарин при сопоставлении соотношения эффективности и безопасности. В тоже время ППОАК продемонстрировали способность не только влиять на коагуляционный каскад, но и модифицировать воспалительные реакции, в которых принимают участие факторы свертывания (IIa, Xa). В исследованиях на мышах была показана возможность ППОАК замедлять развитие атеросклероза. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ), получающих антикоагулянтную терапию, наличие прогрессирующего атеросклероза и ХБП, в основе патогенеза которых лежат хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция, являются важными факторами, влияющими на качество и продолжительность жизни. Дополнительные свойства ППОАК, направленные на замедление прогрессирования атеросклероза почечных сосудов, в сравнении с варфарином, могут стать серьезным преимуществом для дальнейшего использования данной группы препаратов. Тенденции современной фармакологии заключаются в поисках непрямых (дополнительных) свойств ППОАК, способных повлиять на выбор конкретного препарата в той или иной клинической ситуации.

Терапия антагонистами витамина К у пациентов с хронической болезнью почек, прошлое и настоящее

Варфарин, как самый доступный и распространенный представитель группы АВК, широко применяется при ФП. Причем в отдельных клинических ситуациях АВК являются единственно разрешенными к длительному применению антикоагулянтами. Большой клинический опыт применения антагонистов витамина К у больных с ХБП дал основание применять их с осторожностью у больных с умеренным и выраженным снижением клиренса креатинина, в том числе ниже 30 мл/мин [2]. Данные рекомендации сохраняют свою актуальность до настоящего времени. Однако по мере снижения функции почек поддерживать МНО в целевом диапазоне становится сложнее, в связи с чем существенно возрастает риск возникновения серьезных кровотечений. Накопление новых данных об участии АВК в процессах прогрессирования атеросклероза в будущем, возможно, изменят существующие на сегодня рекомендации.

Первые предположения о наличии внепеченочных эффектов антагонистов витамина К появились в 1970-х гг., когда было установлено, что у женщин, принимавших варфарин с 6-й по 12-ю нед беременности, рождались дети с тяжелыми костными аномалиями (точечной хондродисплазией) [8]. По современным представлениям АВК подавляют не только активацию витамин К-зависимых факторов свертывания, препятствуя тромбообразованию, но и внепеченочных витамин К-зависимых белков. Один из таких белков – матриксный Gla-протеин (Matrix Gla Protein, MGP), синтезируется преимущественно хондроцитами и гладкомышечными клетками сосудистой стенки, имеет молекулярную массу 10,6 кДа, состоит из 84 аминокислотных остатков, содержащих 5 остатков у-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla) и является мощным витамин-К зависимым ингибитором кальцификации мягких тканей, хрящей и структур сосудистой стенки [9]. При его абсолютной или относительной недостаточности активизируется и быстро прогрессирует кальцификация указанных выше структур, что является одним из побочных эффектов длительной терапии АВК.

В середине 1990-х гг. проводились исследования избыточной кальцификации сосудов у трансгенных мышей с дефицитом матриксного Gla-протеина: все особи погибали в возрасте 6-8 нед после рождения из-за массивной кальцификации и разрыва кровеносных сосудов [10]. Price P.A. и соавт. также в исследованиях на мышах показали влияние приема варфарина в течение 2-х нед на кальцификацию магистральных артерий и аортального клапана [11]. Leon J. Schurgers с коллегами в 2004 г. сравнивали степень кальцификации 45 аортальных клапанов, удаленных в ходе рутинных операций по их замене в связи с аортальным стенозом или недостаточностью у пациентов, получавших до операции лечение АВК (прием маркумара в среднем в течение 25 мес с целевым МНО в диапазоне 2,0-3,0), и не получавших такового. Площадь кальцификации выражалась в процентах от общей площади клапана и различалась между группами более чем в 2 раза: 16% и 37% у нелеченых пациентов и у получавших ранее лечение АВК, соответственно (p<0,02) [8]. Немного позднее Koos и соавт. получили аналогичные результаты при исследовании кальцификации аортальных клапанов и коронарных артерий с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [12]. В другом исследовании было установлено, что чем дольше продолжается лечение АВК, тем больше выражена кальцификация коронарных артерий [13]. В настоящее время кальцификация считается активным и регулируемым процессом, а не пассивным отложением кальция в стенках сосудов и клапанов.

Сhatrou M.L. и соавт. [14] отдельно описывают кальцификацию медиа, не зависящую от инфильтрации стенки сосуда липидами и наличия воспаления в ней и прогрессирующую с возрастом, и кальцификацию интимы, в том числе микрокальцинаты в пределах атеросклеротической бляшки. Если ранее считалось, что отложения кальция в атеросклеротической бляшке способствуют ее стабилизации, то в настоящее время установлено, что точечные отложения кальция приводят к дестабилизации бляшек и большей частоте их разрывов. Таким образом, процессы кальцификации сосудистой стенки тесно взаимосвязаны с атеросклеротическим процессом в целом и являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Таким образом, учитывая тенденции к прогрессированию атеросклеротического процесса на фоне длительного применения ABK, остается открытым вопрос о их назначении пациентов с ХБП III-IV стадии, несмотря

на то, что в РФ он является единственным антикоагулянтом, разрешенным для применения у данного пула пациентов.

Перспективы безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с хронической болезнью почек Дабигатран

В ключевых исследованиях ППОАК наличие тяжелой ХБП в большинстве случаев являлось критерием исключения. В исследования RE-LY [15] и ROCKET-AF [16] не включались пациенты с клиренсом креатинина (KK) <30 мл/мин, в ARISTOTLE [17] - с KK <25 мл/мин, а изменения функции почек на фоне проводимой терапии не учитывались, поэтому оценка рисков и выбор препарата у таких пациентов представляется весьма сложной задачей. ППОАК не рекомендуются у больных с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин для дабигатрана, имеющего на 80% почечный путь выведения, и ниже 15 мл/мин для ривароксабана и апиксабана, на 35 и 27% выводящимися почками, соответственно). При умеренном снижении функции почек (КК 30-49 мл/мин) показано снижение дозы дабигатрана со 150 мг 2 р/д до 110 мг 2 р/д при высоком риске кровотечений. При КК от 15 до 49 мл/мин следует снизить дозу ривароксабана с 20 мг однократно до 15 мг однократно. Для апиксабана снижение дозы с 5 мг 2 р/д до 2,5 мг 2 р/д требуется либо при КК от 15 до 29 мл/мин, либо при наличии 2-х из нижеперечисленных критериев: креатинин плазмы ≥1,5 мг/дл, вес пациента <60 кг или возраст ≥80 лет [18].

Однако спустя некоторое время после завершения крупных исследований стали выходить различные субанализы по их результатам. Так, в марте 2014 г. в журнале «Circulation» была опубликована статья Z. Hijazi и соавт. «Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином с учетом исходной функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий» (анализ по результатам исследования RE-LY) [19]. Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формулам Кокрофта-Голта (клиренс креатинина; CG), CKD-EPI, MDRD у 17951 пациента, а цистатин-С, связанная клубочковая фильтрация – у 6190 пациентов. В зависимости от исходного уровня креатинина плазмы и рассчитанной скорости клубочковой фильтрации пациенты были разделены на 3 группы: с отсутствием признаков почечной недостаточности, СКФ ≥80 мл/мин (32,6% по СG, 21,6% по СКD-ЕРІ); с легкой почечной недостаточностью, СКФ ≥50 и <80 мл/мин (47,6% по CG, 59,6% по CKD-EPI); с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, СКФ <50 мл/мин (19,8% по СБ и 18,8% по СКО-ЕРІ). Частота инсульта и системных эмболий, серьезных кровотечений, смертности от всех причин увеличивалась параллельно снижению почечной функции. Так, в группе СКФ≥80 мл/мин по СG частота инсультов/ТЭО составила 0,88% в год, в группе СКФ 50-80 мл/мин 1,59% в год, в группе СКФ <50 мл/мин – 2,16% в год. Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении смерти от всех причин (2,25%, 3,67% и 7,13% соответственно) и больших кровотечений (1,98%, 3,30%, 5,48% соответственно). Процент инсультов и системных эмболий был ниже на дабигатране 150 мг 2 р/д, чем на варфарине, а на дабигатране 110 мг 2 р/д сопоставим с варфарином без значимых различий в подгруппах с разной СКФ (p>0,1 для всех). По риску серьезных кровотечений дабигатран 110 мг 2 р/д показал меньший риск, а дабигатран 150 мг 2 р/д – сопоставимый с варфарином риск без учета функции почек. Однако при оценке СКФ по CKD-EPI обе дозировки дабигатрана по сравнению с варфарином [отношение шансов (ОШ) 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,270-0,62; p=0,0012 для 110 мг и ОШ 0,59; 95% ДИ 0,41-0,84; р=0,005 для 150 мг) продемонстрировали значимо более низкую частоту серьезных кровотечений в подгруппе со СКФ ≥80 мл/мин, что определяет его большую по сравнению с варфарином безопасность в данной когорте пациентов. Таким образом, дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут у пациентов с нормальной функцией почек превосходит варфарин как по эффективности, так и по безопасности, а выбор оптимальной антикоагулянтной терапии следует проводить с учетом СКФ.

Böhm M. с соавт. также провели субанализ исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), и в 2015 г. опубликовали статью в журнале JACC под названием «Изменение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий», в которой проанализировали изменения скорости клубочковой фильтрации на фоне длительной терапии антикоагулянтами [20]. Проводилось сравнение влияния терапии варфарином в подобранной дозе (целевое МНО 2,0-3,0) или дабигатраном (110 или 150 мг 2 р/д, назначенным «слепым» методом) на СКФ (СКФ оценивалась по формуле CKD-EPI). СКФ снижалась во всех группах терапии, что указывает на необходимость мониторирования функции почек у пациентов, получающих терапию любыми антикоагулянтами по крайней мере 1 р/год (при необходимости чаще). Через 3 мес наблюдения было отмечено достоверно более значимое снижение СКФ на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 р/д по сравнению с приемом варфарина $(-1,17\pm0,14 \text{ и } -0,74\pm0,13 \text{ соответственно; p=0,022}).$ Однако уже через 12 мес терапии наблюдалась обратная тенденция: снижение СКФ на фоне приема варфарина было несколько больше, чем на фоне приема обеих доз дабигатрана (-1,94±0,15 для варфарина; -1,84±0,15 – для дабигатрана в дозе 220 мг/сут; p=0,63; -1,82±0,15 - для дабигатрана в дозе

300 мг/сут; p=0,59). А к 30 мес наблюдения СКФ значимо больше снижалась на фоне лечения варфарином по сравнению со 110 и 150 мг дабигатрана 2 р/д $(-3,68\pm0,24$ против $-2,57\pm0,24$, p=0,0009 и -2,46±0,23, p=0,0002, соответственно). Неудовлетворительный контроль МНО (время нахождения в целевом диапазоне <65% времени), особенно у пациентов с МНО выше терапевтического значения (>3,0), сопровождался более быстрым и значительным снижением СКФ. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, к 30 мес наблюдения СКФ достоверно была ниже на терапии варфарином по сравнению с обеими дозами дабигатрана. Отмечалась корреляция с предшествующим использованием варфарина: достоверно более значимое снижение СКФ наблюдалось у пациентов, ранее принимавших варфарин (VKA-experienced patients) по сравнению с не получавшими данную терапию прежде (VKA-naive patients). Также следует отметить, что пациенты, получавшие лечение варфарином ранее и оставшиеся на данной терапии, через 30 мес имели более низкую СКФ по сравнению со всеми группами на дабигатране. Таким образом, встает справедливый вопрос о безопасности длительного лечения варфарином пациентов с исходно сниженной функцией почек.

Сами авторы одной из возможных причин полученных результатов считают влияние антагонистов витамина К (АВК) на кальцификацию сосудов (в том числе почечных).

В противоположность варфарину у ППОАК выявлены иные механизмы, влияющие на воспалительные процессы. В исследованиях на мышах было установлено, что Ха фактор и тромбин задействованы в процессах сосудистого воспаления. Тромбин является единственным из известных витамин-К-зависимых факторов коагуляционного каскада, активирующим семейство PARs-рецепторов. Они, в свою очередь, стимулируют трофику эндотелия сосудов клубочка и предотвращает его разрыв и кровотечение в капсулу. Также можно отметить антиапоптозный эффект активированного протеина С, который также влияет на трофику эндотелия сосудов [6]. Новые пероральные антикоагулянты – ингибитор тромбина дабигатран и ингибитор Ха фактора ривароксабан - способны угнетать как системный, так и местный воспалительные процессы, напрямую или опосредованно активируя тромбин [21]. Влияние ППОАК на атеросклеротический процесс как проявление хронического воспаления изучали Illkyu-O. Lee и соавт. [22]. Они исследовали дабигатран у Апо-Е-дефицитных (Аро-Е (-/-)) мышей с гиперхолестеринемией и ускоренным прогрессированием атеросклероза. Было продемонстрировано, что дабигатран в соответствующих дозах приводил к ограничению размеров

атеросклеротического поражения и улучшал эндотелиальную функцию путем уменьшения оксидативного стресса.

К подобным выводам пришли и M.R.Preusch с соавт. [23]. Эндотелиальная функция оценивалась по количеству продукции оксида азота (NO), которая была достоверно больше у мышей, леченных дабигатраном. Кроме того, на фоне терапии дабигатраном была отмечена стабилизация бляшек (уменьшение размеров липидного ядра и увеличение толщины фиброзной капсулы), а также уменьшение экспрессии онкостатина М, который обладает провоспалительными свойствами и, как полагают, участвует в патогенезе атеросклероза.

Также в исследованиях на животных [24] было установлено, что в аорте у Аро-Е-дефицитных мышей по сравнению с диким типом мышей (wild type, WT) повышается экспрессия PAR-1 (protease activated receptors) и PAR-2 рецепторов – рецепторов Ха фактора. Назначение ривароксабана 8-недельным Аро-Е-дефицитным мышам в дозировке 5 мг/кг в день сроком на 20 нед снижало прогрессирование атеросклеротического поражения дуги аорты (окрашивание Судан IV) по сравнению с нелечеными мышами (p<0,05) без влияния на липидный профиль и уровень артериального давления. Гистологический анализ показал, что применение ривароксабана значимо снижало отложение липидов, потерю коллагена, аккумуляцию макрофагов и экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9, matrix metallopeptidase-9) в атеросклеротических бляшках корня аорты. Количественный ПЦР-анализ обратной транскриптазы, экстрагированной из тканей брюшной аорты, выявил, что ривароксабан значимо уменьшал экспрессию микро-РНК таких воспалительных молекул, как MMP-9 и Φ HO- α . Подобное действие было подтверждено также in vitro. Таким образом, было показано, что ривароксабан замедляет прогрессирование и дестабилизацию атеросклеротических бляшек у Аро-Е-дефицитных мышей, по крайней мере, частично, путем ингибирования провоспалительной активности макрофагов.

ХБП сама по себе ассоциируется с воспалением низкой активности, эндотелиальной дисфункцией и активацией тромбоцитов, что в совокупности обусловливает повышенный риск ТЭО в данной когорте пациентов [25]. Атеросклероз сосудов почек — важный фактор, вносящий определенный вклад в прогрессирование ХБП и постепенное снижение СКФ и КК. Воздействие ППОАК на эти механизмы, возможно, открывает новые перспективы их использования при ХБП.

Еще одной возможной причиной более значительного снижения СКФ при длительном лечении варфарином авторы субанализа «Изменения функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий» (М. Böhm с соавт.) считают возникновение варфариновой неф-

ропатии при терапии АВК, на возможность которой указали S.Brodsky и соавт., как у пациентов с, так и без предшествующей ХБП [26, 27]. Однако по данным Wheeler с соавт. пациенты, получавшие терапию антагонистами витамина К, при хорошем контроле МНО не уступали по частоте развития ХБП пациентам, получавшим терапию дабигатраном [6].

Ривароксабан

В исследовании ROCKET-AF, сравнивавшем ривароксабан 20 мг/сут (15 мг/сут при КК 30-49 мл/мин) с варфарином в подобранной по МНО дозе, прием ривароксабана не уступал варфарину по эффективности, был сопоставим с ним по риску больших кровотечений, а также сопровождался достоверно меньшим числом внутричерепных и фатальных кровотечений [16]. Субанализ ROCKET-AF [28] показал, что пациенты с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин) составили 20,7% (2950 человек) от всех участников исследования. Они принадлежали к более старшей возрастной группе (средний возраст 79 лет против 71 года в группе с КК >50 мл/мин и против 73 лет в целом в исследовании ROCKET-AF), имели более высокий балл по $CHADS_{2}$ (3,7±1 против 3,4 баллов в группе с KK >50 мл/мин и против 3,5 баллов в целом в исследовании), 62% ранее получали АВК (время нахождения в целевом диапазоне 57,7%), 36% дополнительно принимали аспирин. Было установлено, что пациенты с умеренным снижением функции почек имели большую частоту инсультов и ТЭО независимо от получаемого лечения. Большие и клинически значимые небольшие кровотечения также чаще происходили в группе с КК 30-49 мл/мин по сравнению с группой с КК >50 мл/мин независимо от проводимой терапии. В группе со сниженной функцией почек на ривароксабане 15 мг/сут достоверно чаще по сравнению с варфарином происходили желудочнокишечные кровотечения (4,1% против 2,6%; p=0,02). В отношении геморрагического инсульта имелась тенденция к снижению его частоты как при терапии ривароксабаном 15 мг в группе с КК 30-49 мл/мин, так и при терапии 20 мг в группе с КК >50 мл/мин по сравнению с варфарином, однако различия были недостоверными. Таким образом, результаты, полученные при анализе подгруппы пациентов со сниженной функцией почек, согласовываются с результатами исследования ROCKET-AF в целом. Сниженная доза ривароксабана (15 мг/сут) в этой когорте пациентов сохраняет эффективность, сопоставимую с варфарином, не увеличивая при этом количество кровотечений. В настоящее время ривароксабан является единственным ППОАК, который в сниженной дозе исследовался на пациентах с умеренной почечной недостаточностью (хотя и не в отдельной подгруппе больных) и доказал свою эффективность и безопасность.

Основная мишень ривароксабана — фактор Ха — играет ключевую роль не только в каскаде свертывания, но и в процессах хронического воспаления, а также функционирования эндотелия [29]. Вышеуказанные процессы лежат в основе прогрессирования атеросклероза, соответственно, и ХБП, поэтому ингибиторы Ха фактора, помимо антикоагулянтного действия, обладают и антиатеросклеротической активностью, что было продемонстрировано как в исследованиях на мышах, так и на людях [30, 31]. Однако прямого исследования влияния ривароксабана на функцию почек еще не проводилось. В настоящее время в Японии проводится исследование X-NOAC, в котором сравнивают влияние варфарина и ривароксабана на функцию почек у пациентов с ФПНЭ и ХБП.

Апиксабан

В исследовании ARISTOTLE [17] апиксабан в дозировке 5 мг 2 р/сут сравнивали с варфарином в подобранной по МНО дозе. Первичными конечными точками эффективности были ишемический и геморрагический инсульты, ТЭО, первичными конечными точками безопасности – большие кровотечения. Апиксабан превосходил варфарин как по эффективности (1,27% в год против 1,60% на варфарине, ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95), так и в отношении безопасности (2,13% против 3,09%, соответственно, ОШ 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80; p<0,001). Кроме того, общая смертность на апиксабане была ниже, чем на варфарине (3,52% в год против 3,94% в год; ОШ, 0,89; 95% ДИ, от 0,80 до 0,99; р=0,047). Таким образом апиксабан в сравнении с варфарином на 21% снижал риск инсультов и ТЭО, на 11% снижал общую смертность и на 31% – большие кровотечения в когорте пациентов с ФП и хотя бы одним дополнительным фактором риска инсульта. Апиксабан примерно на 25% выводится почками. В ARISTOTLE при наличии 2-х из 3-х следующих условий: возраст пациента ≥80 лет, масса тела ≤60 кг или креатинин плазмы ≥1,5 мг/дл (133 ммоль/л) дозу апиксабана снижали в 2 раза (до 2,5 мг 2 р/д). Однако количество пациентов, получавших сниженную дозу апиксабана (826 человек из 18140), было недостаточно большим, чтобы достоверно судить об эффективности такой терапии.

В субанализе исследования ARISTOTLE [32] в зависимости от СКФ пациенты были разбиты на 3 группы: с СКФ >80 мл/мин, с СКФ от 50 до 80 мл/мин и с СКФ ≤50 мл/мин. Частота любых сердечно-сосудистых событий и кровотечений была наибольшей при тенденции к снижению функции почек (СКФ ≤80 мл/мин) независимо от метода оценки последней. Апиксабан, как и в основном исследовании, превосходил варфарин по эффективности и безопасности независимо от уровня СКФ (при расчете по формуле Кокрофта-Голта, по

Table 1. Monitoring of renal function in patients receiving different anticoagulants
Таблица 1. Мониторинг почечной функции на фоне приема различных антикоагулянтов

Препарат	Первые 3 мес приема	СКФ >60 л/мин	СКФ 30-60 л/мин	СКФ <30 мл/мин
Варфарин	Каждые 3-4 нед	Каждые 6 мес	Каждые 2-3 мес	Каждые 2-3 мес
ППОАК	Каждые 3-4 нед	Каждые 12 мес	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес
СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты				

креатинину и цистатину С по формуле СКD-EPI), а также имел максимальные преимущества в когорте пациентов с СКФ ≤50 мл/мин (по Кокрофту-Голту и по СКD-EPI).

Таким образом, терапия апиксабаном представляется более безопасной и эффективной по сравнению с варфарином даже при сниженной функции почек.

Прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности ППОАК между собой при сниженной функции почек не проводилось. Доступны лишь результаты различных мета-анализов, где сопоставляются ППОАК и традиционные антикоагулянты.

Так, в мета-анализе, посвященном сравнению эффективности и безопасности применения ППОАК и обычных антикоагулянтов (в т. ч. варфарина и низкомолекулярных гепаринов) у пациентов с легкой (КК 50-79 мл/мин) и умеренной (КК 30-49 мл/мин) почечной недостаточностью, было показано, что ППОАК в рекомендуемых дозах не уступают обычным антикоагулянтам по эффективности и безопасности при умеренной ПН. Риск больших и клинически значимых небольших кровотечений был достоверно меньше на ППОАК (4,8% против 5,5% на обычных антикоагулянтах; ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72-0,90) при легкой почечной недостаточности и сравним с обычными антикоагулянтами при умеренно выраженном снижении функции почек (6,8% против 7,6%; ОШ 0,82; 95% ДИ 0,59-1,14). Также ППОАК ассоциировались с достоверно меньшей частотой инсультов и ТЭО при ФП в сравнении с варфарином как при легкой (2,9% против 3,8%; ОШ, 0,70; 95% ДИ 0,54-0,92), так и при умеренной степени выраженности снижения функции почек (3,9% против 5,3%; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,57-0,92) [7].

Практические аспекты ведения пациентов с хронической болезнью почек, получающих антикоагулянтную терапию

В настоящее время в РФ не существует стандартов ведения пациентов с хронической болезнью почек, получающих антикоагулянтную терапию. Рекомендации по частоте контроля уровня сывороточного креатинина основываются на европейских рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако мы хотим обратить внимание читателей и на другие подходы к контролю за функции почек у пациентов с

ХБП, получающих антикоагулянтную терапию. В 2016 г. Wheeler с соавт. опубликовали следующий алгоритм, на который стоит обратить внимание практикующим врачам [6].

Пациентам, получающим терапию варфарином, следует:

- 1. Контролировать функцию почек и МНО каждые 3-4 нед в первые 3 мес от начала приема варфарина.
- 2. Пациентам с СКФ <60 мл/мин/1,73 м 2 показан мониторинг почечной функции 1 раз в 3-6 мес.
- 3. При любом повышении МНО выше терапевтического диапазона контроль функции почек должен быть выполнен в кратчайшие сроки.
- 4. При резком снижении СКФ необходимо проведение скрининга, направленного на диагностику антикоагулянт-ассоциированной нефропатии (общий анализ мочи, электролиты мочи, УЗ-исследование почек).

Пациентам, получающим терапию ППОАК, также необходимо придерживаться контроля функции почек (табл. 1), несмотря на недостаточное количество данных по развитию антикоагулянт-ассоциированной нефропатии на фоне терапии прямыми пероральными антикоагулянтами [6].

Заключение

Фибрилляция предсердий является наиболее частой причиной назначения длительной антикоагулянтной терапии и часто сочетается с ХБП. Сложность подбора антикоагулянта в такой ситуации заключается в повышенном риске ТЭО с одной стороны, и в повышенном риске кровотечений с другой. ППОАК имеют принципиально отличный от варфарина механизм действия. Их мишенями являются тромбин (для дабигатрана) и Ха фактор (для ривароксабана, апиксабана и эдоксабана), которые, как было показано, помимо каскада свертывания активно участвуют и в других процессах (в воспалительных, пролиферативных, ремоделирования тканей, регуляции эндотелиальной функции) [33]. В свою очередь, хроническое воспаление и дисфункция эндотелия лежат в основе многих патологических процессов, в том числе ХБП и атеросклероза. При исследовании ППОАК, помимо основных, были выявлены и дополнительные эффекты, в частности, антиатеросклеротический. В то же время накоплен достаточно большой объем информации, касающийся побочных эффектов длительной терапии АВК. Все это позволяет предполагать некоторые преимущества ППОАК по сравнению с варфарином при лечении пациентов с ФПНЭ и умеренно выраженной ХБП. Однако, учитывая, что все ППОАК в той или иной степени выводятся почками, для обеспечения максимальной безопасности лечения необходимо регулярно следить за функцией почек и тщательно подходить к выбору как препарата, так и его дозы в том или ином конкретном случае, в зависимости от клинических характеристик пациентов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014; 6: 213-20.
- National guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Retrieved 09/18/2016. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf.Проверено 18.09.2016).
- Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St. Petersburg: Levsha; 2012. In Russian (Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша: 2012).
- Schwartzenberg, S., Lev El., Sagie A., et al. The Quandary of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Am J Cardiol 2016; 117(3): 477-82.
- Alonso A., Lopez FL., 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): 2946-53.
- 6. Wheeler D.S., Giugliano R.P., Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. Thromb Haemost 2016: 14(3): 461-67.
- Sardar P. Chatterjee S., Herzog E., et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. Can J Cardiol 2014; 30(8): 888-97.
- Schurgers L.J., Aebert H., Vermeer C., et al. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? Blood 2004; 104(10): 3231-2.
- 9. Pankratov V., Pigarova EA, Dzeranova L. K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, the Gla-protein matrix and vnekostnye effects. Ozhirenie i Metabolizm 2013; (2): 11-8. In Russian (Панкратова Ю. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Glaбелок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм 2013; (2): 11 8).
- Luo G., Ducy P., McKee MD., et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature 1997; 386(6620): 78-81.
- Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18(9): 1400-7.
- Koos R., Mahnken AH., Mühlenbruch G., et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. Am J Cardiol 2005; 96(6): 747-9.
- Weijs B., Blaauw Y., Rennenberg RJ., et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. Eur Heart J 2011; 32(20): 2555-62.
- Chatrou M.L., Winckers K., Hackeng TM., et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. Blood Rev 2012; 26(4): 155-66.
- Braam L.A., Hoeks AP., Brouns F., et al. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. Thromb Haemost 2004; 91(2): 373-80.
- Connolly S.J., Ezekowitz MD., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51.
- Patel M.R., Mahaffey KW., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(10): 883-91.
- Granger C.B., Alexander JH., McMurray JJ., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(11): 981-92.

- 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): 1467-507.
- Hijazi Z., Hohnloser SH., 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): 961-70.
- Böhm M., Ezekowitz MD., Connolly SJ., et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. J Am Coll Cardiol 2015; 65(23): 2481-93.
- Sparkenbaugh E.M., Chantrathammachart P., Mickelson J., et al. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. Blood 2014; 123(11): 1747-56.
- Lee I.O., Kratz MT., Schirmer SH., et al. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. J Pharmacol Exp Ther 2012; 343(2): 253-7.
- Preusch M.R., leronimakis N., Wijelath ES., et al. Dabigatran etexilate retards the initiation and progression of atherosclerotic lesions and inhibits the expression of oncostatin M in apolipoprotein E-deficient mice. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 5203-11.
- Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. Atherosclerosis 2015; 242(2): 639-46.
- Landray M.J., Wheeler DC., Lip GY., et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. Am J Kidney Dis 2004; 43(2): 244-53.
- Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin BH., et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int 2011; 80(2): 181-9.
- Brodsky S.V., Collins M., Park E., et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract 2010; 115(2): 142-6.
- 28. Fox K.A., Piccini JP., 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): 2387-94.
- Eto M., Barandiér C., Rathgeb L., et al. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase. Circ Res 2001; 89(7): 583-90.
- Zhou, Q., Bea F., Preuschet M., al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. Mediators Inflamm 2011; 2011: 432080.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott SD., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012; 366(1): 9-19.
- 32. 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): 2821-30.
- Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. Thromb Haemost 2014; 111(4): 625-33.

About the Authors:

Irina S. Daaboul – MD, PhD Student of Chair of Faculty
Therapy #1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Deputy Director for
Educational Activities, Institute of Personalized Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor of Chair of Faculty
Therapy #1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Даабуль Ирина Сергеевна — аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., заместитель директора по образовательной деятельности Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова