Особенности подходов к антикоагулянтной терапии коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом и нарушением функции почек

Наталья Викторовна Дроботя*, Эльвира Шамильевна Гусейнова,
Анна Александровна Пироженко

Ростовский государственный медицинский университет
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Коморбидные больные с фибрилляцией предсердий (ФП), сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек относятся к группе высокого риска инсульта. Им показано применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Выбор конкретного препарата должен основываться на результатах рандомизированных клинических исследований, в которых профиль пациентов максимально соответствуют таковому у больных в реальной российской клинической практике.
С учетом особенностей коморбидности данной категории больных требования к их защите следует рассматривать комплексно. Наряду с профилактикой тромбоэмболических осложнений необходимо, чтобы выбранный ПОАК обеспечивал снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, характерных для СД, и замедлял прогрессирование ухудшения фильтрационной функции почек. Этим требованиям может соответствовать ривароксабан, при использовании которого существенным преимуществом является высокая приверженность больных к терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидные больные, прямые оральные антикоагулянты, преимущества ривароксабана.

Для цитирования: Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженко А.А. Особенности подходов к антикоагулянтной терапии коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом и нарушением функции почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):296-300. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-06

Specificities of Approaches to Anticoagulant Therapy in Comorbid Patients with Atrial Fibrillation, Diabetes Mellitus and Impaired Kidney Function

Natalia V. Drobotya*, Elvira Sh. Guseynova, Anna A. Pirozhenko
Rostov State Medical University. Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

Comorbid patients with atrial fibrillation, diabetes mellitus and chronic kidney disease are at high risk of stroke. The direct oral anticoagulants are indicated for them. The choice of a drug should be based on the results of randomized clinical trials, in which the patients profile corresponds to that in the real Russian clinical practice as much as possible.
Taking into account the peculiarities of comorbidity in this category of patients, the requirements for their protection should be considered comprehensively. Along with the prevention of thromboembolic complications, it is necessary that the selected direct oral anticoagulant provides a reduction in the risk of cardiovascular complications, which are typical of diabetes mellitus, and slows down the progression of renal filtration function decline. Rivaroxaban may meet these requirements; its use has significant advantage in high adherence to therapy.

Keywords: atrial fibrillation, comorbid patients, direct oral anticoagulants, benefits of rivaroxaban.

For citation: Drobotya N.V., Guseynova E.S., Pirozhenko A.A. Specificities of Approaches to Anticoagulant Therapy in Comorbid Patients with Atrial Fibrillation, Diabetes Mellitus and Impaired Kidney Function. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):296-300. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-06

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): drobotya@yandex.ru

Введение

В одном из своих интервью выдающийся кардиолог E. Braunwald высказал предположение, что судьбу человечества в XXI веке будут определять три важнейших сердечно-сосудистых эпидемии: застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД).

Хотя традиционная точка зрения свидетельствует о том, что наибольший вклад в структуру смертности от сердечно-сосудистых заболеваний как в мире, так и в России вносят артериальная гипертония (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), данные статистики, указывающие на высокую распространенность ФП, увеличивающуюся с возрастом, не позволяют недооценивать ее негативную роль в прогнозе у пациентов с кардиальной патологией.

В последние годы распространенность ФП в мировой популяции находилась на уровне 20,9 млн у мужчин и 12,6 млн среди женщин [1]. При этом частота ФП составляла примерно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше, с большей распространенностью у пожилых лиц. Соответственно, если доля инсультов, связанных с ФП, составляет в среднем 15%, то у пациентов старше 75-80 лет она увеличивается до 20-25%.

Received/Поступила: 19.02.2020
Accepted/Принята в печать: 24.03.2020

Коморбидность как фактор высокого риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП

Повышение риска кардиоэмболических событий у лиц с ФП ассоциировано не только с возрастом, но и с наличием сопутствующих заболеваний – АГ, ИБС, сердечной недостаточности, СД 2 типа, хронической болезни почек (ХБП) и др. Следует подчеркнуть, что коморбидность, характерная для современного больного, существенно усложняет его лечение и, несомненно, ухудшает прогноз. Так, СД традиционно рассматривается как независимый фактор риска ФП, повышающий частоту ее развития примерно в 2 раза [2,3].

Предполагается, что наиболее вероятными причинами развития ФП при СД являются повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция эндотелия, и, как следствие, развитие диабетической кардиомиопатии и диабетической кардиальной автономной нейропатии, которые формируют субстрат для последующих структурных нарушений левых отделов сердца и его проводящей системы [4,5]. С учетом перспективных прогнозов, указывающих на неуклонный рост числа больных с СД, логично предположить, что сочетание СД и ФП будет встречаться в популяции все чаще, существенно ухудшая прогноз у данной категории больных [6,7].

СД является одной из основных причин возникновения ХБП в виде диабетической нефропатии, которая характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов [8-10].

Наличие у больных одновременно ФП, СД и ХБП порождает целый ряд серьезных проблем в определении их прогноза и тактики ведения. Коморбидность этих больных, которые, как правило, относятся к лицам пожилого и старческого возраста, обусловливает высокий средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc (более 3-х), что предопределяет и более высокий риск тромбоэмболического инсульта по сравнению с больными с изолированной ФП. В свою очередь прогрессирование СД на фоне длительно существующей ФП неуклонно приводит к дальнейшему ухудшению функции почек, в связи с чем возникают сложности в выборе адекватной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Прямые оральные антикоагулянты – препараты первого выбора при ФП

На сегодняшний день прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются препаратами первого выбора при ведении больных с ФП, поскольку имеют целый ряд доказанных преимуществ перед антагонистом витамина К варфарином. Этими преимуществами, в частности, являются отсутствие необходимости мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), стандартная фиксированная дозировка, короткий период полувыведения, более высокая предсказуемость фармакологического эффекта, более низкий уровень взаимодействия с лекарственными веществами и продуктами питания [11].

Основными ПОАК, представленными на российском рынке, являются прямые ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатран). Доказательная база каждого из ПОАК была получена, как известно, на основании результатов трех рандомизированных клинических исследований (РКИ): ROCKET AF (с ривароксабаном) [12], RE-LY (с дабигатраном) [13] и ARISTOTLE (с апиксабаном) [14].

Антикоагулянтная активность каждого из ПОАК предопределяется механизмом его действия с учетом каскадного процесса свертывания крови. Ключевым звеном данного каскада является фактор Xa, который образует комплекс с фактором Va, кальцием и тромбоцитарным фосфолипидом – так называемую протромбиназу, которая преобразует протромбин в тромбин. Являясь прямыми ингибиторами фактора Xa, ривароксабан и апиксабан не ингибируют непосредственно сам тромбин, а уменьшают его образование, что может обеспечивать более эффективное предотвращение фибринообразования, чем инактивация непосредственно тромбина. Кроме того, прямое ингибирование тромбина с большей долей вероятности, чем ингибирование фактора Xa, может вызвать побочные эффекты, так как тромбин, помимо коагуляторной функции, обладает фибринолитическим и противовоспалительным действием [15].

Особенности применения ПОАК у пожилых коморбидных больных с ФП

Как отмечалось выше, в клинической практике для прогнозирования риска тромбоэмболических событий активно используется шкала CHA_2DS_2-VASc, которая основывается на балльной оценке факторов риска. В соответствии с данной шкалой возраст пациента старше 75 лет оценивается в 2 балла, а наличие СД добавляет ему еще 1 балл риска. Таким образом, подобный больной, имеющий 3 балла по шкале CHA_2DS_2-VASc, должен быть отнесен к группе высокого риска тромбоэмболий.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что риск тромбоэмболических событий часто выше риска кровотечений, в связи с чем в первую очередь необходимо защитить больного ФП от тромбоэмболии [16].

Необходимо помнить, что при назначении пациенту с ФП антикоагулянтной терапии для снижения риска кровотечений важно воздействовать на т.н. мо-

дифицируемые факторы риска кровотечений, к которым относятся артериальная гипертония (систолическое АД>160 мм рт.ст.), лабильное МНО, совместное применение ПОАК с такими препаратами, как НПВП и антиагреганты, злоупотребление алкоголем. Своевременное выявление данных факторов риска и их корректировка являются одним из реальных и эффективных способов решения данной проблемы.

Следовательно, больные с ФП пожилого и старческого возраста с СД и ХБП требуют обоснованного выбора конкретного антикоагулянта, в связи с чем необходимо четко представлять особенности доказательной базы каждого из них, и соответствие популяции пациентов в РКИ популяции пациентов с ФП в реальной российской клинической практике. Эту задачу усложняет отсутствие прямых сравнительных исследований между различными ПОАК.

В исследование ROCKET AF, в котором сравнивались эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина, была включена наибольшая доля больных со сниженным клиренсом креатинина (КлКр) (30-49 мл/мин) – 20,7%. При этом средний возраст пациентов со сниженной функцией почек составил 79 лет, и у подавляющего большинства больных, включенных в исследование (91%), риск развития инсульта по шкале $CHADS_2$ был равен 3 и более баллов, а средний балл составил 3,68 [17].

В отличие от ROCKET AF в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE менее половины пациентов имели 3 и более баллов по шкале $CHADS_2$: количество больных с числом баллов, равным 2-м, в исследовании ARISTOTLE составило 35,8% [18], а в исследовании RE-LY – 36%.

Таким образом, высокие показатели эффективности и безопасности ривароксабана доказаны в РКИ у пожилых коморбидных пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений, что соответствует реальной российской клинической практике [19].

В то же время существует мнение, подкрепленное определенными аргументами, что результаты РКИ могут не всегда совпадать с действительностью. Указывается, в частности, что нередко в РКИ в соответствии с критериями включения/исключения отбирают больных более молодого возраста, с относительно более легким течением заболевания. Включенные в РКИ больные находятся под строгим наблюдением, поэтому их приверженность терапии тщательно контролируется и, следовательно, повышается [20].

Сколь ни была бы обоснована подобная критика, очевидно, что результаты практического использования того или иного препарата являются весомым обоснованием его эффективности и безопасности.

В связи с этим уместно привести данные, полученные при проведении крупнейшего проспективного наблюдательного исследования XANTUS POOLED по применению ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которое завершилось в 2018 г. [21]. В программе исследований принял участие 11121 пациент из 47 стран мира, в том числе, 1081 пациент из России (9,7%). Сопутствующими заболеваниями у пациентов были сердечная недостаточность (21,2%), АГ (76,2%) и СД (22,3%). Средние баллы по шкалам оценки риска инсульта $CHADS_2$ и CHA_2DS_2-VASc составили 2,0 и 3,5, соответственно. Из 11121 пациента, принявшего участие в этом исследовании, 8540 человек (76,8%) наблюдались в течение полного срока (12 мес).

Полученные данные подтвердили благоприятный профиль безопасности применения Ксарелто® (ривароксабан) в клинической практике. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о низкой частоте развития как кровотечений, так и инсульта у пациентов с ФП, принимавших ривароксабан, а также о низкой частоте прекращения терапии. В целом более чем у 96 % пациентов не наблюдалось ни одного нежелательного события.

Влияние нарушенной функции почек у больных с ФП на риск кровотечений

В то же время многочисленные сведения, приводимые в литературе, а также результаты практической деятельности свидетельствуют о том, что наличие ХБП (со снижением скорости клубочковой фильтрации [СКФ]<60 мл/мин) у больных с ФП ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных клинических исходов, в частности, кровотечений.

Впервые внимание к четкой корреляции между развитием кровотечений и нарушением функции почек было привлечено после опубликования в 2007 г. данных двух крупных регистров по лечению больных с острым коронарным синдромом – GRACE и CRUSADE [22,23].

При этом, по данным Датского национального регистра, риск неблагоприятных исходов при ФП сохраняется высоким, независимо от тяжести ХБП [24].

Очевидно, что риск кровотечений во многом зависит от преимущественного пути элиминации ПОАК. Наибольший почечный клиренс характерен для дабигатрана – 85% активного препарата выводится через почки, в то время как почечный клиренс для ривароксабана и апиксабана сопоставим, и составляет соответственно 33% и 27%. Высокий почечный клиренс активного препарата повышает риск его кумуляции в условиях ХБП любой этиологии. Таким образом, подобная ситуация более вероятна для дабигатрана, чем для ингибиторов Xa фактора.

Важно отметить, что во все РКИ с ПОАК (ROCKET AF, RE-LY и ARISTOTLE) включались больные с нарушением

функции почек, однако наибольшая доля больных со снижением СКФ 30-49 мл/мин была представлена в исследовании ROCKET AF. Именно в данном исследовании была специально запланирована и изучена возможность применения почечной дозы ривароксабана (15 мг/сут). Ее назначение больным базировалось на одном объективном показателе – величине клиренса креатинина, в то время как в исследовании RE-LY доза определялась случайным образом при рандомизации, а в исследовании ARISTOTLE она зависела сразу от нескольких критериев (возраст старше 80 лет, вес тела менее 60 кг или уровень креатинина сыворотки ⩾1,5 мг/дл), что могло затруднять ее подбор. Пациенты с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КлКр 30-49 мл/мин), получавшие ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/сут, составили около четверти всей исследованной популяции. Субанализ исследования ROCKET-AF, посвященный отдельному анализу больных с нарушением функции почек, продемонстрировал отсутствие повышения частоты развития осложнений у данной категории больных, получавших сниженную дозу ривароксабана по сравнению с варфарином, и позволил констатировать благоприятный эффект сниженной почечной дозы ривароксабана [25,26]. Таким образом, результаты, полученные при анализе подгруппы пациентов со сниженной функцией почек согласовываются с результатами исследования ROCKET-AF в целом.

В то же время необходимо иметь четкое понимание того обстоятельства, что формирование поражения почек у больных СД и развитие почечной дисфункции является непрерывно прогрессирующим многофакторным процессом, связанным со снижением сердечного выброса, нестабильностью почечного кровотока, сосудистым ремоделированием, активацией профибротических механизмов и др. [27,28]. С позиций существования кардио-ренального континуума в данной ситуации формируется порочный круг, в котором комбинированная дисфункция сердца и почек влияет на ускоренное прогрессирование дисфункции каждого из них [29].

Исследованиями последних лет установлено, что лечение пероральным антикоагулянтом антагонистом витамина К (варфарином) может быть ассоциировано с ухудшением почечной функции как у пациентов с хроническими болезнями почек, так и без заболеваний почек.

Возникает клинически значимый вопрос, связанный с выбором оптимального ПОАК у больных ФП с СД и нарушением функции почек: способны ли ПОАК уменьшать темпы снижения СКФ у больных с ФП и ХБП, препятствуя ухудшению фильтрационной функции почек? Ответ на него сложен, поскольку роль ПОАК при прогрессировании ХБП на сегодняшний день изучена недостаточно.

В этой связи весьма актуальными являются результаты исследования X. Yao с соавт. [30]. На основании ретроспективного когортного анализа медицинской базы данных ими было проведено сравнительное изучение влияния ПОАК и варфарина на функцию почек у 9769 пациентов с неклапанной ФП. Неблагоприятными воздействиями на функцию почек считались: ухудшение фильтрационной функции почек, которое определялось как снижение СКФ>30%; удвоение уровня креатинина; острое почечное повреждение; терминальная стадия ХБП. Терапия ривароксабаном по сравнению с варфарином сопровождалась статистически значимым снижением риска ухудшения фильтрационной функции почек на 27%, удвоением уровня креатинина на 54% и снижением риска острого почечного повреждения на 31%, что позволило констатировать его отчетливые преимущества в плане минимального негативного влияния на почки.

Возможности улучшения прогноза у пожилых коморбидных больных с ФП

В то же время следует учитывать тот факт, что, по данным РКИ ПОАК, у пациентов с ФП на фоне антикоагулянтной терапии большая часть смертей обусловлена кардиальными осложнениями, а не инсультами или кровотечениями, а наличие у них еще и сопутствующего СД существенно повышает риск сердечно-сосудистых событий [31]. Чтобы улучшить прогноз пациента с ФП и СД необходимо снижать не только риск инсульта, но и риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Может ли терапия ПОАК помочь защитить пациента от сердечно-сосудистых событий? В субанализе ROCKET AF ривароксабан снижал риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП и СД в сравнении с варфарином. Помимо данных РКИ и наблюдательных исследований способность терапии Ксарелто® (ривароксабан) снижать риск инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома по сравнению с препаратами контроля была показана в ряде крупных мета-анализов РКИ [32].

Немаловажными дополнительными преимуществами Ксарелто® являются однократный режим дозирования (в отличие от других ПОАК, зарегистрированных в РФ на 2019 г., и назначаемых 2 р/сут), который повышает приверженность пациентов к лечению, а также, в отличие от варфарина, минимальное количество клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Заключение

Наличие ПОАК в арсенале современного врача и перспективы их дальнейшего использования вызывают обоснованный оптимизм в лечении сложной категории больных с ФП. Однако, выбирая тот или иной ПОАК, не следует забывать о наличии у любых препа-

ратов как класс-специфических, так и индивидуальных эффектов, в связи с чем определенный препарат в той или иной ситуации может иметь объективные преимущества перед препаратами аналогичного класса.

Для комплексной защиты коморбидных пациентов с ФП необходимо позаботиться не только о снижении риска инсульта, но и о снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и осложнений со стороны почек при сохранении высокой приверженности к терапии. Таким образом, доказательная база ривароксабана позволяет рассматривать его в качестве препарата первого выбора у больных с ФП, СД и ХБП для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией АО «БАЙЕР», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect own opinion of the authors.

MA-XAR-RU-0154-1

References / Литература

1. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-2962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to over cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2005;105:315-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2005.02.050
3. Ehrlich A.D. Atrial fibrillation combine d with diabetes mellitus. Possibilities of using Rivaroxaban. Aterotromboz. 2018;2:68-74 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Фибрилляция предсердий в сочетании с сахарным диабетом. Возможности использования ривароксабана. Атеротромбоз. 2018;2:68-74]. DOI:10.21518/2307-1109-2018-2-68-74.
4. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation. 2007;115:3213-23. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679597.
5. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007;115:387-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949.
6. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;21:1047-53. DOI:10.2337/diacare.27.5.1047.
7. Kanorsky S.G., Kanorskaya Yu.S. Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Specific Features of Development and Antirecurrence Therapy. Kardiologiya. 2010;7:31-7 (In Russ.) [Канорский С.Г., Канорская Ю.С. Фибрилляция предсердий у больных сахарным диабетом 2-го типа: особенности развития и противорецидивной терапии. Кардиология. 2010;7:31-7].
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., eds. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Moscow: Medical news Agency; 2011 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., ред. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское Информационное Агентство; 2011].
9. Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. Vestnik RAMN. 2012;1:45-9 (In Russ.) [Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. Вестник РАМН. 2012;1:45-9]. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.109.
10. Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. Med Clin N Am. 2013;97(1):1-18. DOI:10.1016/j.mcna.2012.10.001.
11. Eikelboom J.W., Weitz J.I. New anticoagulants. Circulation. 2010;121(13):1523-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853119.
12. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/ NEJMoa1009638.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al., the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
14. Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M., et al. Apixaban for reduction in stroke and other ThromboembolIc events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J. 2010;159:331-9. DOI:10.1016/j.ahj.2009.07.035.
15. Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:6:238-47. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.139402.
16. Friberg L., Skeppholm M., Terént A. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. Journal of the American college of Cardiology 2015;65(3):225-232. DOI:10.1016/j.jacc.2014.10.052.
17. 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):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
18. Granger Ch. B., Alexander J.H., John J.V. McMurray et.al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
19. Napalkov D.A., Sokolova A.A. Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Comorbidity and Safety of Anticoagulant Therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):553-7 (In Russ.) [Напалков Д.А., Соколова А.А. Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий: фокус на коморбидность и безопасность антикоагулянтной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):553-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-553-557.
20. Shulman V.A. Evidence-based medicine. How much proof is it? Sibirskoye Medicinskoye Obozreniye. 2007;43(2):92-6 (In Russ.) [Шульман В.А. Доказательная медицина. Насколько она доказательна? Сибирское Медицинское Обозрение. 2007;43(2):92-6].
21. Kirchhof P., Radaideh D.M., Young-Hoon Kim M.D., et al. Global Safety Analysis of Rivaroxaban: A Pooled Analysis of the Global Prospective, Observational XANTUS Program. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
22. Spencer F.A., Moscucci M., Granger C.B., et al. for the GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? Circulation. 2007;116:2793-801. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.694273.
23. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation. 2009;119:1873-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
24. 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;367:625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
25. Kropacheva E.S. Practical Aspects of Therapy with New Oral Anticoagulants in Patients With Impaired Renal Function. Kardiologiia. 2014;2:78-83 (In Russ.) [Кропачева Е.С. Практические аспекты терапии новыми пероральными антикоагулянтами у больных с нарушением функции почек. Кардиология. 2014;2:78-83).
26. 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.) [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.
27. Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. Curr. Diabet. Rev. 2012;8(5):336-44. DOI:10.2174/157339912802083522.
28. Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. Vasc Pharmacol. 2013;58(4):259-71. DOI:10.1016/j.vph.2013.01.001.
29. Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A., et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum. Ter Arkhiv. 2016;6:4-8 (In Russ.) [Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А., и др. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. Терапевтический Архив. 2016;6:4-8].
30. Yao X., Tangri N., Gersh B., et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
31. Fatemi O., Yuriditsky E., Tsioufis C. et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (from the ACCORD Study). The American Journal of Cardiology. 2014;114(8):1217-22. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
32. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.

About the Authors

Natalia V. Drobotya *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University*

Elvira Sh. Guseynova *– MD, PhD, Assistant, Chair of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Rostov State Medical University*

Anna A. Pirozhenko *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University*

Сведения об авторах:

Дроботя Наталья Викторовна *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет*

Гусейнова Эльвира Шамильевна *– к.м.н., ассистент, кафедра кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет*

Пироженко Анна Александровна *– к.м.н., доцент, кафедра терапии, Ростовский государственный медицинский университет*