DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n516

Батюшин М. М.
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Нефрологические аспекты применения ривароксабана и других прямых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий.

***Ссылка для цитирования:** Батюшин М. М. Нефрологические аспекты применения ривароксабана и других прямых пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. Кардиология. 2019;59(6):60–69.*

Резюме

Хроническая болезнь почек (ХБП) – мощный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), который сопровождается повышением риска госпитализаций по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН), неблагоприятных исходов при инфаркте миокарда, смерти от ССЗ и их осложнений. Среди неблагоприятных исходов следует отметить повышение риска развития фибрилляции предсердий (ФП). В статье рассматриваются современные подходы к терапии ФП у больных с ХБП разных стадий, приводятся данные о преимущества тех или иных прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), а также сравнительные особенности терапии ППОАК и варфарином. Рассматриваются особенности фармакокинетики и фармакодинамики ППОАК, которые определяют особенности терапии при ХБП.

Batiushin M. M.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The Nephrological Aspects of the Use of Rivaroxaban and Other Direct Peroral Anticoagulants in Non-Valvular Atrial Fibrillation

Keywords: direct oral anticoagulants; chronic kidney disease; atrial fibrillation.

***For citation:** Batiushin M. M. The Nephrological Aspects of the Use of Rivaroxaban and Other Direct Peroral Anticoagulants in Non-Valvular Atrial Fibrillation. Kardiologiia. 2019;59(6):60–69.*

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a powerful cardiovascular risk factor, its presence is accompanied by an increased risk of hospitalization for exacerbation of chronic heart failure (CHF), adverse outcomes in myocardial infarction, and cardiovascular mortality. Among the adverse events, an increased risk of atrial fibrillation (AF) should be noted. This article contains discussion of current approaches to the treatment of AF in patients with different stages of CKD, data on benefits of certain direct oral anticoagulants, as well as comparative characteristics of therapy with direct oral anticoagulants and warfarin. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants, which determine the features of therapy in CKD, are also considered.

Information about the corresponding author: Batiushin Mikhail M. – MD, professor. E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП) – мощный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); она сопровождается повышением риска госпитализаций по поводу обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1], неблагоприятных исходов при инфаркте миокарда [2], а также сердечно-сосудистой смертности [3]. Среди неблагоприятных исходов следует отметить повышение риска развития фибрилляции предсердий (ФП) [4, 5]. В частности, в исследовании ARIC риск развития ФП увеличивался по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. По сравнению с нормой или ХБП I стадии при ХБП II стадии он составил 1,3 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,1 до 1,6), при ХБП III стадии – 1,6 (при 95% ДИ от 1,3 до 2,1), при ХБП IV стадии – 3,2 (при 95% ДИ от 2,0 до 5,0; p<0,0001). Кроме того, ФП является фактором риска развития ХБП [6]. Сочетание ХБП и ФП повышает риск смерти больных на 66% по сравнению с таковым у пациентов с ФП без ХБП [7]. Это происходит в основном по причине увеличения числа сердечно-сосудистых, церебральных и кардиальных осложнений [8].

Таблица 1. Обобщенные фармакокинетические и фармакодинамические свойства широко применяемых ППОАК

ППОАК	Тип	Пролекарство	Фармакокинетика			Фармакодинамика: связывание с эффектором
			метаболизм	коррекция почечной дозы	связывание с белком, %	
Варфарин	Ингибитор витамин К-зависимого фактора	Нет	Через CYP2C9	Нет	97–99	Необратимо
Дабигатран	Прямой ингибитор тромбина	Есть	Посредством эстераз, 80% выводится почками	Есть	38	Обратимо
Апиксабан	Ингибитор свободного и связанного тромбом Ха	Нет	В печени через CYP3A4, далее выводится с калом и мочой (25%) в виде неактивного метаболита	Нет	87	Обратимо
Ривароксабан	Ингибитор свободного и связанного тромбом Ха	Нет	66% подвергается метаболизму в печени, 33% в неизмененном виде, небольшое количество – с калом	Есть	>90	Обратимо
Эдоксабан*	Ингибитор свободного Ха	Нет	50% выводится в неизмененном виде почками, 10% гидролизируется с помощью карбоксиэстеразы-1	Есть	55	Обратимо

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; CYP2C9 – цитохром P450 тип 2C9; Ха – фактор Ха; CYP3A4 – цитохром P450 тип 3A4.
* – в РФ не зарегистрирован.

Среди прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), действующих по витамин К-независимому пути и составляющих альтернативу варфарину (табл. 1, адаптировано по [9]), следует отметить ривароксабан, апиксабан, дабигатран и эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации).

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики ППОАК определяют особенности терапии при ХБП. В частности, дабигатран выводится почками на 85%, что затрудняет его применение при клиренсе креатинина (Cl_{cr}) менее 30 мл/мин. Значения почечной экскреции для ривароксабана и апиксабана примерно одинаковы. Высокая степень связывания с белком определяет низкий клиренс ППОАК при диализе и способность к кумулированию препаратов.

Наиболее важными исследованиями, открывшими возможности применения ППОАК с витамин К-независимым механизмом действия при ФП у больных с ХБП, являются ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI (табл. 2, [11]). Следует отметить, что только в отношении ривароксабана сформирована стратегия проспективного изучения специальной низкой дозировки препарата при дисфункции почек. Это в дальнейшем определило простоту подбора дозы у больных с ХБП и ясность последствий такой терапии в отношении нефрологического статуса. В целом категория больных по шкале риска $CHADS_2$ в исследовании ROCKET AF была наиболее коморбидной, что ближе к уровню риска в российской когорте больных с ФП по сравнению с другими протоколами [10].

У пациентов с умеренным нарушением функции почек, Cl_{cr} 30–50 мл/мин результаты исследований ROCKET-AF, ARISTOTLE и RE-LY дают ответ о возможности применения ППОАК в их дозировках. Следует подробнее остановиться на результатах исследования ривароксабана ROCKET-AF.

В крупном исследовании ROCKET-AF первичная конечная точка была достигнута у 188 больных в группе ривароксабана (1,7% в год) и у 241 больного в группе варфарина (2,2% в год; относительный риск – ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,66 до 0,96; p<0,001). По данным анализа в подгруппах исследования ROCKET-AF, у пациентов с умеренным снижением функции почек (Cl_{cr} 30–49 мл/мин) показатели первичной конечной точки, инсульта и системной эмболии независимо от полученного лечения были выше, чем в подгруппе пациентов с Cl_{cr} >50 мл/мин [12]. В популяции «по протоколу» зафиксировано 2,32 первичных событий на 100 пациенто-лет у пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут, по сравнению с 2,77 на 100 пациенто-лет в группе пациентов, получавших антагонисты витамина К – АВК (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,57 до 1,23). Эти данные согласуются с результатами, полученными у пациентов с Cl_{cr} >50 мл/мин (1,57 на 100 пациенто-лет в группе ривароксабана и 2,00 на 100 пациенто-лет в группе АВК). В популяции «в соответствии с назначенным лечением» частота первичной конечной точки в группе пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут, была 2,95 на 100 пациенто-лет по сравнению с 3,44 на 100 пациенто-лет в группе варфарина (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,63 до 1,17). Эффект лечения в подгруппах пациентов с нарушением функции почек не отличался от результатов, полученных в общей популяции.

Таблица 2. Итоги ключевых рандомизированных клинических исследований ППОАК по сравнению с варфарином, преимущественно у лиц с умеренной ХБП

Характеристика исследования	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI
Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Год опубликования	2009	2011	2011	2013
Дозы в исследовании	110 мг 2 раза в сутки; 150 мг 2 раза в сутки	20 мг/сут (15 мг/сут при Cl_{cr} 30–49 мл/мин)	5 мг 2 раза в сутки**	60 мг/сут (30 мг/сут при Cl_{cr} ≤50 мл/мин)
Число больных	18 113	14 264	18 201	21 105
Больные с ХБП				
С умеренной ХБП	3 554 (20%)	2 950 (21%)	3 017 (17%)	2 740 (19,5%)
Cl_{cr} для определения/отсечения умеренной ХБП, мл/мин	31–49	30–49	25–50	30–50
Возраст, годы	76 (медиана)	79 (медиана)	78 (среднее)	79 (медиана)
Женский пол, %	47	55	53	54
$CHADS_2$ шкала, баллы	У 45% ≥3	3,7±1,0 (M±SD)	2,6±1,2 (M±SD)	3,1±1,1 (M±SD)
Оценка первичных исходов: инсульт и системные эмболии				
Группа исследования	110 мг: 2,3% в год; 150 мг: 1,5% в год	2,3% на 100 пациенто-лет	2,1% в год	2,3% в год
Группа контроля	2,7% в год	2,8% на 100 пациенто-лет	2,7% в год	2,7% в год
Отношение рисков (95% ДИ)	110 мг: 0,85 (от 0,59 до 1,24); 150 мг: 0,56 (от 0,37 до 0,85)	0,84 (от 0,57 до 1,23)	0,79 (от 0,55 до 1,14)	0,87 (от 0,64 до 1,19)
Оценка первичной безопасности: большие кровотечения				
Группа исследования	110 мг: 5,5% в год; 150 мг: 5,5% в год	4,5% на 100 пациенто-лет	3,2% в год	4,0% в год
Группа контроля	5,5% в год	4,7% на 100 пациенто-лет	6,4% в год	5,3% в год
Отношение рисков (95% ДИ)	110 мг: 0,99 (от 0,77 до 1,28); 150 мг: 1,02 (от 0,79 до 1,30)	0,95 (от 0,72 до 1,26)	0,50 (от 0,38 до 0,66)	0,76 (от 0,58 до 0,98)

* – в РФ не зарегистрирован; ** – доза корректировалась при наличии 2 или 3 факторов: креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл, возраст ≥80 лет или масса тела ≤60 кг. Результаты исследований не подлежат прямому сравнению. ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; Cl_{cr} – клиренс креатинина; ХБП – хроническая болезнь почек; ДИ – доверительный интервал. M±SD – средняя арифметическая и стандартное отклонение.

Частота массивных и клинически значимых нетяжелых кровотечений у пациентов с умеренной почечной недостаточностью была выше, однако не превышала аналогичный показатель по сравнению с варфарином. Не было отмечено увеличения частоты событий первичной конечной точки (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,84 до 1,14) у пациентов, получавших 15 мг ривароксабана, по сравнению с группой варфарина. Более того, частота кровотечений в жизненно важные органы (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,30 до 1,00) и фатальных кровотечений (ОР 0,39 при 95% ДИ от 0,15 до 0,99) была ниже, чем в группе сравнения. Более низкая частота фатальных кровотечений соответствовала результатам у пациентов с сохраненной функцией почек (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,32 до 0,93). Внутричерепные кровотечения также отмечались реже в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина у пациентов с Cl_{cr} >50 мл/мин (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,36 до 0,94); у пациентов с умеренной почечной недостаточностью их частота не увеличивалась (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,23 до 1,47).

Следует отметить, что протоколом исследования определено использование двух дозировок в зависимости от функции почек: 20 мг/сут при Cl_{cr} 50 мл/мин и выше и 15 мг/сут при Cl_{cr} 30–49 мл/мин [13]. Cl_{cr} в целом по группе составил 67 мл/мин, т. е. среднестатистический пациент, включенный в исследование, имел ХБП II стадии.

При Cl_{cr} 15–30 мл/мин он также применяется в этой пониженной дозе, но с указанием «с осторожностью». Сложнее осуществляется дозирование апиксабана, что связано с особенностями исследовательского протокола ARISTOTLE. Для применения пониженной дозы апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки необходимо наличие двух критериев из трех: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л. Одним из критериев является функция почек, однако, ввиду того что уровень креатинина зависит от пола, возраста, массы тела, уровня развития мышечной массы больного, очевидно, что данный уровень креатинина при расчете Cl_{cr} может соответствовать Cl_{cr} в примерном диапазоне от 80 до 30 мл/мин,

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(6).

в связи с этим нет четкого понимания о влиянии пониженного уровня Cl_{cr} на необходимость снижения дозы апиксабана.

Дабигатран используется в обычной дозе 150 мг 2 раза в сутки при Cl_{cr} 30–50 мл/мин у больных с ФП, и в отсутствие других факторов риска кровотечений коррекция дозы не требуется в соответствии с инструкцией на препарат, утвержденной Росздравом. Результаты исследования RE-LY не могут служить обоснованием данного выбора дозы. В исследовании RE-LY дозировка препарата (110 или 150 мг 2 раза в сутки) определялась случайным образом во время рандомизации. В последующем вторичном анализе данных исследования RE-LY на азиатской популяции было показано отсутствие статистически значимых различий по риску развития инсульта или кровотечения в зависимости от дозы дабигатрана (150 или 110 мг 2 раза в сутки) у больных с Cl_{cr} <50 или 50–80 мл/мин. Это служит обоснованием для принятия решения о сохранении дозы дабигатрана при Cl_{cr} >30 мл/мин [14]. Вместе с тем в рекомендациях эксперты советуют снижать дозу дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки при Cl_{cr} <50 мл/мин и высоком риске кровотечений [15].

Сложнее ситуация с назначением ППОАК при Cl_{cr} <30 мл/мин, а в отношении апиксабана – <25 мл/мин, поскольку эти границы включения больных были определены протоколами ROCKET AF, ARISTOTLE и RE-LY (табл. 3).

В части витамин К-независимых ППОАК эксперты ESC ссылаются на мета-анализ F. Del-Carpio Munoz и соавт., который включал обобщение результатов протоколов RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI-48, в которых планка включения больных с ХБП была для Cl_{cr} выше 30 мл/мин, а для апиксабана 25 мл/мин [16].

В Клинических рекомендациях «Фибрилляция предсердий» ФГБУ ННПЦССХ им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ указывается на ограничение применения ППОАК у больных с Cl_{cr} <15 мл/мин [17].

Таблица 3. Рекомендации по дозированию ППОАК у больных с неклапанной ФП и Cl_{cr} ≤30 мл/мин согласно инструкциям по применению

Функция почек	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан*
Cl_{cr} 15–30 мл/мин				
FDA	75 мг 2 раза в сутки#	15 мг 1 раз в сутки	Стандартная доза**	30 мг 1 раз в сутки
EMA	Противопоказан	15 мг 1 раз в сутки Применять с осторожностью (лимитировано клиническими данными)	2,5 мг 2 раза в сутки**	30 мг 1 раз в сутки
Российская инструкция	Противопоказан	15 мг 1 раз в сутки Применять с осторожностью	2,5 мг 2 раза в сутки	–
Cl_{cr} <15 мл/мин				
FDA	Рекомендации по дозированию не могут быть предусмотрены	Конкретно не рассмотрено	Стандартная дозировка**	Не рекомендовано
EMA	Противопоказано	Не рекомендовано	Не рекомендовано (нет клинического опыта)	Не рекомендовано
Российская инструкция	Противопоказан	Не рекомендовано	Нет данных	–
ХБП V Д стадии				
FDA	Рекомендации по дозированию не могут быть предусмотрены	Конкретно не рассмотрено***	Стандартная дозировка**	Не рекомендовано при Cl_{cr} <15 мл/мин
EMA	Конкретно не рассмотрено	Не рекомендовано, если Cl_{cr} <15 мл/мин	Не рекомендовано (нет клинического опыта)	Не рекомендовано
Российская инструкция	Противопоказан	Нет данных	Нет данных	–

* – в РФ не зарегистрирован; ** – стандартная доза апиксабана 5 мг 2 раза в сутки, сниженная доза 2,5 мг 2 раза в сутки, если имеются 2 или 3 фактора: креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл, возраст 80 лет и старше или масса тела ≤60 кг. FDA: «У пациентов с терминальной стадией ХПН, поддерживаемых интермиттирующим гемодиализом, назначение апиксабана в обычно рекомендуемой дозе продемонстрирует концентрации и фармакодинамическую активность, аналогичные тем, которые наблюдаются в исследовании ARISTOTLE. Неизвестно, приведут ли эти концентрации к аналогичному снижению частоты развития инсульта и риска кровотечений у пациентов с терминальной стадией ХПН, получающих лечение диализом, как это отмечено в исследовании ARISTOTLE». В российской инструкции применение апиксабана у больных с Cl_{cr} <15 мл/мин не отражено; *** – FDA (2017 г.): «У пациентов с терминальной стадией ХПН, поддерживаемых интермиттирующим гемодиализом, назначение ривароксабана в дозе 15 мг 1 раз в сутки демонстрирует концентрации и фармакодинамическую активность, аналогичные тем, которые наблюдаются в исследовании ROCKET-AF. Неизвестно, приведут ли эти концентрации к аналогичному снижению частоты развития инсульта и риска кровотечений у пациентов с терминальной стадией ХПН, получающих лечение диализом, как это отмечено в исследовании ROCKET-AF»; # – дабигатран в дозе 75 мг 2 раза в сутки для профилактики инсульта при ФП не зарегистрирован на территории РФ. ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; Cl_{cr} – клиренс креатинина; FDA – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США; EMA – European Medicines Agency; ХБП – хроническая болезнь почек; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

В Национальных российских рекомендациях Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ) в разделе «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» отмечено, что «антикоагуляция может безопасно применяться у пациентов с ФП и средней или тяжелой хронической почечной недостаточностью – ХПН (Cl_{cr} >15 мл/мин)» [18]. При этом в РФ в соответствии с утвержденными Росздравнадзором инструкциями на препараты ривароксабан не рекомендуется применять при Cl_{cr} <15 мл/мин, а при Cl_{cr} 15–30 мл/мин применение разрешено с соблюдением осторожности. Апиксабан противопоказан при Cl_{cr} <15 мл/мин и, соответственно, у больных, находящихся на диализе. При нарушении функции почек со снижением Cl_{cr} до 30 мл/мин коррекции дозы апиксабана не требуется (пациентам с Cl_{cr} 15–29 мл/мин рекомендована доза 2,5 мг 2 раза в день). Дабигатран нельзя применять при Cl_{cr} <30 мл/мин, но можно с осторожностью при Cl_{cr} 30–50 мл/мин [19].

Эксперты EHRA в отношении применения ППОАК у больных с терминальной стадией ХПН дают следующую аргументацию. Концентрации препаратов в крови у больных с нормальной функцией почек и у больных с терминальной стадией ХПН различаются незначительно в отношении апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки [20], эдоксабана (в РФ не зарегистрирован) 15 мг/сут (у японской когорты) [21] и ривароксабана 10 мг/сут [22]. При этом следует учитывать, что концентрации препаратов являются суррогатными точками, а не конечными. В отсутствие исследовательской базы (проспективных рандомизированных исследований) (ряд протоколов в настоящее время проводится, в частности, NCT02942407, NCT02933697), применения ППОАК у больных с тяжелой дисфункцией почек (Cl_{cr} <15 мл/мин) лучше избегать. Отсутствие убедительных доказательств и в отношении АВК по сравнению с отсутствием антикоагулянтной терапии у больных, получающих диализ, делает данную терапию персонифицированной, назначаемой с осторожностью [23–25].

Отдельно стоит вопрос о возможности применения ППОАК витамин К-независимого и витамин К-зависимого действия у больных, получающих диализ. Несмотря на то что фармакокинетика/фармакодинамика варфарина при терминальной стадии ХПН изучена недостаточно, в клинических рекомендациях предлагается сохранять прежние дозы препарата при ее развитии. Наличие почечной недостаточности повышает риск кровотечений при терапии варфарином. Это обусловлено резкими колебаниями уровня международного нормализованного отношения (МНО) [26]. В обсервационном исследовании с участием 1 273 больных, находящихся на длительной терапии варфарином, у 30% СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м^2. У больных со СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м^2 и менее 30 мл/мин/1,73 м^2 по сравнению с больными со СКФ более 60 мл/мин/1,73 м^2 риск развития больших кровотечений был выше в 2,2 и 5,8 раза соответственно при МНО ≥4 и не отличался при МНО <4 [27]. Данные по смертности при терминальной стадии ХПН и терапии варфарином выглядят несколько противоречиво. Известно, что у больных, получающих заместительную терапию диализом, риск развития мозгового инсульта выше при наличии ФП, чем в ее отсутствие. При этом терапия варфарином повышает продолжительность жизни, по данным анализа R.R. Quinn и соавт. (2007), несмотря на увеличение риска развития геморрагических инсультов [28]. В ретроспективном исследовании применения варфарина при терминальной стадии ХПН у больных с ФП было показано, что риск развития мозгового инсульта, предположительно геморрагического, при применении данного препарата удвоился [29]. В другом исследовании FMCNA, проведенном компанией Fresenius Medical Care, у больных с терминальной стадией ХПН было зарегистрировано повышение риска смерти на 27% в случае применения варфарина [30]. Более того, по меньшей мере в трех обсервационных исследованиях не выявлено способности варфарина снижать риск развития ишемического инсульта у больных с терминальной стадией ХПН [31]. Отсутствие четкого обоснования возможности применения варфарина при терминальной стадии ХПН объясняется тем, что большая часть исследований по применению варфарина у больных этой категории являются ретроспективными. Тем не менее терапия варфарином при ФП у больных с терминальной стадией ХПН является единственно разрешенной. Варфарин способен повышать риск кальцификации сосудов при терапии больных с терминальной стадией ХПН. Это объясняется подавлением К-зависимых ингибиторов кальцификации сосудистой стенки Gla-протеинов [32]. В последнее время появляются работы, в которых предполагается, что острое повреждение почек (ОПП) может быть обусловлено гломерулярным кровоизлиянием вследствие истощения тромбина при терапии варфарином у больных с уровнем МНО около 3 в отсутствие иных причин для повреждения почек [33]. Несмотря на предупреждение FDA о повышенном риске больших кровотечений при применении варфарина у больных с почечной недостаточностью, препарат используется довольно широко у больных этой категории, прежде всего, из-за отсутствия альтернативы на диализной стадии.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(6).

Анализ в подгруппе японских больных с Cl_{cr} ниже 80 мл/мин, входивших в исследование J-ROCKET-AF, продемонстрировал сопоставимую эффективность и безопасность ривароксабана [34]. Анализ фармакокинетики ривароксабана в случае применения 10 мг/сут при терминальной стадии ХПН показал незначительное изменение кривой концентрации препарата в плазме (AUC) по сравнению с 20 мг/сут у здоровых лиц [22]. В случае применения 15 мг/сут после диализа кривая концентрации препарата в плазме выше на 56% по сравнению с таковой в отсутствие ХБП [35]. При этом перенос приема препарата на преддиализный период снижает концентрацию только на 5%. По сравнению с контролем AUC повышается в 1,4, 1,5 и 1,6 раза при Cl_{cr} 50–80, 30–50 и менее 30 мл/мин соответственно [36]. Повышение концентрации препарата на 52% и пиковой концентрации на 26% отмечено после применения разовой дозы ривароксабана 10 мг у больных со средней СКФ 43 мл/мин/м^2, тем не менее это не повышало риск кровотечения по сравнению с варфарином.

В небольшом открытом контролируемом исследовании свойств дабигатрана, применявшегося один раз в день в дозе 150 мг при ХБП, приняли участие также пациенты с терминальной стадией ХПН, которые получали препарат в дозе 50 мг [37]. Контролем служили лица без ХБП, получавшие дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки. По сравнению с контролем кривая AUC была выше в 1,5, 3,2 и 6,3 раза у больных с ХБП и Cl_{cr} 50–80, 30–50 и менее 30 мл/мин соответственно. Период полувыведения препарата у больных с терминальной стадией ХПН был в 2 раза больше, чем у лиц без ХБП.

При терапии апиксабаном не выявлено статистически значимых изменений пиков концентрации препарата в плазме при ХБП (Cl_{cr} 15–30 мл/мин), в том числе терминальной стадии ХПН по сравнению с отсутствием ХБП. Вместе с тем кривая AUC повышается на 16, 29 и 38% у больных с ХБП и Cl_{cr} 50–80, 30–50 и менее 30 мл/мин соответственно [38]. Только 6,7% апиксабана диализируется при потоке крови 350–500 мл/мин [39].

В рамках регистра GARFIELD-AF антикоагулянтной терапии, в который включены 28 628 больных с ФП, продемонстрирована высокая распространенность тяжелых форм ХБП (ХБП III–V стадии – 10,4%) [40]. При этом наличие ХБП у больных с ФП повышало риск смерти вследствие всех причин (отношение рисков 1,66 при 95% ДИ от 1,48 до 1,85), случаев мозгового инсульта/системных эмболий (отношение рисков 1,62 при 95% ДИ от 1,32 до 1,98), больших кровотечений (отношение рисков 1,74 при 95% ДИ от 1,34 до 2,26); следовательно, необходимо помнить, что ХБП является независимым фактором риска развития как инсульта и эмболий, так и кровотечений.

Следует отметить, что больные с ФП и ХБП чаще попадают под определение «ослабленный больной». Пациентам данной категории требуется особое внимание, так как у них имеются особенности в антикоагулянтной терапии. В частности, важным является сохранение антикоагулянтной терапии или ее начало у ослабленных больных с неклапанной ФП. Сам факт выраженной ослабленности пациентов нередко служит основой для необоснованного отказа в применении ППОАК. B. K. Martinez и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования пациентов, получавших ППОАК не менее 12 мес по причине неклапанной ФП [41]. Ослабленность больных оценивалась с помощью алгоритма Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator [42], и в анализ включались только ослабленные пациенты с уровнем ослабленности ≥0,2: 2 700 больных получали терапию апиксабаном, 2 784 – дабигатраном, 5 270 – ривароксабаном и 8 323 – варфарином. В числе коморбидных состояний, определявших ослабленность больных, учитывалась и почечная патология. В частности, ХБП регистрировалась в 24,4–33,2% случаев в группах терапии, при этом удельный вес терминальной стадии почечной недостаточности колебался от 14,3 до 22,6%, эпизоды ОПП регистрировались у 8,7–14,2% больных. Большинство больных были в возрасте 85–86 лет, страдали артериальной гипертензией (81,9–88,4%), у 47,9–49,1% больных имелась ХСН, у 27,3–29,5% – сахарный диабет. Проведение у такой категории больных антикоагулянтной терапии в течение 2 лет не продемонстрировало влияния апиксабана и дабигатрана на риск развития инсульта/системных эмболий (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,46 до 1,35 и 0,94 при 95% ДИ от 0,60 до 1,45, н.д.), а также риск развития больших кровотечений (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,49 до 1,06 и 0,87 при 95% ДИ от 0,63 до 1,19, н.д.) по сравнению с варфарином. Терапия ривароксабаном ассоциировалась со снижением риска развития инсульта/системных эмболий на 32% (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,49 до 0,95) без значимого изменения риска больших кровотечений (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,81 до 1,32, н.д.). Таким образом, у ослабленных больных старческого возраста, каждый третий из которых имеет ХБП, выбор в пользу ривароксабана позволяет снизить риск развития системных тромбоэмболических эпизодов.

Интересным является анализ возможностей ППОАК влиять на прогрессирование ХПН. В проспективном американском исследовании ORBIT-AF II, в котором проверялась эффективность ППОАК и варфарина при новых случаях ФП, было показано, что применение ППОАК (ривароксабан или апиксабан) сопровождалось снижением риска выхода больных на гемодиализ по причине прогрессирования ХПН (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,12 до 0,59; p<0,01) [43].

Результаты недавно опубликованного анализа электронной базы данных США 9 769 больных с неклапанной ФП, получавших ППОАК или варфарин с 01.10.2010 по 30.04.2016, показали позитивное влияние ППОАК по сравнению с варфарином на такие конечные точки, как СКФ ≥30 мл/мин (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,66 до 0,89; p<0,001), удвоение уровня креатинина сыворотки (ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,40 до 0,95; p=0,03), развитие ОПП (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,58 до 0,81; p<0,001) [44]. При этом дабигатран понижал риск снижения СКФ на 28% (p=0,01) и встречаемости ОПП на 45% (p<0,001), ривароксабан – риск снижения СКФ на 27% (p<0,001), удвоения креатинина на 53% (p<0,01) и развития ОПП на 31% (p<0,001), в то время как апиксабан не влиял на развитие конечных точек [45].

По данным исследования RE-LY, при терапии дабигатраном в дозе 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки в отличие от варфарина происходило достоверно менее выраженное снижение Cl_{cr}: – на 2,53 мл/мин (p=0,0029), – на 2,55 мл/мин (p=0,0032) против – 3,66 мл/мин [46].

В исследовании ROCKET-AF после исключения больных с однократным определением креатинина крови (n=1624) была выделена группа больных с ФП, у которых в процессе исследования произошло снижение Cl_{cr} >20% от исходного уровня (группа с ухудшением фильтрационной функции почек – УФФП) [47]. Группа УФФП составила 26,3%, группа со стабильной функцией почек (СФП) – 73,7%. В группе ривароксабана снижение Cl_{cr} было менее выраженным, чем в группе варфарина (–3,5±15,1 мл/мин против –4,3±14,6 мл/мин; p<0,001). УФФП по сравнению с СФП сопровождалось повышением риска сосудистой смерти (ОР 1,47 при 95% ДИ от 1,05 до 2,06; p=0,026), комбинированной конечной точки (инсульт, системные эмболии, сосудистая смерть, инфаркт миокарда; ОР 1,40 при 95% ДИ от 1,13 до 1,73; p=0,0023) и смерти от всех причин (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,12 до 1,98; p=0,0067) в отсутствие разницы по частоте кровотечений. Это определяло необходимость учета УФФП в процессе антикоагулянтной терапии у больных с ФП. Риск развития инсульта/эмболии при терапии ривароксабаном в группе УФФП по сравнению с варфарином был ниже, однако в связи с немногочисленностью событий в группах данная разница была на пределе статистической значимости (p=0,05).

В исследовании ARISTOTLE снижение функции почек в течение 12 мес терапии апиксабаном составило 1,42 мл/мин, в то время как на фоне терапии варфарином снижение функции почек за этот же период составило 0,92 мл/мин. Статистически значимой разницы по скорости снижения функции почек между пациентами в группах апиксабана и варфарина не выявлено. У 13,6% пациентов наблюдалось снижение Cl_{cr} >20% от исходного уровня. В этой группе был выше риск развития инсульта/системной эмболии (ОР 1,53 при 95% ДИ от 1,17 до 2,01), больших кровотечений (отношение рисков 1,56 при 95% ДИ от 1,27 до 1,93), смерти от всех причин (ОР 2,31 при 95% ДИ от 1,98 до 2,68) по сравнению с СФП. При этом УФФП не влияло на преимущества апиксабана перед варфарином в отношении риска развития осложнений [45].

При лечении варфарином важны не только достижение терапевтического диапазона МНО, но и сохранение МНО в этом диапазоне на протяжении 70% времени лечения и более. Наличие ХБП способно негативно влиять на стабильность данного показателя, и по мере снижения Cl_{cr} наблюдается повышение вариабельности МНО. В частности, в американском ретроспективном исследовании с участием 2468 больных с неклапанной ФП, получавших варфарин, и 1290 больных, получавших ривароксабан, показано, что при Cl_{cr} ≤50 мл/мин по сравнению с Cl_{cr} 50–80 и ≥80 мл/мин сохранение МНО в рамках 2–3 наблюдалось у 59,18; 61,79 и 62,94% больных соответственно [48]. При этом ишемический инсульт в целом и у лиц с Cl_{cr} ≤50 мл/мин встречался реже при применении ривароксабана по сравнению с варфарином (ОР 0,41 при 95% ДИ от 0,21 до 0,80; p=0,009, ОР 0,09 при 95% ДИ от 0,01 до 0,72; p=0,02, соответственно), также в группе ривароксабана реже в целом в группе встречалась комбинированная точка (венозные тромбоэмболии, инфаркт миокарда и инсульт) (ОР 0,64 при 95% ДИ от 0,44 до 0,91; p=0,01), при этом не наблюдалось разницы в риске больших кровотечений. Таким образом, вероятность выхода в терапии варфарином за пределы терапевтических границ МНО, нарастающая по мере снижения функции почек, обусловливает его меньшую эффективность по сравнению с ривароксабаном.

По результатам исследования Shinken Database больных с ФП (n=22 230), из которых 626 получали варфарин, было показано, что предикторами высокой вариабельности МНО являются почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2; ОР 3,918 при 95% ДИ от 1,742 до 8,813), а также сердечная недостаточность (NYHA≥2; ОР 3,974 при 95% ДИ от 2,510 до 6,292) и пожилой возраст (≥75 лет; ОР 2,984 при 95% ДИ от 1,844 до 4,826) и ряд других факторов [49]. В исследовании GARFIELD-AF у 5 066 больных МНО определялось 70 905 раз, и в пределах значений 2–3 оно наблюдалось только в 51,8% случаев, тогда как в 31,2% случаев превышало 3, а в 17% было ниже 2 [50]. В исследовании ORBIT-AF только 59% больных с ФП при терапии варфарином имели МНО в терапевтических границах 2–3 (у 25% МНО <2, у 17% МНО >3), а среднее время пребывания за пределами терапевтических гра-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(6).

ниц составило 17% [51]. При этом по мере снижения функции почек сокращалось время нахождения МНО в терапевтических границах: при ХБП I–II стадии – 69%, при ХБП III стадии – 66% (p<0,001), при ХБП IV стадии – 63% (p<0,001), при ХБП V стадии – 47% (p<0,001).

При этом высокая вариабельность МНО сопровождается повышенным риском кровотечений и эмболических осложнений [52–54]. По данным британского регистра General Practice Research Database, включавшего 18 113 больных с ФП, сокращение времени нахождения МНО в терапевтических границах менее 70% приводило к повышению риска развития инсульта и смерти больных [55]. При этом продолжительность сохранения МНО в терапевтических границах 61–70 и 51–60% слабо отличалась по влиянию на риск развития инсульта от таковой в отсутствие применения антикоагулянтов, а продолжительность менее 50% сопровождалась ростом риска развития инсульта. Результаты ретроспективного исследования шведского регистра ФП, включавшего 40 449 больных, также показали, что сокращение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне менее 70% сопровождается увеличением риска развития тромбоэмболий на 4,41% и больших кровотечений на 3,81% [54]. Результаты этого исследования послужили основанием для экспертов ESC рекомендовать поддержание МНО в диапазоне 2–3 при терапии варфарином у больных с ФП на протяжении не менее 70% времени терапии [56]. Таким образом, невозможность сохранения стабильности МНО в рамках терапевтических границ у больных с ХБП также может рассматриваться как показание к переходу с терапии варфарином на терапию витамин К-независимыми ППОАК.

Заключение

Препараты из группы прямых пероральных антикоагулянтов могут широко применяться для лечения больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек как с нормальным клиренсом креатинина (более 90 мл/мин), так и с его снижением до 30 мл/мин. Они имеют преимущества перед варфарином в отношении риска развития осложнений. Низкий клиренс креатинина (15–30 мл/мин) позволяет проводить терапию ривароксабаном и апиксабаном. У больных с фибрилляцией предсердий и ухудшением фильтрационной функции почек целесообразно рассмотреть применение ривароксабана, на основании данных анализа в подгруппах исследования ROCKET-AF, показавшего замедление скорости снижения функции почек, а также благоприятные профили эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у данной группы пациентов. Категория диализных больных и больных с клиренсом креатинина <15 мл/мин предполагает возможность применения варфарина, однако данный вид терапии представляется неоптимальным ввиду риска кальцификации сосудов и кровотечений. Категория пожилых пациентов с нарушением функции почек наиболее изучена в исследовании ROCKET-AF, в котором средний возраст больных составил 79 лет. Кроме того, следует отметить, что нарушение функции почек чаще встречается именно у пожилых ослабленных пациентов с фибрилляцией предсердий. У больных данной категории терапия ривароксабаном по сравнению с варфарином продемонстрировала достоверное снижение риска развития инсульта/системных эмболий через 2 года наблюдения при сопоставимой частоте больших кровотечений. Применение ривароксабана предполагает простой способ дозирования при сопутствующей патологии почек, определяемый клиренсом креатинина. Кроме того, показаны благоприятный профиль эффективности «почечной дозировки» ривароксабана, а также безопасности с низкой частотой фатальных кровотечений, что создает предпосылки для широкого применения терапии этим препаратом при снижении фильтрационной функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0056-1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM et al. Hemoglobin Level, Chronic Kidney Disease, and the Risks of Death and Hospitalization in Adults With Chronic Heart Failure: The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation. 2006;113(23):2713–23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.577577
2. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine. 2004;351(13):1285–95. DOI: 10.1056/NEJMoa041365
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. New England Journal of Medicine. 2004;351(13):1296–305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
4. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982
5. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of Chronic Kidney Disease on Risk of Incident Atrial Fibrillation and Subsequent Survival in Medicare Patients. Journal of the American

Heart Association. 2012;1(4):e002097. DOI: 10.1161/JAHA.112.002097
6. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. JAMA internal medicine. 2014;174(1):107–14. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11912
7. Bansal N, Fan D, Hsu C, Ordonez JD, Go AS. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Death in Adults With Chronic Kidney Disease. Journal of the American Heart Association. 2014;3(5):e001303. DOI: 10.1161/JAHA.114.001303
8. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. Kidney International. 2010;77(12):1098–106. DOI: 10.1038/ki.2009.477
9. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(2):278–87. DOI: 10.2215/CJN.02170218
10. Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyov A.N., Zagrebelny A.V. et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44–50. [Russian: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьёв А.Н., Загребельный А.В. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50
11. Shroff GR, Stoecker R, Hart A. Non-Vitamin K-Dependent Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With CKD: Pragmatic Considerations for the Clinician. American Journal of Kidney Diseases. 2018;72(5):717–27. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.02.360
12. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. European Heart Journal. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
14. Hori M, Fukaya T, Kleine E, Reilly PA, Ezekowitz MD, Connolly SJ et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Etexilate vs. Warfarin in Asian RE-LY Patients According to Baseline Renal Function or CHADS2 Score. Circulation Journal. 2015;79(10):2138–47. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0594
15. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
16. 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. The American Journal of Cardiology. 2016;117(1):69–75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.046
17. Clinical guidelines "Atrial Fibrillation" FGBU A.N. Bakoulev NNPCCS MZ RF (2017). 2017; [Russian: Клинические рекомендации «Фибрилляция предсердий» ФГБУ ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (2017). Доступно на: https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf]
18. Revishvili A.Sh., Shlyakhto E.V., Sulimov V.A., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. et al. Recommendations RKO, VNOA and ASSH "Diagnosis and treatment of atrial fibrillation" 2017. [Russian: Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. и др. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017. Доступно на: http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf]
19. State register of medicinal products: rivaroxaban, apixaban, dabigatran. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств: ривароксабан, дабигатран, апиксабан. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx]
20. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(7):2241–8. DOI: 10.1681/ASN.2016090980
21. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. Circulation Journal. 2015;79(7):1486–95. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0942
22. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B et al. Dose-Finding Study of Rivaroxaban in Hemodialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases. 2015;66(1):91–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022
23. Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz W-R. Preventing Stroke in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: Benefit and Risks of Old and New Oral Anticoagulants. Stroke. 2013;44(10):2935–41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001701
24. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International. 2011;80(6):572–86. DOI: 10.1038/ki.2011.223
25. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz W-R, Fisher M, Pavenstädt H et al. Dilemmas in the Management of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(4):705–11. DOI: 10.1681/ASN.2007111207
26. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF et al. Warfarin Dosing in Patients With Impaired Kidney Function. American Journal of Kidney Diseases. 2010;56(5):823–31. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.05.023
27. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR et al. Influence of Kidney Function on Risk of Supratherapeutic International Normalized Ratio–Related Hemorrhage in Warfarin Users: A Prospective Cohort Study. American Journal of Kidney Diseases. 2015;65(5):701–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.11.004
28. Quinn RR, Naimark DMJ, Oliver MJ, Bayoumi AM. Should Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation Undergo Systemic Anticoagulation? A Cost-Utility Analysis. American Journal of Kidney Diseases. 2007;50(3):421–32. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.05.019
29. Yalamanchili V, Reilly RF. Does the risk exceed the benefit for anticoagulation in end-stage renal disease patients with nonrheumatic atrial fibrillation? Seminars in Dialysis. 2011;24(4):387–8. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.00885.x
30. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and Antiplatelet Usage Associates with Mortality among Hemodialysis Patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(4):872–81. DOI: 10.1681/ASN.2008080824
31. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease. Canadian Journal of Cardiology. 2013;29(7):S71–8. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.04.005
32. Eiser AR. Warfarin, Calciphylaxis, Atrial Fibrillation, and Patients on Dialysis: Outlier Subsets and Practice Guidelines. The American Journal of Medicine. 2014;127(4):253–4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.08.033
33. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14(3):461–7. DOI: 10.1111/jth.13229
34. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial

fibrillation – the J-ROCKET AF study. Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society. 2012;76(9):2104–11. PMID: 22664783
35. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis. American Journal of Nephrology. 2016;43(4):229–36. DOI: 10.1159/000445328
36. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor: Rivaroxaban pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety in renal impairment. British Journal of Clinical Pharmacology. 2010;70(5):703–12. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x
37. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Dabigatran Etexilate: An Open-Label, Parallel-Group, Single-Centre Study. Clinical Pharmacokinetics. 2010;49(4):259–68. DOI: 10.2165/11318170-000000000-00000
38. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. The Journal of Clinical Pharmacology. 2016;56(5):637–45. DOI: 10.1002/jcph.633
39. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. The Journal of Clinical Pharmacology. 2016;56(5):628–36. DOI: 10.1002/jcph.628
40. Bassand J-P, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. PLOS ONE. 2018;13(1):e0191592. DOI: 10.1371/journal.pone.0191592
41. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Journal of the American Heart Association. 2018;7(8):e008643. DOI: 10.1161/JAHA.118.008643
42. Segal JB, Chang H-Y, Du Y, Walston JD, Carlson MC, Varadhan R. Development of a Claims-based Frailty Indicator Anchored to a Well-established Frailty Phenotype: Medical Care. 2017;55(7):716–22. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000729
43. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ et al. Factors associated with non–vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). American Heart Journal. 2017;189:40–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.03.024
44. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
45. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiology. 2016;1(4):451–60. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1170
46. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(23):2481–93. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
47. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With WarfarinClinical Perspective: Insights From ROCKET AF. Circulation. 2016;134(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890
48. Weir MR, Berger JS, Ashton V, Laliberté F, Brown K, Lefebvre P et al. Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence. Current Medical Research and Opinion. 2017;33(10):1891–900. DOI: 10.1080/03007995.2017.1339674
49. Numao Y, Suzuki S, Arita T, Yagi N, Otsuka T, Sagara K et al. Predictors of International Normalized Ratio Variability in Patients With Atrial Fibrillation Under Warfarin Therapy. Circulation Journal. 2018;82(1):39–45. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1217
50. Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S, Kayani G, Lucas Luciardi H, Misselwitz F et al. Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. British Journal of Haematology. 2016;174(4):610–23. DOI: 10.1111/bjh.14084
51. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. American Heart Journal. 2015;170(1):141-148.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.017
52. Rose AJ, Delate T, Ozonoff A, Witt DM. Comparison of the Abilities of Summary Measures of International Normalized Ratio Control to Predict Clinically Relevant Bleeding. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2015;8(5):524–31. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001768
53. Vanerio G. International Normalized Ratio Variability: A Measure of Anticoagulation Quality or a Powerful Mortality Predictor. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2015;24(10):2223–8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.017
54. Björck F, Renlund H, Lip GYH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. JAMA Cardiology. 2016;1(2):172. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0199
55. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa T-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients: Thrombosis and Haemostasis. 2011;106(5):968–77. DOI: 10.1160/TH11-05-0353
56. 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

Поступила 18.02.19 (Received 18.02.19)