

Обрезан А. Г.^{1,2}, Земченков А. Ю.^{3,4}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

² ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК КАК ОСНОВА ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: МЕСТО ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, антикоагулянты, геморрагии, тромбозы.

Ссылка для цитирования: Обрезан А. Г., Земченков А. Ю. Хроническая болезнь почек как основа повышенного риска развития геморрагических и тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: место пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2018;58(4):60–70.

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек отягощает течение практически всех болезней, ухудшая исходы и затрудняя адекватное лечение. Особенности выведения различных лекарственных препаратов почками, изменение параметров их фармакокинетики и фармакодинамики, нефротоксические эффекты препаратов, тактика лекарственной терапии в условиях хронической болезни почек, терминальной стадии почечной недостаточности и диализа находятся в фокусе внимания врачей терапевтических специальностей. В наибольшей степени сложности медикаментозной терапии при хронической болезни почек и ассоциированных клинических состояниях относятся к группе антикоагулянтов. Именно заболевания почек и связанные с ними осложнения терапии антикоагулянтами послужили стимулом для поиска новых фармакологических подходов в антикоагуляции, результатом чего явились создание и разработка новых пероральных антикоагулянтов. Новые препараты отличаются: быстрым наступлением и окончанием времени действия, предсказуемая фармакокинетика, малый потенциал лекарственного и пищевого взаимодействия при сходных с варфарином или превосходящих его показателях эффективности и безопасности. Тем не менее геморрагические и тромботические события составляют основу дальнейших теоретических и практических изысканий, нацеливают на выбор более безопасных или сбалансированных препаратов. В данной статье будут рассмотрены различные аспекты применения прямых пероральных антикоагулянтов, преимущественно у пациентов с хронической болезнью почек в ассоциации с фибрилляцией предсердий.

Obrezan A. G.^{1,2}, Zemchenkov A. Yu.^{3,4}

¹ St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

² International Medical Center “SOGAZ”, St.-Petersburg, Russia

³ North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

⁴ Acad. I. P. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

CHRONIC KIDNEY DISEASE AS BASIS OF HIGH THROMBOTIC AND BLEEDING RISK IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: PLACE OF ORAL ANTICOAGULANTS

Keywords: chronic kidney disease, atrial fibrillation, anticoagulants, hemorrhages, thromboses.

For citation: Obrezan A. G., Zemchenkov A. Yu. Chronic Kidney Disease as Basis of High Thrombotic and Bleeding Risk in Patients With Atrial Fibrillation: Place of Oral Anticoagulants. *Kardiologiya*. 2018;58(4):60–70.

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) aggravates course of practically all diseases by worsening outcomes and hindering adequate treatment. Specificities of renal excretion of various drugs, changes of parameters of their pharmacokinetics and pharmacodynamics, nephrotoxic effects of drugs, tactics of drug therapy in conditions of CKD, terminal stage of kidney failure and dialysis are in the focus of attention of internists. To a greatest degree difficulties of drug therapy in CKD and associated clinical states refer to the group of anticoagulants. Kidney diseases and related complications of anticoagulant therapy served as stimulus for search for new pharmacological approaches

in anticoagulation, which resulted in creation and elaboration of novel oral anticoagulants (NOACs). NOACs are characterized by rapid onset and cessation of action, predictable pharmacokinetics, low potential of interaction with drugs and foods. Indicators of efficacy and safety of NOACs are similar to those of warfarin. Nevertheless, hemorrhagic and thrombotic events constitute the basis of further theoretical and practical investigations. These complications also stimulate aiming at selection of safest and balanced medicines. In this article we present various aspects of use of direct oral anticoagulants mostly in patients with CKD associated with atrial fibrillation.

Увеличение числа пациентов с нарушением функции почек в последнее время привело к повышенному вниманию медицинской общественности и вызвало разработку специальных стратегий по ведению таких пациентов в рамках клинических рекомендаций различных нозологий. Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) отягощает течение практически всех болезней, ухудшая исходы и затрудняя адекватное лечение. Особенности выведения различных лекарственных препаратов почками с изменением параметров их фармакокинетики и фармакодинамики, возможные нефротоксические эффекты препаратов, тактика лекарственной терапии в условиях ХБП, терминальной стадии почечной недостаточности и диализа – все это находится в фокусе внимания врачей терапевтических специальностей, и прежде всего, когда это касается назначения лечения на длительный срок или пожизненно.

Одной из групп лекарственных препаратов, к которой в наибольшей степени относятся сложности медикаментозной терапии при ХБП и ассоциированных клинических состояниях, является группа антикоагулянтов [1]. Именно заболевания почек и связанные с ними осложнения терапии антикоагулянтами, до недавнего времени преимущественно антагонистами витамина К (АВК), послужили стимулом для поиска новых фармакологических подходов в антикоагуляции, результатом чего явились создание и разработка новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК), получивших групповое наименование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК). Скоро исполнится 10 лет с момента регистрации для клинического применения первого представителя этой группы – дабигатрана этексилата, относящегося к классу прямых ингибиторов тромбина (фактора IIa). Вслед за этим в клинической практике стали доступны прямые ингибиторы Ха фактора – ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Все новые препараты отличаются от АВК следующие особенности: быстрое наступление и окончание времени действия, предсказуемая фармакокинетика, малый потенциал лекарственного и пищевого взаимодействия при сходных с АВК или превосходящих варфарин показатели эффективности и безопасности у больных с тромботическими сосудистыми заболеваниями. Перечисленные препараты различаются по параметрам почечного выведения, с чем связаны особенности их применения у пациентов с различной степенью нарушения функции почек. В данной статье будут

рассмотрены различные аспекты применения ППОАК, в том числе у пациентов с ХБП в ассоциации с наиболее распространенным показанием к назначению антикоагулянтов – профилактике кардиоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий (ФП).

Определение ХБП

Под ХБП в настоящее время понимают любое структурное или функциональное отклонение почек от нормы, сохраняющееся на протяжении более 3 мес. Данный термин принят консенсусом в 2002 г., и термин «ХБП IIIБ – V стадии» ХБП заменил собой прежний термин «хроническая почечная недостаточность», хотя для ХБП V стадии сохранилось использование ранее применявшегося термина «конечная стадия болезни почек», который характеризует объединенную группу пациентов, получающих заместительную терапию диализом, и преддиализных пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м².

Снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у людей трудоспособного возраста это явление отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [2].

Первой формулой расчета функции почек, получившей широкое применение в нефрологии, клинической фармакологии и других областях медицины, стала формула Кокрофта–Голта, оценивающая клиренс креатинина [3]. Она проста, однако полученное значение желательнее стандартизировать по поверхности тела пациента, что значительно усложняет расчеты. В 90-е годы прошлого века группой экспертов на основании данных исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) были предложены новые уравнения, более точные, чем формула Кокрофта–Голта, получившие название формул MDRD [4]. Чтобы рассчитать СКФ при помощи сокращенного варианта формулы MDRD, достаточно знать уровень креатинина сыворотки крови, пол, возраст и расу пациента, что делает этот показатель очень удобным для скрининговых исследований и амбулаторной практики. Однако формула MDRD имеет ряд существенных недостатков. На III–V стадиях ХБП она точнее отражает функцию, чем формула Кокрофта–Голта, однако при истинной СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² дает заниженные результаты [5, 6]. В 2009–2011 гг. был разработан наиболее универсальный и точный метод расчета СКФ, работающий на любой

стадии ХБП и у представителей всех 3 рас – уравнение СКД-ЕРІ. Накопленные данные позволяют рекомендовать формулу СКД-ЕРІ оценки расчетной СКФ (рСКФ) как оптимальную для амбулаторной клинической практики в настоящее время [7, 8].

On-line калькуляторы рСКФ широко распространены в сети Internet.

Таким образом, для уточнения факта наличия и степени ХБП используются не только отклонения структуры, но и расчет нарушений функции почек. Помимо определения стадии ХБП рСКФ важна в выборе фармакологических препаратов и подборе доз, особенно средств, влияющих на гемостаз.

ХБП и гемостаз

Одним из основных патологических явлений, сопутствующих ХБП, является нарушение системы гемостаза. Известно, что изменения коагуляции развиваются задолго до формирования собственно развернутых стадий ХБП, например, на фоне активности гломеруло- или пиелонефрита при сохранной функции почек.

Так, у пациентов с ХБП отмечаются дисфункция тромбоцитов и нарушения ферментативного каскада коагуляции, в результате чего у них могут отмечаться как кровотечения, так и тромботические осложнения. Именно функция тромбоцитов является важным фактором, ответственным за повышение риска кровотечений [9–11]. Во-первых, снижение экспрессии рецепторов гликопротеина Іb приводит к нарушению адгезии тромбоцитов к субэндотелию [12–14]. Во-вторых, снижение экспрессии рецепторов гликопротеина ІІb/ІІІа приводит к нарушению агрегации тромбоцитов [15–17].

Кроме того, у пациентов с ХБП отмечается нарушение способности тромбоцитов синтезировать АДФ, тромбомодулин, тромбоксан А2, арахидоновую кислоту [18–21]. Таким образом, при ХБП имеются патогенетические основания для повышения риска развития геморрагических осложнений, реализуемого увеличением количества и тяжести кровотечений.

При этом у пациентов с ХБП отмечается усиление генерации тромбина, увеличение экспозиции фосфатидилсерина и повышение концентрации фактора Виллебранда и тромбоцитарных микрочастиц, которые представляют собой небольшие везикулы с прокоагулянтной активностью, выделяемые активированными тромбоцитами [22, 23]. Эти везикулы снабжены мембранными рецепторами к фактору коагуляции Va, благодаря чему вносят вклад в генерацию тромбина [23]. У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, отмечены возрастание активности факторов XII, XI, IX, VIII, VII, X, II [24, 25] и снижение активности протеина С, протеина S, плазминогена, тка-

невого активатора плазминогена [26–29], повышение уровня D-димера, фибриногена, протромбина [30, 31]. Все это приводит к повышенному риску развития тромботических осложнений при ХБП.

Кроме непосредственно коагуляционных и гемодинамических причин тромбообразования при ХБП клиническое значение имеют полиорганная дисфункция и системное воспаление, особенно ярко проявляющиеся при сочетании ХБП и острых гемодинамических осложнений [32, 33].

Сочетание ФП и ХБП

В ряде эпидемиологических исследований показано заметное увеличение вероятности развития ФП у пациентов с ХБП различных стадий. Распространенность ФП увеличивается с 0,7% в общей популяции в возрасте моложе 60 лет до 27% среди пациентов с терминальной стадией ХБП и отрицательно влияет на долгосрочный прогноз у пациентов с различными стадиями ХБП [34–36].

В исследовании ARIC у пациентов с СКФ 60–89, 30–59 и 15–29 мл/мин/1,73 м² соотношение риска развития ФП в течение 10 лет составило соответственно 1,3, 1,6 и 3,2 по сравнению с лицами с нормальной СКФ [36]. В проспективном исследовании, включившем 235 518 японцев, показано, что наличие ХБП приводит к увеличению риска возникновения ФП, в то время как сама ФП ускоряет прогрессирование ХБП [34].

Не только ХБП предрасполагает к развитию ФП, но и наличие ФП связано с повышением риска дальнейшего снижения СКФ и увеличения альбуминурии. Этому факту можно привести многочисленные патогенетические обоснования: нерегулярность ударного объема, гиперкоагуляция, повышенное сосудистое сопротивление – эти атрибуты ФП, несомненно, нарушают почечную гемодинамику и как следствие – функцию почек.

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании были собраны данные об уровнях креатинина из медицинских карт пациентов с ФП Лейденской клиники. По данным этого исследования, частота развития ХБП у пациентов с ФП составила 34,2% [37].

Для изучения рСКФ у пациентов с ФП, получающих терапию варфарином (n=2603), использовались данные Шведского регистра терапии AURICULA. Исследуемая группа сравнивалась со здоровой выборкой из популяции (n=2261). Число пациентов с ФП с рСКФ <30, <45 и <60 мл/мин/1,73 м² (при использовании формулы MDRD) составило 40,4, 16,3 и 4,3% соответственно, что значительно превышает соответствующие значения в контрольной популяции [38].

Несмотря на то что формула Кокрофта–Голта не является наилучшим методом оценки функции почек, именно она была использована во всех исследованиях ППОАК

III фазы. Впоследствии было показано, что дозирование по формулам, отличным от Кокрофта–Голта, приводило к назначению некорректной дозы у 28% пациентов, получавших ривароксабан или эдоксабан, и у 18–21% пациентов, получавших дабигатран [39]. В отличие от других ППОАК, подбор дозы аликсабана основан на уровне креатинина в сыворотке, массе тела и возрасте, что позволяет с большей точностью подбирать дозу у пациентов обсуждаемой когорты [40].

Антикоагулянтная терапия при ФП и ХБП

Для уменьшения двойной угрозы развития тромботических осложнений при ХБП и ФП необходимо использовать антикоагулянтную терапию. В большинстве случаев профилактика тромботических осложнений в этой когорте пациентов включает применение АВК (варфарин) или НПОАК.

Следует отметить, что крупные рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалось бы применение варфарина для профилактики инсульта у пациентов с ФП и тяжелой почечной недостаточностью, не проводились. Тем не менее рекомендации Европейского общества аритмологов от 2015 г. допускают применение варфарина у пациентов с ХБП V стадии или находящихся на гемодиализе [41]. Однако систематический обзор и мета-анализ J. Тап и соавт. не продемонстрировали снижения риска развития любых инсультов (относительный риск – ОР 1,01 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,81 до 1,26) или ишемических инсультов (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,58 до 1,11) в результате терапии варфарином у пациентов с ХБП V стадии, подтвердили значительное увеличение риска кровотечений (ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,01 до 1,44) [42]. В проспективном исследовании NECOSAD (2017) применение варфарина у пациентов, получающих терапию диализом, не снижало риск смерти в группе с высокими оценками по шкале CHA₂DS₂-VASc и повышало риск у пациентов с низкими оценками [43].

Имеются данные, что АВК подавляют не только активность витамин К-зависимых факторов свертывания, но и внепеченочных витамин К-зависимых белков, одним из которых является матриксный протеин Gla, синтезируемый преимущественно хондроцитами и гладкими мышечными клетками сосудистой стенки и ингибирующий кальцификацию мягких тканей, хрящей и сосудистой стенки. Как следствие этого механизма действия, АВК провоцируют дополнительное ремоделирование сосудов и вызывают кальцификацию сосудов, что через дополнительное прогрессирование снижения функции почек приводит к усугублению коагуляционных нарушений.

Угрожающим жизни состоянием у пациентов с поздними стадиями ХБП является кальцифицирующая арте-

риолопатия (кальцифилаксис), приводящая к массивным некрозам мягких тканей с 50% летальностью в результате септических осложнений; одним из факторов, провоцирующих это осложнение, является терапия варфарином [44].

A. N. Bonde и соавт. провели когортное исследование, включившее 17349 пациентов с ФП, и показали, что применение варфарина связано с повышением риска кровотечений во всех группах независимо от СКФ. Снижение риска развития инсульта/системной тромбоэмболии в группе варфарина было отмечено для СКФ более 15 мл/мин/1,73 м², тогда как у пациентов с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² имелась тенденция к повышению риска развития инсульта в группе варфарина [45].

N. Limdi и соавт. показали, что у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) <30 мл/мин требуется назначение меньших доз варфарина: при КлКр более 60 мл/мин средняя суточная доза варфарина составила 4,6–5,0 мг, при КлКр 30–50 мл/мин – 4,0–4,6 мг, при КлКр менее 30 мл/мин – 3,5–4,4 мг. Даже при этом режиме учета доз риск кровотечений все же был в 2,4 (1,1–5,3) раза выше у лиц с КлКр менее 30 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [46].

Имеются данные о тенденции к прогрессированию атеросклеротического процесса на фоне длительного применения АВК, что вызывает дополнительные сомнения в целесообразности их использования у пациентов с ХБП III–V стадии.

ППОАК, ингибирующие Ха фактор или тромбин, представляют собой альтернативу варфарину у таких пациентов. Однако, в отличие от варфарина, данные препараты частично выводятся почками, вследствие чего при назначении их пациентам с патологией почек необходимо соблюдать осторожность (табл. 1).

На основании данных, представленных в табл. 1, можно заключить, что со снижением КлКр существенно увеличиваются периоды полувыведения всех препаратов. В наибольшей степени это относится к дабигатрану, в наименьшей – к аликсабану.

Согласно данным диализной сети Fresenius Medical Care, 23,5% пациентов с ХБП IV–V стадий и 11,6% пациентов с ФП, получающих терапию диализом, получали ППОАК. У пациентов с ФП и ХБП IV–V стадии, получающих ППОАК, наиболее часто применяемым препаратом был аликсабан (10,4%). Остальные ППОАК назначались реже: ривароксабан – 9,5%, дабигатран – 3,5% и эдоксабан – 0,1%. Среди пациентов с ХБП, получающих ППОАК, наиболее часто назначаемым был также аликсабан (10,5%). Ривароксабан, дабигатран и эдоксабан назначались значительно реже (0,8; 0,3 и 0,01% соответственно) [47].

Применение ППОАК представляется обоснованным выбором антикоагулянтной терапии у больных с ФП при слабо или умеренно выраженной ХБП.

Таблица 1. Периоды полувыведения и фармакокинетические AUC при различных стадиях ХБП по сравнению с таковыми в отсутствие ХБП [41]

Параметр	Период полувыведения, ч (Δ%)			
	Дабигатран	Апиксабан	Эдоксабан	Ривароксабан
КлКр ≥80 мл/мин	12–17	1	10–14	5–9 (молодые) 11–13 (пожилые)
КлКр 50–80 мл/мин ХБП I и II стадии	~ 17 (+50)	~ 14,6 (+16)	~ 8,6 (+32)	~ 8,7 (+44)
КлКр 30–50 мл/мин ХБП III стадии	~ 19 (+320)	~ 17,6 (+29)	~ 9,4 (+74)	~ 9,0 (+52)
КлКр 15–30 мл/мин ХБП IV стадии	~ 28 (+530)	~ 17,3 (+44)	~ 16,9 (+72)	~ 9,5 (+64)
КлКр ≤15 мл/мин ХБП V стадии (не на диализе)	Нет данных	– (+36)	– (+93)	– (+70)

Здесь и в табл. 2: КлКр – клиренс креатинина; ХБП – хроническая болезнь почек.

В связи с возможным на протяжении жизни больного ухудшением функции почек дабигатран, который выводится преимущественно (на 80%) почками, может не относиться к препарату первого ряда. Это тем более справедливо по отношению к больным с установленным диагнозом ХБП III и более тяжелых стадий. Действительно, согласно инструкции по применению препарата, дабигатран противопоказан пациентам с КлКр <30 мл/мин [48]. Необходимо отметить, что дабигатран 110 мг у больных с КлКр >50 мл/мин превзошел варфарин в отношении больших кровотечений, однако при снижении КлКр <50 мл/мин это преимущество исчезало. Преимущество дабигатрана 150 мг по сравнению с варфарином в отношении снижения риска первичной конечной точки (инсульта и системных тромбозов) у больных с КлКр 30–49 мл/мин сохранялось в отсутствие увеличения больших кровотечений [49].

При анализе в подгруппах в исследовании RELY у 9 183 больных с ФП измерена концентрация дабигатрана в крови и показано, что эффективность и безопасность коррелировали с концентрацией дабигатрана в плазме крови, и именно функция почек была главным фактором, который определял содержание дабигатрана в плазме [50].

Достойную альтернативу в части относительной нейтральности к функции почек представляют пероральные ингибиторы Ха фактора. В отличие от дабигатрана ингибиторы Ха фактора в меньшей степени выводятся почками: апиксабан – на 27%, ривароксабан – на 35% и эдоксабан – на 50% [41].

Одним из препаратов этой подгруппы, применяемых у пациентов с тяжелой сочтенной патологией, является ривароксабан. Следует отметить, что именно в отношении больных с ХБП у этого препарата изучалась уменьшенная дозировка – 15 мг. Согласно инструкции по применению ривароксабана, для пациентов с нарушением функции почек (КлКр 49–30 мл/мин) следует уменьшить дозу до 15 мг один раз в день, а при лечении пациентов с КлКр 29–15 мл/мин – соблюдать осторожность,

поскольку они подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования [51].

Сравнение эффективности и безопасности дозы ривароксабана 15 мг у больных с КлКр 30–49 мл/мин и дозы ривароксабана 20 мг у пациентов с КлКр более 50 мл/мин проведено в подгруппах больных в исследовании ROCKET-AF. Уменьшение дозы ривароксабана у больных с ФП при КлКр от 30 до 49 мл/мин было вызвано тем, что назначение дозы 20 мг у данной категории пациентов в более ранних исследованиях вызывало повышение концентрации препарата в сыворотке крови на 25–30%. Результаты данного подгруппового анализа показали более высокую частоту первичной конечной точки (инсульт и системная тромбоземболия) и кровотечений у больных с КлКр 30–49 мл/мин по сравнению с пациентами с КлКр более 50 мл/мин вне зависимости от принимаемого антикоагулянта. Анализ частоты развития инсультов/системных эмболий, как и анализ частоты больших кровотечений, не обнаружил достоверных различий в группах больных с КлКр менее и более 50 мл/мин. Ривароксабан не имел преимуществ перед варфарином ни по эффективности, ни по безопасности вне зависимости от выраженности нарушения функции почек. Однако анализ частоты кровотечений по локализации выявил большую частоту желудочно-кишечных кровотечений в группе ривароксабана у больных с КлКр <50 мл/мин. У пациентов с КлКр от 30 до 49 мл/мин, в отличие от пациентов с КлКр >50 мл/мин, снижения риска развития геморрагического инсульта в группе ривароксабана не обнаружено (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,23 до 1,47) [52].

Среди препаратов, которые могли бы существенно снизить риск развития геморрагических и тромботических осложнений у больных с ФП и ХБП, достойное место занимает апиксабан. В рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE у 42% пациентов КлКр составлял 51–80 мл/мин, еще 15% имели КлКр 50 мл/мин и менее. Результаты анализа в подгруппах

БЫСТРОЕ ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛИ^{1,2}



СТАБИЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ³

- Самый длительный антигипертензивный эффект^{4,5}
- Быстрое достижение целевого уровня АД^{1,2}
- Более выраженное снижение АД^{2,6}

**ДЕЙСТВУЕТ
до 48 ч⁷**



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс

Регистрационный номер: ЛП-004359. Группировочное название: телмисартан + гидрохлоротиазид. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик). Код АТХ: C09DA07. Показания к применению: артериальная гипертензия (при отсутствии эффективности монотерапии телмисартаном или гидрохлоротиазидом). Противопоказания: гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата и к другим производным сульфонамидов, беременность, период грудного вскармливания, холестаз и obstructивные заболевания желчевыводящих путей, нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией, рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия, наследственная непереносимость фруктозы, возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, стеноз аортального и митрального клапанов, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая obstructивная кардиомиопатия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, подагра, опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, но не подтверждает развития побочных эффектов со стороны почек, коррекции дозы не требуется, нарушения водно-электролитного баланса, закрытоугольная глаукома, гиперурикемия, применение у пациентов негроидной расы, ишемическая болезнь сердца и цереbroваскулярные заболевания, пожилой возраст, системная красная волчанка. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: лечение АРА II во время беременности противопоказано. Применение АРА II не рекомендовано в течение первого триместра беременности и противопоказано в ходе второго и третьего триместров беременности. Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в ходе первого триместра, ограничен. Не следует применять гидрохлоротиазид для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев, когда иное лечение невозможно. Прием препарата Телзап® Плюс в период грудного вскармливания противопоказан, следует применять альтернативное лечение с более благоприятными профилями безопасности. Способ применения и дозы: препарат Телзап® Плюс принимают внутрь один раз в сутки, заливая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): головокружение, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, ангионевротический отек (также с летальным исходом). Формы выпуска: таблетки 80 мг + 12,5 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

1. Под быстрым достижением цели подразумевается более быстрое достижение целевого уровня артериального давления по сравнению с монотерапией телмисартаном. 2. Lacomisiere Y, et al. J Hum Hypertens, 2001 Nov; 15(11): 763-770. 3. Fogari R, et al. Curr Ther Res Clin Exp, 2008 Feb; 69(1): 1-15. Под стабильным результатом подразумевается сохранение антигипертензивного эффекта в течение всего периода наблюдения. 4. Среди комбинаций других сартанов с гидрохлоротиазидом за счет длительности действия телмисартана. 5. Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Лозап® Плюс ЛСР-000084, 04.09.2014, Телзап® Плюс ЛП-004359, 30.06.2017, Копривель® ЛП-001027, 08.11.2016, Кардосал® Плюс ЛСР-007457/10, 04.10.2013, Атаканд® Плюс ЛСР-001340/08, 25.10.2017, Тевентен® Плюс ЛС-000319, 27.04.2016, Ко-Диован® ЛП-000689, 07.05.2015. 6. По сравнению с монотерапией телмисартаном. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс ЛП-004359, 30.06.2017.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTELMI.Z17.10.1639a

показали, что аписабан более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо от наличия дисфункции почек. Применение аписабана было связано с меньшей частотой больших кровотечений у пациентов как с нормальным КЛКр, так и с КЛКр <50 мл/мин. При этом максимальное уменьшение риска больших кровотечений у пациентов с ФП зарегистрировано в группе больных с КЛКр <50 мл/мин, принимавших аписабан (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,38 до 0,66; $p=0,005$ при сравнении с варфарином) [53]. В анализе в подгруппах (1697 пациентов с ХБП III стадии) исследования AVERROES продемонстрировано снижение ОР первичной конечной точки (инсульт и системная тромбоэмболия) на 68% в группе аписабана по сравнению с таковым в группе ацетилсалициловой кислоты (АСК), тогда как частота больших кровотечений в группе аписабана не отличалась от таковой в группе АСК [54].

Кроме того, в 2016 г. были опубликованы результаты продленного наблюдения 16 869 (93%) пациентов из исследования ARISTOTLE, которым измеряли креатинин для оценки дальнейшего снижения функции почек и влияния терапии на этот процесс. Средний период наблюдения составил 1,8 года. Ухудшение функции почек, которое определялось как снижение рСКФ более чем на 20% в течение года, было связано с повышением риска развития инсульта или системной эмболии, а также больших кровотечений. Результаты показали, что терапия аписабаном по сравнению с варфарином не влияла на функцию почек. Преимущества по эффективности

и безопасности аписабана в сравнении с варфарином сохранялись среди пациентов с нормальной, сниженной и ухудшающейся функцией почек [55].

Данные этих анализов в подгруппах позволяют практикующему врачу с уверенностью использовать аписабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП и нарушением функции почек без увеличения риска больших кровотечений.

Несмотря на рекомендации Европейского общества аритмологов уменьшать дозу аписабана до 2,5 мг 2 раза в день при СКФ от 30 до 15 мл/мин, официальная инструкция по применению аписабана у пациентов с нарушением функции почек и снижением КЛКр до 15 мл/мин не требует коррекции дозы, если нет других факторов риска кровотечений, таких как возраст и масса тела больного. Согласно действующей обновленной инструкции, снижение дозы этого препарата показано при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови более 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) [40].

Основные характеристики пациентов и дозовых режимов в основных исследованиях с применением ППОАК представлены в табл. 2. рожность (табл. 1).

Дополнительные характеристики ППОАК в отношении их безопасности у пациентов с умеренным снижением функции почек отражены на рис. 1 [49, 52, 53].

Поскольку геморрагические осложнения представляют особый интерес практикующих врачей, для оценки риска кровотечения при приеме аписабана на фоне

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов и подбор дозового режима в исследованиях III фазы ППОАК у пациентов с ФП [56]

Параметр	Дабигатран (RE-LY)	Ривароксабан (ROCKET-AF)	Аписабан (ARISTOTLE)	Эдоксабан (ENGAGE AF-TIMI)
Почечный клиренс, %	80	35	27	50
Число пациентов	18 113	14 264	18 201	21 105
Доза	150 мг или 110 мг 2 раза в день	20 мг 1 раз в день	5 мг 2 раза в день	60 мг или 30 мг 1 раз в день
Критерий исключения по ХБП	КЛКр <30 мл/мин	КЛКр <30 мл/мин	Креатинин сыворотки >0,28 ммоль/л или КЛКр <25 мл/мин	КЛКр <30 мл/мин
Снижение дозы по КЛКр	Нет	15 мг 1 раз в день, если КЛКр <30–49 мл/мин	2,5 мг 2 раза в день при наличии как минимум 2 факторов из 3: возраст ≥80 лет; масса тела ≤60 кг; креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л (1,5 мг/дл)	30 мг (или 15 мг) 1 раз в день, если КЛКр <50 мл/мин
Процент пациентов с ХБП	20% с КЛКр 30–49 мл/мин	21% с КЛКр 30–49 мл/мин	15% с КЛКр 30–50 мл/мин	19% с КЛКр <50 мл/мин
Снижение инсульта и системной эмболии	Нет связи с ХБП	Нет связи с ХБП	Нет связи с ХБП	Н/А
Снижение частоты больших кровотечений по сравнению с варфарином	Снижение риска больших кровотечений при СКФ >80 мл/мин вне зависимости от дозы	Такой же риск больших кровотечений	Снижение риска больших кровотечений	Н/А

Н/А – не анализировалось; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий.

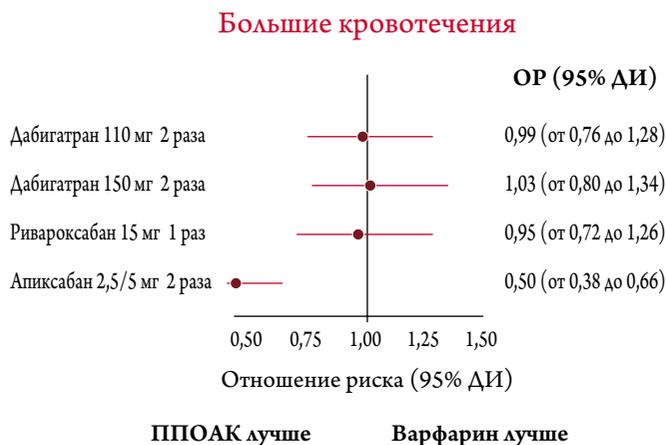


Рис. 1. Сравнительная характеристика ППОАК и варфарина в плане провокации больших кровотечений у пациентов с умеренно нарушенной функцией почек (рСКФ <50 мл/мин).

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты;
 ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал;
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

нарушения функции почек авторами из США был выполнен систематический обзор и мета-анализ исследований из электронных поисковых систем MEDLINE, EMBASE, Кокрановской библиотеки и на сайте clinicaltrials.gov (с момента создания до 24 февраля 2014 г.). В обзор включали данные рандомизированных контролируемых сравнительных исследований III фазы по оценке апиксабана и препаратов сравнения (АВК и/или варфарин, низкомолекулярные гепарины, АСК и плацебо). В 6 оцененных исследованиях, в которых принимали участие в общей сложности 40 145 пациентов, риск кровотечения при приеме апиксабана у пациентов с КЛКр 50–80 мл/мин был статистически значимо ниже (отношение рисков 0,80 при 95% ДИ от 0,66 до 0,96), чем в группах препаратов сравнения. При КЛКр <50 мл/мин риск кровотечения был одинаковым (отношение рисков 1,01 при 95% ДИ от 0,49 до 2,10). Таким образом, риск кровотечения при приеме апиксабана при легком нарушении функции почек оказался ниже, чем при применении стандартных препаратов, а при умеренной и тяжелой почечной недостаточности – таким же, как в группах препаратов сравнения [57].

Существуют основания полагать, что со временем апиксабан будет применяться и у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. В 2016 г. опубликованы результаты исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности однократного приема апиксабана в дозе 5 мг у 8 пациентов с КЛКр <15 мл/мин, которым выполнялся гемодиализ. В ходе исследования основные параметры фармакокинетики и фармакодинамики принципиально не отличались от таковых у здоровых добро-

вольцев [58]. В этом же году опубликованы результаты исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности апиксабана у пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек, а также нормальной функцией почек после однократного приема 10 мг апиксабана. Данное исследование показало хорошую переносимость апиксабана, а также отсутствие необходимости подбора дозы апиксабана только на основании функции почек [59].

На основании исследований фармакокинетики и фармакодинамики Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило применение апиксабана в полной дозе 5 мг 2 раза в сутки у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при условии регулярного проведения гемодиализа (дозу следует снижать до 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов 80 лет и старше либо имеющих массу тела менее 60 кг) [41]. Тем не менее в настоящее время в Европе и Российской Федерации апиксабан пациентам с КЛКр менее 15 мл/мин не рекомендован.

Для оценки эффективности и безопасности апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью было проведено исследование с участием 146 взрослых пациентов с КЛКр <25 мл/мин или уровнем креатинина в сыворотке крови более 2,5 мг/дл, либо получавших перитонеальный диализ или гемодиализ. Данное исследование показало более высокую частоту кровотечений в группе варфарина, чем в группе апиксабана, однако данное различие не было статистически значимым. Частота развития инсульта была одинаковой в обеих группах [60].

Нередким осложнением у пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты, особенно при наличии фоновой ХБП, является острое повреждение почек (ОПП). Для оценки влияния приема пероральных антикоагулянтов на риск ОПП А. J. Klil-Drogi и соавт. провели когортное исследование, в котором проанализировали базы данных страховых компаний канадской провинции Квебек. В исследование были включены 26 357 пациентов с неклапанной ФП, которые начали прием пероральных антикоагулянтов в период с 2011 по 2014 г. У 4 273 пациентов имелась исходно ХБП, у 22 084 ХБП отсутствовала. В анализ также были включены 25 513 пациентов, принимавших варфарин. Основной задачей исследования была оценка частоты госпитализации по поводу ОПП среди пациентов, принимающих дабигатран, ривароксабан или апиксабан, по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин, а также по сравнению друг с другом в попарных анализах.

Частота госпитализации по поводу ОПП составила 3,2 (при 95% ДИ от 2,9 до 3,4) и 16,5 (при 95%

ДИ 15,3 до 17,9) на 100 пациенто-лет соответственно для пациентов без ХБП (n=22 084) и с ХБП (n=4 273). В группе пациентов без ХБП все ППОАК: аписабан (ОР 0,25 при 95% ДИ от 0,14 до 0,44), ривароксабан (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,40 до 0,64) и дабигатран (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,57 до 0,81) имели меньший риск ОПП по сравнению с варфарином. Сходные результаты получены у пациентов с ХБП.

При сравнении ППОАК между собой в паре аписабан и дабигатран у последнего был более высокий риск ОПП среди пациентов как без ХБП, так и с исходной ХБП. Аналогичная ситуация наблюдалась и в паре аписабан и ривароксабан. При сравнении ривароксабана с дабигатраном среди пациентов без ХБП риск ОПП был выше у дабигатрана, среди пациентов с ХБП этот риск был сходным.

Авторы делают вывод, что применение всех ППОАК связано со снижением риска ОПП по сравнению с варфарином. Аписабан был связан с наименьшим риском ОПП среди ППОАК [61].

Оценка функции почек у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию

Независимо от исходного КЛКр у больных, принимающих ППОАК, необходимо тщательное наблюдение за функцией почек (не реже 1 раза в год) для выявления изменений клубочковой фильтрации с соответствующей коррекцией дозы антикоагулянта в случае необходимости. У всех пациентов с ФП рекомендуется оценивать функцию почек на основании креатинина сыворотки или КЛКр [62]. У пациентов с КЛКр ≤ 60 мл/мин, у пожилых или ослабленных пациентов функцию почек необходимо оценивать не менее одного раза в 6 мес, особенно при применении дабигатрана или эдоксабана.

Следует, однако, помнить, что функция почек может ухудшаться непредсказуемо в течение короткого срока, и поэтому причину развития болезни почек и наличие

сопутствующих заболеваний, которые могут усугубить течение ХБП, следует учитывать при выборе схемы наблюдения за СКФ. Так, остро развившиеся заболевания (инфекции, острая сердечная недостаточность и др.) часто обуславливают преходящее нарушение функции почек, следовательно, развитие таких состояний должно становиться основанием для внеплановой и повторной оценки функции почек, кратность которой устанавливается индивидуально и эмпирически [41].

Заключение

Пациенты с нарушением функции почек имеют повышенный риск развития как тромботических осложнений, так и кровотечений. Учитывая данные о прогрессировании нарушений функции почек, кальцификации сосудов и ускорении атеросклеротического процесса при длительном применении антагонистов витамина К, вопрос об их назначении пациентам с хронической болезнью почек III–V стадии следует считать открытым.

Прямые пероральные антикоагулянты, ингибирующие Ха фактор или тромбин, представляют собой реальную альтернативу варфарину у таких пациентов. Однако, в отличие от варфарина, данные препараты частично выводятся почками, вследствие чего при назначении таких препаратов пациентам с патологией почек необходимо правильно подбирать дозу и выбирать препарат, который в наименьшей степени выводится почками и характеризуется хорошим профилем безопасности. Результаты анализа в подгруппах исследования ARISTOTLE показали хороший профиль эффективности и безопасности аписабана у пациентов с нарушением функции почек, что позволяет практикующему врачу с уверенностью использовать этот препарат для долговременной профилактики тромботических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек без значительного увеличения риска больших кровотечений.

Сведения об авторах:

Обрезан А. Г. – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; гл. врач ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», Санкт-Петербург.

Земченков А. Ю. – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; доцент кафедры нефрологии и диализа ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

E-mail: obrezan1@yandex.ru

Information about the author:

St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

Andrey G. Obrezan – MD, PhD, SciD, professor.

E-mail: obrezan1@yandex.ru.A.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bobrov L.L., Gayvoronskaya V.V., Kulikov A.N. et al. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of the internal diseases. St-Petersburg. 2000; 365 p. Russian (Бобров Л.Л., Гайворонская В.В., Куликов А.Н. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней (методическое пособие). С.-Петербург. 2000; 365 с.)
2. National Russian Nephrology Society Work Group. National Recommendations. Chronic Kidney Disease: main statements, definition, diagnostics, screening, approaches to prophylaxis and treatment. St-Petersburg. 2012;52 p. Russian (Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Санкт-Петербург: Левша; 2012. 52 с.)
3. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine from serum creatinine. *Nephron* 1976;16 (1):31–41.
4. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130 (8):461–470.
5. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44 (1):84–93.
6. Ma Y.C., Zuo L., Chen J.H. et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17 (10):2937–2944.
7. Zemchenkov A., Konakova I., Sabodash A. et al. Three-year predialysis trajectories of eGFR decline before dialysis according to city CKD register data. *Clinical Nephrology* 2017 (2):4–11. Russian (Земченков А.Ю., Конакова И.Н., Сабодаш А.Б. и др. Трехлетние траектории снижения расчетной СКФ перед началом диализа по данным городского регистра пациентов с ХБП. *Клиническая нефрология* 2017; (2):4–11).
8. Zemchenkov A. Yu., Konakova I. N. The chronic kidney disease progression rates according to St.-Petersburg CKD register. *Nephrology and Dialysis* 2015;17 (1):34–51. Russian (Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-Петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ* 2015;17 (1):34–51.)
9. Di Minno G., Cerbone A., Usberti M. et al. Platelet dysfunction in uremia, II: correction by arachidonic acid of the impaired exposure of fibrinogen receptors by adenosine diphosphate or collagen. *J Lab Clin Med* 1986;108:246–252.
10. Moal V., Brunet P., Dou L. et al. Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients. *Nephrol Dialysis Transplant* 2003;18:1834–1841.
11. Kaw D., Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dialysis* 2006;19:317–322.
12. Castillo R., Lozano T., Escolar G. et al. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 1986;68:337–342.
13. Sloand E.M., Sloand J.A., Prodouz K. et al. Reduction of platelet glycoprotein Ib in uremia. *Br J Haematol* 1991;77:375–381.
14. Sloand J., Sloand E. Studies on platelet membrane glycoproteins and platelet function during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:799–803.
15. Lindahl T.L., Lundahl J., Nette C., Egberg N. Studies of the platelet fibrinogen receptor in Glanzmann patients and uremic patients. *Thromb Res* 1992;67:457–466.
16. Gawaz M.P., Dobos G., Spath M. et al. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:36–46.
17. Sreedhara R., Itagaki I., Hakim R.M. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb/IIIa receptors. *Am J Kidney Dis* 1996;27:355–364.
18. Di Minno G., Martinez J., McKean M. L. et al. Platelet dysfunction in uremia: multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med* 1985;79:552–559.
19. Eknoyan G., Brown C. H. D. Biochemical abnormalities of platelets in renal failure: evidence for decreased platelet serotonin, adenosine diphosphate and Mg-dependent adenosine triphosphatase. *Am J Nephrol* 1981;1:17–23.
20. Walkowiak B., Pawlowska Z., Michalak E., Cierniewski C.S. Expression of fibrinogen receptors on platelets of uremic patients is correlated with the content of GPIIb and plasma level of creatinine. *Thromb Haemost* 1994;71:164–168.
21. Remuzzi G., Benigni A., Dodesini P. et al. Reduced platelet thromboxane formation in uremia: evidence for a functional cyclooxygenase defect. *J Clin Invest* 1983;71:762–768.
22. Bonomini M., Dottori S., Amoroso L. et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *J Thromb Haemost* 2004;2:1275–1281.
23. Ando M., Iwata A., Ozeki Y. et al. Circulating platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients. *Kidney Int* 2002;62:1757–1763.
24. Vaziri N.D., Shah G.M., Winer R.L. et al. Coagulation cascade, fibrinolytic system, antithrombin III, protein C and protein S in patients maintained on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Thromb Res* 1989;53:173–180.
25. Irish A.B., Green F.R. Factor VII coagulant activity (VIIc) and hypercoagulability in chronic renal disease and dialysis: relationship with dyslipidaemia, inflammation, and factor VII genotype. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:679–684.
26. Sorensen P.J., Nielsen A.H., Knudsen F., Dyerberg J. Further investigations of the defective protein C in hemodialysis, hemofiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Blood Purif* 1989;7:218–222.
27. Faioli E.M., Franchi F., Krachmalnicoff A. et al. Low levels of the anticoagulant activity of protein C in patients with chronic renal insufficiency: an inhibitor of protein C is present in uremic plasma. *Thromb Haemost* 1991;66:420–425.
28. Joist J.H., Remuzzi G., Mannucci P.M. Abnormal bleeding and thrombosis in renal disease. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Salzman E.W., eds. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott; 1994:921–935.
29. Vaziri N.D., Gonzales E.C., Wang J., Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:828–835.
30. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis* 1998;137:133–139.
31. Mercier E., Branger B., Vecina F. et al. Tissue factor coagulation pathway and blood cells activation state in renal insufficiency. *Hematol J* 2001;2:18–25.
32. Obrezan A.G., Skorodumova E.A., Kostenko V.A. et al. The effect of chronic kidney disease on the course of myocardial infarction in the hospital period. *Vestnik of Saint-Petersburg university. Medicine*. 2014;4:50–55. Russian (Обрезан А.Г., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Влияние хронической болезни почек на течение инфаркта миокарда в госпитальном периоде. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина* 2014;4:50–55.)
33. Kostenko V.A., Skorodumova E.A., Obrezan A.G. et al. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation in acute cardiac decompensation – mutual influence on the clinical course and prognosis. *Vestnik of Russian Military-medical academy* 2015;49:54–58. Russian (Костенко В.А., Скородумова Е.А., Обрезан А.Г. и др. Полиорганная дисфункция и системное воспаление при острой сердечной декомпенсации – взаимовлияние на клиническое течение и прогноз. *Вестник Российской Военно-Медицинской академии* 2015;49:54–58).
34. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008;102 (8):1056–1059.
35. Tsagalis G., Bakirtzi N., Manios E. et al. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Artif Organs* 2011;35:916–922.

36. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123 (25):2946–2953.
37. Koopman J., van de Peppel W.R., van der Meer F.J. et al. Incidence of chronic kidney disease in patients with atrial fibrillation and its relevance for prescribing new oral antithrombotic drugs. *J Thromb Haemost* 2011;9:1652–1653.
38. Jönsson K.M., Wieloch M., Sterner G. et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden. *Thromb Res* 2011;128:341–345.
39. Schwartz J.B. Potential effect of substituting estimated glomerular filtration rate for estimated creatinine clearance for dosing of direct oral anticoagulants. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1996–2002.
40. Instructions for the use of medicinal product for medical use Elikvis® 002007 [the Internet]. [quoted on th 1 July, 2017]. Available on: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3e7c7f8b-6695-432f-97f6-ea24eae7578&t=.Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эликвис® ЛП-002007 [Интернет]. [цитируется по 1 июля 2017 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3e7c7f8b-6695-432f-97f6-ea24eae7578&t=)
41. 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: 1467–1507. DOI:10.1093/europace/euv309
42. Tan J., Liu S., Segal J.B. et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17 (1):157.
43. Voskamp P.W.M., Rookmaaker M.B., Verhaar M.C. et al. Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Aug 2. doi: 10.1093/ndt/gfx199.
44. Egshatyan L.V., Rozhinskaya L.Ya. Calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis). Review and case description. *Nephrology and Dialysis* 2015;17 (4):478–485. Russian (Егшатын Л.В., Рожинская Л.Я. Кальцифицирующая уремическая артериопатия (кальцифилаксия). Обзор литературы и собственное наблюдение. *Нефрология и диализ* 2015;17 (4):478–485).
45. Bonde A.N., Lip G.Y.H., Kamper A.-L. et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471–2482.
46. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912–921.
47. Chan K.E., Giugliano R.P., Patel M.R. et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888–2899.
48. Instructions for the use of medicinal product for medical use Pradaxa® 000872 [the Internet]. [quoted on th 1 July, 2017]. Available on: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e6df8af-6fb4-4c1a-9aa6-f554f12b862a&t=.Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® ЛП-000872 [Интернет]. [цитируется по 1 июля 2017 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e6df8af-6fb4-4c1a-9aa6-f554f12b862a&t=)
49. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2014;129:961–970.
50. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S. et al. The effect of dabigatran plasma concentration and patients characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *JACC* 2014;63 (4):321–328.
51. Instructions for the use of medicinal product for medical use Xarelto® 15/20 mg 001457 [the Internet]. [quoted on th 1 July, 2017]. Available on: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=082b82c0-6225-481a-a575-befc31da5d49&t=.Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 [Интернет]. [цитируется по 1 июля 2017 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=082b82c0-6225-481a-a575-befc31da5d49&t=)
52. Fox K.A.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; doi:10.1093/eurheartj/ehr342
53. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33 (22):2821–2830.
54. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H.C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364 (9):806–817.
55. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U. 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 Cardiol* 2016; DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170. Article
56. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Aug 27. pii: ehw210.
57. Pathak R., Pandit A., Karmacharya P. et al. Meta-analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment. *Am J Cardio.* 2015;115:323–327.
58. Wang X., Tirucherai G., Marbury T.C. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016;56 (5):628–636. doi: 10.1002/jcph.628.
59. Chang M., Yu Z., Shenker A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol* 2016;56:637–645.
60. Stanton B.E., Barasch N.S., Tellor K.B. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37 (4):412–419.
61. Adi J., Klil-Drori, Laurent Azoulay, Rui Nie et al. Comparative Risk of Acute Kidney Injury with Oral Anticoagulant Use Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *ASH 59th Annual Meeting & Exposition.* <https://ash.confex.com/ash/2017/web-program/Paper102858.html>
62. Obrezan A.G. Difficult questions of the anticoagulant therapy in the patients with atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2017;88:68–72. Russian (Обрезан А.Г. Трудные вопросы антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии* 2017;88:68–72.)

Поступила 12.12.17 (Received 12.12.17)