Новикова Т.Н.
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Особенности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в сочетании с нарушением функции почек

Обзор посвящен вопросам антикоагулянтной терапии у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне хронической болезни почек (ХБП). Риск развития инсульта и кровотечений у таких пациентов высок, а выбор антикоагулянта затруднен. Накопилось большое количество информации о негативном влиянии варфарина на функцию почек. Назрела потребность в альтернативной варфарину терапии у пациентов с ХБП. В связи с этим ривароксабан представляется достойной заменой варфарину у пациентов с ХБП 3–4 стадии. В рандомизированных контролируемых исследованиях по оценке эффективности прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином только для ривароксабана изучен профиль эффективности и безопасности «почечной» дозы при умеренном нарушении функции почек. Более того, как в рандомизированных контролируемых исследованиях, так и в исследованиях, проведенных в условиях клинической практики, продемонстрировано более благоприятное влияние ривароксабана на функцию почек в сравнении с варфарином. Пациенты, страдающие ФП в сочетании с ХБП, нуждаются в комплексной защите, которую, согласно данным клинических исследований, может осуществить ривароксабан.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; ривароксабан; варфарин

Для цитирования Novikova T.N. Features of anticoagulant therapy of atrial fibrillation in combination with impaired renal function. Kardiologiia. 2021;61(10):81–88. [Russian: Новикова Т.Н. Особенности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в сочетании с нарушением функции почек. Кардиология. 2021;61(10):81–88]

Автор для переписки Новикова Татьяна Николаевна. E-mail: novikova-tn@mail.ru

Физиологические функции сердца и почек имеют тесную связь. Преднагрузка сердца напрямую зависит от гомеостаза натрия и воды, регулируемого почками. Полноценный ударный объем необходим для поддержания физиологического градиента транспренального давления и почечного кровотока, обеспечивающих нормальную работу нефрона [1]. Болезни сердца и почек могут усугублять течение друг друга, существенно ухудшая прогноз. Исследование S. Park и соавт. [2] с использованием генетических инструментов подтверждает, что фибрилляция предсердий (ФП) служит фактором риска ухудшения функции почек. Более раннее исследование CRIC, выполненное в США в большой когорте пациентов с хроническим нарушением функции почек, также показало, что ФП является прогностическим маркером прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [3]. ХБП, определяемая по устойчивому, как минимум в течение 3 мес, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 и/или наличию альбуминурии и других маркеров повреждения почки, выявляется у 4,5% населения [4]. У пациентов, страдающих ФП, частота встречаемости ХБП существенно выше и достигает 48–50% [5, 6]. В свою очередь ХБП увеличивает риск появления у пациента ФП. В то время как распространенность ФП в общей популяции колеблется от 1 до 5%, среди пациентов с терминальной стадией ХБП она достигает 13–23% [3, 7–10]. По мере ухудшения функции почек у пациентов, страдающих ФП, увеличивается риск развития тромботических осложнений и одновременно растет риск кровотечений. В исследовании Y. Arnson и соавт. [11] продемонстрировано увеличение частоты развития инсультов с 1,04 случая на 100 пациенто-лет при 1 стадии ХБП до 3,72 при 5–4 стадии. Смертность увеличивалась соответственно с 3,42 до 32,95 случая на 100 пациенто-лет, а частота кровотечений – с 0,89 до 4,91 случая на 100 пациенто-лет. Очевидно, что пациенты, страдающие ФП в сочетании с ХБП, нуждаются в комплексном мультидисциплинарном подходе к выбору антикоагулянтной терапии. Выбор препарата или альтернативного способа профилактики ишемического инсульта – ИИ (имплантация окклюдера в ушко левого предсердия) должен базироваться на рекомендациях, инструкциях к применению препаратов и доказательной базе. Назначая антикоагулянт пациенту с ФП, страдающему ХБП, следует обеспечить не только эффективность, но и безопасность терапии. Согласно исследованию, выполненном в условиях клинической практики, проведенному J. Sy и соавт. [12], прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) имеют как минимум эквивалентный или даже превосходящий профиль безопасности по сравнению с варфарином в популяции пациентов с ФП и ХБП.

Антагонисты витамина К и их побочные эффекты

Антагонисты витамина К (АВК) – не оптимальный выбор для профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих нарушение функции почек. Дело в том, что АВК подавляют не только витамин К-зависимый синтез биологически активных форм II, VII, IX и X факторов коагуляционного каскада, но и образование витамин К-зависимых активных белков костного матрикса, таких как остеокальцин, а также матриксного протеина Gla, синтезируемого преимущественно хондроцитами и гладкомышечными клетками сосудистой стенки [5, 13, 14]. Карбоксилированный матриксный протеин Gla ингибирует кальцификацию мягких тканей, хрящей и сосудистой стенки. АВК подавляют витамин К-зависимое карбоксилирование матриксного протеина Gla и, как следствие, провоцируют отложение кальция в медии и интиме сосудистой стенки, приводя к неблагоприятному ремоделированию сосудов, включая сосуды почек. Негативное ремоделирование сосудов почек влечет за собой появление и прогрессирование ХБП. Учитывая наличие у пациентов с нарушением функции почек исходного субклинического дефицита витамина К, назначение таким пациентам АВК может привести к клинически значимому снижению уровня карбоксилированного матриксного протеина Gla и прогрессированию ХБП. И это не единственная проблема, сопряженная с ухудшением функции почек на фоне терапии АВК. Еще одна проблема связана с ассоциированной с АВК нефропатией, или острым повреждением почек (ОПП), встречающимся у пациентов с уровнем международного нормализованного отношения, превышающим терапевтический [5, 15]. ОПП происходит вследствие микрогеморрагий в почечные клубочки с обтурацией канальцев сгустками эритроцитов. Такого рода ОПП может протекать как с клинически явной гематурией, так и без нее. Чаще ОПП на фоне терапии АВК наблюдается у пациентов с исходно нарушенной функцией почек, но может возникать и у пациентов без ХБП. Так, в исследовании S. V. Brodsky и соавт. [16] ОПП на фоне терапии варфарином встречалось у 33,0% пациентов с ХБП и только у 16,5% пациентов без ХБП. Острая ассоциированная с варфарином нефропатия в этом исследовании увеличивала риск смерти на 65%. Наконец, использование АВК у пациентов с терминальной стадией ХБП может осложниться тяжелой кальцифилаксией и летальным исходом [17].

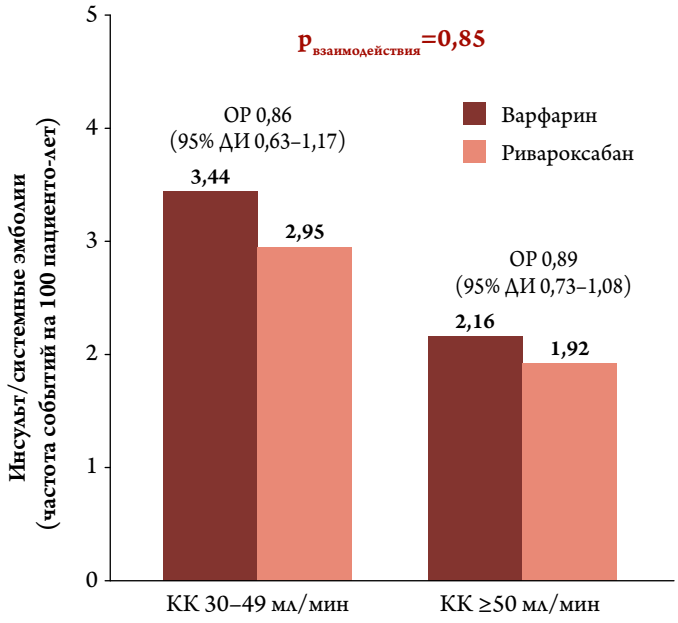
Доказательная база ривароксабана, полученная в рандомизированных контролируемых исследованиях

Несомненным достоинством ППОАК является отсутствие влияния на активность витамина К и опосредованные витамином К процессы активации и синтеза жизненно важных веществ. В этом плане ППОАК в сравнении с АВК кажутся более привлекательным выбором у пациентов с ХБП. К сожалению, в ключевые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивали эффективность и безопасность ППОАК с варфарином у пациентов с ФП, не включались пациенты с тяжелым нарушением функции почек. В исследованиях RE-LY и ROCKET-AF участвовали пациенты, имеющие клиренс креатинина (КК) не ниже 30 мл/мин [18, 19]. Критерием включения пациентов в исследование ARISTOTLE был КК не ниже 25 мл/мин [20]. Таким образом, мы обладаем достоверной информацией о той или иной степени безопасности ППОАК в сравнении с варфарином лишь у пациентов с умеренным нарушением функции почек. Безусловно, врачу в повседневной работе комфортнее назначать препарат, безопасность и эффективность которого подтвердились в регистрационном РКИ в популяции пациентов, близкой к той, которую врач видит в своей повседневной работе. Если говорить о регистрационных исследованиях ППОАК, то лишь в исследовании ROCKET-AF, в котором изучались показатели эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов, страдающих ФП, популяция пациентов была максимально близка к нашей российской реальной клинической практике (РКП). Среднее значение балла риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS2 в исследовании ROCKET-AF составило 3,5 балла, в то время как в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE средняя оценка риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS2 была существенно ниже – 2,1 балла [18–20]. Средняя оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED в исследовании ROCKET-AF равнялась 3,0 балла [19]. Доля пациентов с высоким риском кровотечений (≥3 баллов) в исследовании ROCKET-AF составила 62%, в то время как в исследовании ARISTOTLE – лишь 23%, в исследовании RE-LY – около 10% [19, 21, 22]. По данным регистра РЕКВАЗА, средняя оценка риска развития ИИ и системных эмболий по шкале CHADS2 у российских пациентов достигает 3,2 балла, риска кровотечений по шкале HAS-BLED – 3,0 балла [23]. Еще одно несомненное достоинство исследования ROCKET-AF в том, что только в этом исследовании изучалась специально запланированная «почечная» доза ривароксабана – 15 мг один раз в сутки у пациентов с КК 49–30 мл/мин [19, 24]. Из 14264 пациентов, участвовавших в исследовании, 2950 (20,7%) имели КК 49–30 мл/мин [24]. Пациенты в подгруппе с нарушением функции почек были более тяжелыми, чем остальная

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(10). DOI: 10.18087/cardio.2021.10.n1767

популяция пациентов в исследовании. В сравнении с пациентами с КК ≥50 мл/мин (средний возраст 71 год) они были старше (средний возраст 79 лет) и имели более высокий риск по шкале CHADS2 (средняя оценка 3,7 балла в подгруппе с КК 49–30 мл/мин и 3,4 балла в подгруппе с КК ≥50 мл/мин). У них чаще регистрировались такие тяжелые сопутствующие заболевания, как сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов и инфаркт миокарда в анамнезе. Число «событий первичных точек эффективности и безопасности» было больше в подгруппе пациентов с умеренным нарушением функции почек, но, несмотря на это, показатели эффективности и безопасности сниженной дозы ривароксабана в сравнении с варфарином оказались сопоставимы с результатами, полученными для полной дозы. Так, в популяции «по протоколу» частота встречаемости исходов первичной конечной точки эффективности (ишемические, геморрагические инсульты или системная эмболия) составила 2,32 события на 100 пациенто-лет в подгруппе ривароксабана 15 мг/сут, в то время как в подгруппе варфарина – 2,77 на 100 пациенто-лет (отношение рисков – ОР 0,84; 95% доверительный интервал – ДИ 0,57–1,23). Эта тенденция к лучшим результатам на фоне терапии ривароксабаном 15 мг в сравнении с варфарином соответствовала тому, что наблюдалось у пациентов с КК ≥50 мл/мин: 1,57 события на 100 пациенто-лет в подгруппе ривароксабана 20 мг и 2,0 события на 100 пациенто-лет в подгруппе варфарина (p=0,76 для взаимодействия). Аналогичные результаты и в популяции «намерение лечить» (intention to treat – ITT), (рис. 1, адаптировано по [24]).

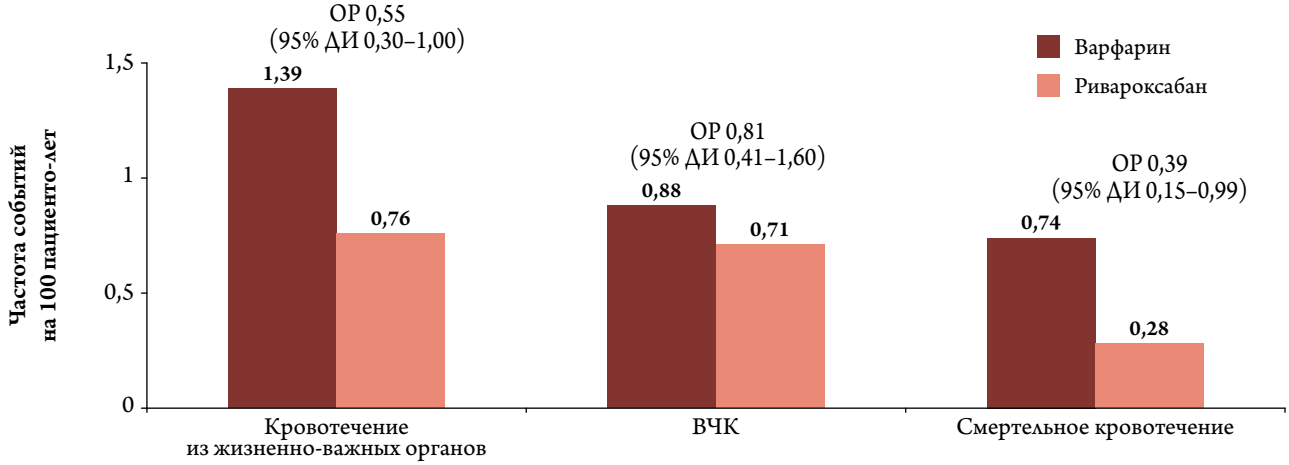
Рисунок 1. Профиль эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с разным уровнем КК



ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; КК – клиренс креатинина.

Применение «почечной» дозы ривароксабана сопровождалось благоприятным профилем безопасности у пациентов с нарушением функции почек. Так, число событий комбинированной первичной конечной точки безопасности (большие и клинически значимые небольшие кровотечения) составило 17,82 на 100 человеко-лет в подгруппе ривароксабана 15 мг и 18,28 в подгруппе варфарина (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84–1,14). Частота развития самых опасных кровотечений, таких как кровотечения в жизненно важные органы, была на 45% меньше на фоне терапии ривароксабаном в дозе 15 мг в сравнении с варфарином (рис. 2, адаптировано по [24]). Кровотечения на фоне терапии ривароксабаном были курабельными, зарегистрирован статистически значимое меньший риск на 61%

Рисунок 2. Профиль безопасности «почечной» дозы ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–49 мл/мин)



ВЧК – внутричерепное кровотечение; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; КК – клиренс креатинина.

Таблица 1. Частота развития кровотечений в группах приема ривароксабана и варфарина

Шкала и вид кровотечений	Группа ривароксабана, абс. число (%) (n=73)	Группа варфарина, абс. число (%) (n=36)	P
Шкала BARC			
Малые кровотечения	31 (42,4)	26 (72,2)	<0,01
Все клинически значимые кровотечения	4 (5,4)	6 (16,6)	0,06
Шкала ISTH			
Малые кровотечения	27 (36,9)	22 (61,1)	0,01
Все клинически значимые кровотечения	8 (10,9)	10 (27,7)	0,03

BARC – Bleeding Academic Research Consortium; ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Таблица 2. Линейная модель динамики показателей функции почек в группе ривароксабана в сравнении с варфарином

Показатель	Коэффициент взаимодействия, время × препарат	p
Уровень креатинина	–1,3	<0,001
рСКФ (по CKD-EPI)	0,21	<0,001

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

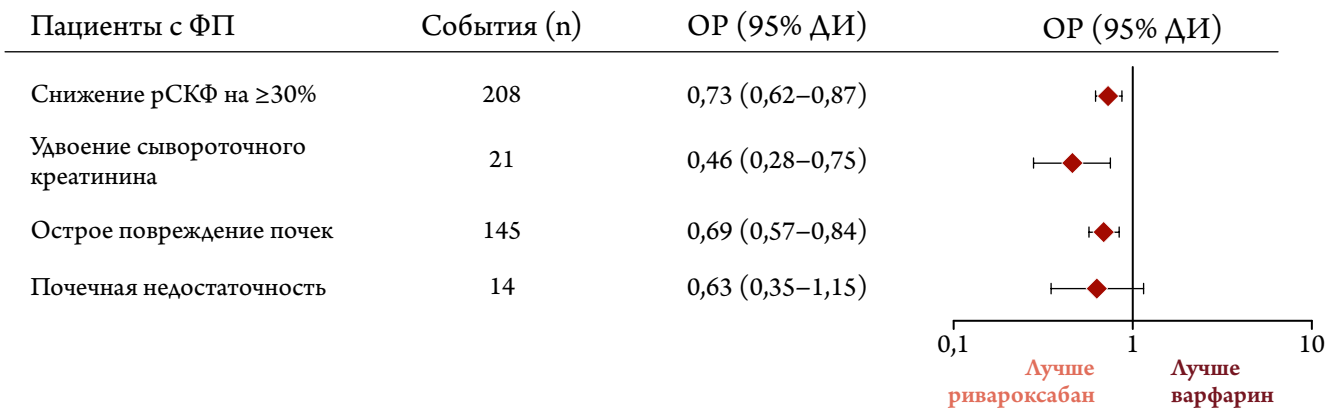
частоты смертельных кровотечений в подгруппе ривароксабана в сравнении с подгруппой варфарина. Геморрагический инсульт у пациентов с КК ≥50 мл/мин при приеме ривароксабана 20 мг встречался на 42% реже, чем при приеме варфарина (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,94). Аналогичная тенденция обнаружена и у пациентов с умеренным нарушением функции почек (ОР 0,58; 95% ДИ 0,23–1,47).

Параметры безопасности применения ривароксабана у российских пациентов с ФП и ХБП 4 стадии или транзиторным устойчивым снижением расчетной СКФ (рСКФ) до 15–29 мл/мин/1,73 м^2 изучены в отдельном РКИ, представленном на конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society Cardiology, ESC) 2020 [25]. В нем 109 пациентов были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы приема ривароксабана 15 мг/сут или варфарина. Средний период наблюдения составил 18 мес. Получен статистически значимо меньший риск малых кровотечений по шкалам BARC и ISTH и всех клинически значимых (малые клинически значимые и большие) кровотечений по шкале ISTH на фоне терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином (табл. 1, адаптировано по [25]). Кроме того, выявлено снижение в динамике уровня креатинина, увеличение КК и рСКФ в группе ривароксабана в то время как в группе варфарина наблюдалась отрицательная динамика этих показателей (табл. 2, адаптировано по [25]). Полученные результаты позволяют предположить наличие у ривароксабана более благоприятного, чем у варфарина, влияния на функцию почек.

Доказательная база ривароксабана в исследованиях, выполненных в условиях клинической практики

Благоприятное влияние ривароксабана на функцию почек по сравнению с варфарином показано и в исследованиях, выполненных в условиях клинической практики. В ретроспективном когортном анализе базы данных OptumLabs (США) оценивалось влияние 4 пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин) на 4 показателя функции почек: снижение на ≥30% рСКФ, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, ОПП, почечная недостаточность, которая в исследовании определялась как рСКФ <15 мл/мин, трансплантаа-

Рисунок 3. Влияние ривароксабана на почечные исходы в сравнении с варфарином



ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ФП – фибрилляция предсердий.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(10). DOI: 10.18087/cardio.2021.10.n1767

ция почки или долгосрочный гемодиализ [26]. ППОАК по сравнению с варфарином уменьшали на 23% риск снижения рСКФ ≥30% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66–0,89; p<0,001), на 38% риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40–0,95; p=0,03), риск ОПП на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58–0,81; p<0,001). При сравнении каждого ППОАК по отдельности с варфарином только ривароксабан превзошел варфарин по трем почечным исходам: получено уменьшение на 27% риска снижения рСКФ на ≥30%, на 54% риска удвоения уровня креатинина в сыворотке крови и на 31% риска развития ОПП (рис. 3, адаптировано по [26]). Дабигатран ассоциировался с более низким риском снижения рСКФ на ≥30% и развития ОПП. Терапия апиксабаном не показала статистически значимых различий с варфарином в отношении влияния на почечные исходы. В американских рекомендациях по ведению пациентов с ФП от 2019 г. указывается на возможный более низкий риск неблагоприятных почечных исходов на фоне терапии ривароксабаном и дабигатраном в сравнении с варфарином [27]. При выборе антикоагулянта для конкретного пациента, возможно, следует принимать во внимание полученное различие влияния ППОАК на функцию почек в динамике.

Имеется много работ, посвященных вопросам антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов, страдающих ФП в сочетании с ХБП. В одном из последних систематических обзоров 6 РКИ и 19 наблюдательных исследований у пациентов с ХБП продемонстрировано превосходство ППОАК над АВК по эффективности на ранних стадиях ХБП [29]. Так, по сравнению с варфарином ППОАК на 19% снижали риск инсульта и системной эмболии у пациентов с ХБП 3-й стадии (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,97). ППОАК у пациентов с тяжелой ХБП ассоциировались с большей безопасностью в сравнении с АВК и продемонстрировали снижение риска больших кровотечений на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,85). Накопленная доказательная база свидетельствует о наличии у ППОАК преимуществ перед АВК у пациентов с ХБП. Однако для окончательного решения вопроса о пользе и безопасности ППОАК у пациентов с ХБП 5 стадии, включая пациентов на гемодиализе, нужны хорошо спланированные РКИ.

Результаты ретроспективного исследования немецкой базы данных RELOAD дополнили результаты РКИ по применению ривароксабана у пожилых пациентов с ФП и ХБП [28]. Пациенты, включенные в этом исследовании в группу ривароксабана 15 мг, имели средний возраст 80 лет, высокий риск развития инсульта (средняя оценка по CHA2DS2-VASc 4,9 балла) и кровотечений (87% имели ≥3 баллов по шкале HAS-BLED). Получены данные о статистически значимом снижении частоты развития ИИ на 37% на фоне терапии ривароксабаном 15 мг/сут в сравнении с АВК (ОР 0,63; 95% ДИ 0,44–0,90; p=0,01) и тенденция к снижению частоты внутричерепных кровотечений (ОР 0,54; 95% ДИ 0,27–1,08; p=0,08). Хотя в исследовании RELOAD не предпринималась рандомизация, авторы провели регрессионный анализ с учетом более 40 исходных показателей, что могло значительно снизить риск систематической ошибки и улучшить качество полученных данных.

Применение прямых пероральных антикоагулянтов в повседневной клинической практике

В соответствии с национальными и международными рекомендациями исходно, перед назначением пациенту антикоагулянта для профилактики ИИ и системных эмболий, для выбора антикоагулянта в оптимальной дозе следует оценить функцию почек и рассчитать КК по формуле Кокрофта–Голта, поскольку именно эта формула использовалась в регистрационных РКИ при оценке фильтрационной функции почек и принятии решения о назначении/коррекции дозы ППОАК [7, 8, 30]. У пациентов с исходным нарушением функции почек следует, кроме того, рассчитывать СКФ с помощью уравнения, разработанного Сотрудничеством по эпидемиологии хронического заболевания почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI) для определения стадии ХБП и дальнейшего наблюдения в динамике за состоянием функции почек [5]. Выбор дозы ривароксабана прост: пациентам с КК 49–15 мл/мин назначается «почечная» доза 15 мг/сут. Решение рекомендовать ривароксабан в дозе 15 мг/сут пациентам с КК 29–15 мл/мин принято регуляторными органами на основании оценки фармакокинетики и фармакодинамики ривароксабана у пациентов с разными значениями КК и здоровых добровольцев [31]. Выбор дозы апиксабана и дабигатрана более сложный [7, 8]. Пациентам с КК 29–15 мл/мин назначается уменьшенная доза апиксабана 2,5 мг 2 раза в день. При КК от 30 мл/мин и выше снижение дозы требуется в случае наличия у пациента 3 или как минимум 2 из следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). Дабигатрана этексилат не показан пациентам при КК ниже 30 мл/мин. Возраст ≥80 лет служит основанием для выбора сниженной дозы дабигатрана этексилата – 110 мг 2 раза в сутки. У пациентов моложе 80 лет предпочтение следует отдавать дозе

150 мг 2 раза в сутки, однако доза снижается до 110 мг 2 раза в день при одновременном приеме такого ингибитора Р-гликопротеина, как верапамил, либо, по усмотрению врача, при наличии у пациента высокого риска развития геморрагических осложнений, прежде всего желудочно-кишечных кровотечений, особенно в сочетании с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин).

При КК ниже 15 мл/мин (ХБП 5 стадии), а также пациентам, находящимся на гемодиализе, согласно инструкциям по медицинскому применению, национальным и европейским рекомендациям, все ППОАК противопоказаны [7, 8].

Для пациентов с ФП в сочетании с ХБП 5 стадии, находящихся на гемодиализе, варфарин также неоптимальный препарат. Как быть? Частично ответ на этот вопрос дан в наших национальных рекомендациях, в которых говорится, что решение о назначении антикоагулянта у таких пациентов принимает мультидисциплинарная бригада [8]. В ряде случаев мультидисциплинарная бригада, взвесив риск и пользу, может принять решение отказаться от антикоагулянтной терапии. Данные когортных исследований, изучавших этот вопрос, противоречивы. В национальных рекомендациях в качестве выхода из сложной ситуации у пациентов с КК <15 мл/мин предлагается имплантация окклюдера в ушко левого предсердия [8].

Пациентам, страдающим ФП, показан регулярный контроль состояния функции почек [7, 8]. Согласно рекомендациям исходно, перед назначением антикоагулянтной терапии всем пациентам определяют КК [8]. По уровню КК выбирают антикоагулянт в показанной согласно инструкции при данном уровне КК дозе. Пациентам моложе 75 лет с исходным КК >60 мл/мин плановое повторное исследование выполняют не реже 1 раза в год. Пациентам в возрасте ≥75 лет даже при исходном уровне КК >60 мл/мин требуется более частое плановое обследование – не реже 1 раза в 6 мес. При КК <60 мл/мин независимо от возраста частота повторных обследований определяется по формуле

$$N = КК/10,$$

где N – число месяцев. Дополнительная оценка функции почек требуется в случае, если какое-либо интеркуррентное заболевание могло повлиять на функцию.

Необходимо помнить, что для улучшения прогноза у пожилого пациента с ФП и ХБП нужен комплексный подход, включающий не только эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии, но и возможность снижения рисков развития почечных и коронарных осложнений, а также улучшения приверженности к терапии как обязательного условия обеспечения адекватной антикоагуляции. Рекомендации Европейской ассоциации ритма сердца обращают особое внимание на повышение приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии при однократном в течение суток приеме препарата [30]. Среди зарегистрированных у нас в стране ППОАК только для ривароксабана прописан однократный прием; кроме того, наличие у ривароксабана календарной упаковки помогает избежать нарушений кратности приема лекарства. Нарушение кратности приема препарата пациентами с ХБП может привести к очень тяжелым последствиям.

Учитывая связь как ФП, так и ХБП с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом в целом, важно выбрать антикоагулянт, который сможет защитить пациента не только от инсульта, но и от острых коронарных осложнений [32]. Согласно данным Городского антиаритмического центра при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», преимущества ривароксабана, полученные в РКИ и исследованиях в условиях клинической практики, возможность осуществлять комплексную защиту пациента, позволили препарату занять лидирующую позицию среди антикоагулянтов как по частоте назначения в стационаре, так и по частоте приема препарата пациентами на амбулаторном этапе [6]. Так, частота назначения ривароксабана в Городском антиаритмическом центре при СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» амбулаторным пациентам накануне пандемии коронавирусной инфекции достигала 61,4% от общего числа назначений ППОАК.

Заключение

Наличие у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, нарушений функции почек требует комплексного подхода к выбору антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта и системных эмболий, включающего помимо обеспечения благоприятных показателей эффективности и безопасности терапии, снижение риска неблагоприятных почечных и коронарных осложнений при достижении высокой приверженности. Необходим регулярный контроль показателей функции почек и при необходимости – коррекция антикоагулянтной терапии. Применение «почечной» дозы ривароксабана (15 мг один раз в сутки) сопровождалось благоприятными показателями эффективности и безопасности в регистрационном рандомизированном контролируемом исследовании, положительные результаты которого дополнены результатами исследований, выполненных в условиях клинической

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(10). DOI: 10.18087/cardio.2021.10.n1767

практики, в том числе у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. В связи с этим ривароксабан в дозе 15 мг/сут может быть рекомендован пациентам с умеренным и тяжелым (клиренс креатинина 49–15 мл/мин) нарушением функции почек в качестве предпочтительной терапии для снижения целого ряда рисков, каждый из которых может разрушить жизнь пациента, и обеспечения максимально благоприятного прогноза.

Статья подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР» 10.2021 (PP-XAR-RU-0834-1).

Статья поступила 10.07.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. Cardiovascular Research. 2021;117(4):1046–59. DOI: 10.1093/cvr/cvaa258
2. Park S, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, Kim K et al. Atrial fibrillation and kidney function: a bidirectional Mendelian randomization study. European Heart Journal. 2021;ehab291. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab291
3. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). American Heart Journal. 2010;159(6):1102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
4. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2020;22(4):584–603. DOI: 10.1002/ejhf.1697
5. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. Nature Reviews Nephrology. 2018;14(5):337–51. DOI: 10.1038/nrneph.2018.19
6. Novikova T.N., Ashurov A.B., Kiseleva M.V., Plotnikova M.O., Podoprigora E.A., Sayganov S.A. et al. Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice, Emphasis on Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy. Kardiologiia. 2020;60(4):54–61. [Russian: Новикова Т.Н., Ашуров А.Б., Киселева М.В., Плотникова М.О., Подопригора Е.А., Сайганов С.А. и др. Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий в клинической практике: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2020;60(4):54-61]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1023
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
8. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. (КР382). 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1]
9. Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. Kardiologiia. 2018;58(10):45–52. [Russian: Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(10):45-52]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10177
10. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. Deutsches Aerzteblatt Online. 2018;115(17):287–94. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0287
11. Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Cardiology. 2020;145(3):178–86. DOI: 10.1159/000504877
12. Sy J, Hsiung J-T, Edgett D, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Lau WL. Cardiovascular and Bleeding Outcomes with Anticoagulants across Kidney Disease Stages: Analysis of a National US Cohort. American Journal of Nephrology. 2021;52(3):199–208. DOI: 10.1159/000514753
13. van Gorp R, Schurgers L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Nutrients. 2015;7(11):9538–57. DOI: 10.3390/nu7115479
14. 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. Kardiologiia. 2018;58(4):60–70. [Russian: 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]. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10111
15. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M et al. Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases. American Journal of Kidney Diseases. 2009;54(6):1121–6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024
16. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney International. 2011;80(2):181–9. DOI: 10.1038/ki.2011.44
17. Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK et al. Vitamin K Antagonists Predispose to Calciphylaxis in Patients with End-Stage Renal Disease. Nephron. 2015;129(3):197–201. DOI: 10.1159/000371449
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
19. 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
20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
21. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. The Lancet. 2012;380(9855):1749–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60986-6
22. Eikelboom JW, Connolly SJ, Hart RG, Wallentin L, Reilly P, Oldgren J et al. Balancing the benefits and risks of 2 doses of dabi-

gatran compared with warfarin in atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(10):900–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.042
23. Martsevich S.Yu., Navasardian A.R., Zakharova N.A., Lukianov M.M. New oral anticoagulants: is that plausible to implement the data from international trials to Russian population? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(5):48–52. [Russian: Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52]
24. 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
25. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. Kardiologiia. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
26. 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
27. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
28. Bonnemeier H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany – A retrospective cohort study. International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature. 2019;23:100367. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100367
29. Chen H-Y, Ou S-H, Huang C-W, Lee P-T, Chou K-J, Lin P-C et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Drug Investigation. 2021;41(4):341–51. DOI: 10.1007/s40261-021-01016-7
30. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. EP Europace. 2021;euab065. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/europace/euab065
31. 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. British Journal of Clinical Pharmacology. 2010;70(5):703–12. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x
32. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2021;61(10). DOI: 10.18087/cardio.2021.10.n1767