

Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А.

Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

НЮАНСЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, ривароксабан, ухудшение функции почек.

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А. Нюансы антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2018;58(10):59–70.

РЕЗЮМЕ

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается с возрастом после 50 лет. Число пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) ежегодно увеличивается. Риск развития ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений, как и риск кровотечений, значительно выше у пациентов с ФП при наличии у них сопутствующей дисфункции почек. Результаты четырех рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировали преимущества новых прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) по сравнению с варфарином, однако эти РКИ имели серьезные ограничения, обусловленные включением относительно низкой доли пациентов с выраженной ХБП. Исследование ROCKET-AF отличалось от других РКИ (RE-LY, ARISTOTLE) более высокими рисками у пациентов с ФП, оцененными по шкалам CHADS₂ и HAS-BLED. Международное нормализованное отношение, находящееся вне терапевтического окна, ассоциировано с ухудшением функции почек у лиц с ФП, принимающих варфарин. У пациентов с клинически значимой дисфункцией почек необходимо уменьшение дозы ППОАК, так как все ППОАК в определенной мере выводятся почками. Пренебрежение рекомендациями в уменьшении дозы ППОАК у пациентов со сниженной функцией почек может привести к повышению риска кровотечений, и, наоборот, некорректное снижение дозы без четких показаний может снизить эффективность ППОАК в профилактике инсульта. В данной статье обсуждаются фармакологические характеристики ППОАК в зависимости от степени нарушения функции почек, важные нюансы при выборе антикоагулянтной терапии ППОАК у пациентов с сосуществующими ФП и ХБП.

Kobalava Z. D., Shavarov A. A.

RUDN University, Moscow Russia

NUANCES IN ANTICOAGULATION TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: atrial fibrillation; anticoagulants; rivaroxaban; deteriorating renal function.

For citation: Kobalava Z. D., Shavarov A. A. Nuances in Anticoagulation Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. Kardiologiya. 2018;58(10):59–70.

SUMMARY

Glomerular filtration rate (GFR) declines with normal aging beyond 50 years. The number of persons with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) is increasing annually. The risk of ischemic stroke or systemic thromboembolism as well as the risk of bleeding events in patients with AF and coexisting renal dysfunction is significantly higher than in those with normal kidney function. Four randomized controlled trials demonstrated advantages of novel direct oral anticoagulants (DOACs) over warfarin, but these studies had significant limitations, including relatively few patients with advanced CKD. ROCKET-AF differed from other trials (RE-LY, ARISTOTLE) by higher stroke and bleeding risk profile of included patients with AF as assessed by CHADS₂ and HAS-BLED scores. International normalized ratio beyond therapeutic window is associated with worsening renal function in warfarin-treated patients. Dose reduction of DOACs is needed in patients with clinically significant renal dysfunction because all of them are to some extent excreted by the kidneys. Failure to follow the recommendation to reduce the dose in patients with renal impairment increases the risk of bleeding, on the other hand incorrect dose reduction without clear indication may lower effectiveness of stroke prevention. In this review article we discuss pharmacological properties of DOACs depending on the degree of renal impairment, important nuances to be considered while choosing anticoagulant therapy with a DOAC in a patient with coexisting AF and CKD.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП) увеличивается с возрастом [1, 2]. У ¼ пациентов с ХБП имеется ФП [3], и сочетанность этих двух заболеваний неуклонно

растет, что частично объясняется старением населения и повышением выживаемости таких больных. ФП является ведущей причиной ишемических инсультов, вероятность которых определяется сочетанием факторов риска,

учитываемых в шкале CHA₂DS₂VASc [4]. ХБП повышает риск развития инсульта у пациентов без ФП [5, 6]. Так, согласно базе данных US Renal Data System (USRDS), у лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин и пациентов с терминальной стадией ХБП риск развития инсульта увеличен в 3,7 и 5,8 раза соответственно [5].

Для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) большинству пациентов с неклапанной ФП рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия [7]. Вместе с тем результаты некоторых исследований показали, что варфарин может увеличивать риск развития мозгового инсульта у пациентов, получающих диализную терапию [8–10]. Кроме того, у пациентов с ФП и ХБП терапия варфарином ассоциирована с повышенным риском кровотечений [11]. У некоторых пациентов вследствие чрезмерной гипокоагуляции, обусловленной приемом варфарина, ускорено прогрессирование ХБП и развиваются эпизоды острого повреждения почек (ОПП), получившие название варфаринассоциированной нефропатии (ВАН) [12, 13].

По сравнению с варфарином прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) продемонстрировали как минимум сопоставимую эффективность при меньшей частоте внутричерепных кровотечений в ключевых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [14–17]. Все ППОАК в определенной мере выводятся почками (80% для дабигатрана, 50% для эдоксана, 35% для ривароксана и 27% для апиксана), поэтому при клинически значимой дисфункции почек у пациентов с ФП рекомендовано применение этих антикоагулянтов в сниженных дозах [18]. Недооценка необходимости уменьшения дозы ППОАК у пациентов со сниженной СКФ может привести к увеличению риска кровотечений, тогда как некорректное уменьшение дозировки без показаний может повысить риск развития инсульта.

В данной статье мы уделили внимание влиянию ППОАК на функцию почек и некоторым нюансам при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в зависимости от уровня СКФ.

Эпидемиология ФП и ХБП

По данным Global Burden of Disease, ФП выявляется более чем у 32 млн пациентов, при этом ежегодно регистрируется около 5 млн новых случаев ФП [19]. Распространенность ФП, скорректированная по возрасту, увеличилась у мужчин до 26,7, а у женщин до 13,2 случаев на 100 000 человеко-лет. Более половины установленных случаев ФП приходится на экономически развитые страны [19, 20]. Распространенность ФП имеет четкую взаимосвязь с возрастом. В Роттердамском проспективном исследовании (n=6808, средний возраст

69 лет) распространенность ФП составила 5,5%, увеличиваясь с 0,7% в возрастной группе 55–59 лет до 17,8% у лиц старше 85 лет [21]. Общий коэффициент заболеваемости ФП был 9,9/1000 человеко-лет, а при разделении на возрастные группы составил 1,1/1000 для 55–59 лет, 20,7/1000 для 80–84 лет и 18,2/1000 для пациентов ≥85 лет. Пожизненный риск возникновения ФП в возрасте 55 лет равнялся 23,8% у мужчин и 22,2% у женщин.

Известно, что СКФ снижается пропорционально увеличению возраста [22]. Старение общей популяции населения, увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) и периферическими болезнями артерий сопровождаются и повышением частоты развития ХБП, однако данные о ее распространенности весьма вариабельны. По мнению экспертов, ХБП встречается чаще, чем СД, распространенность которого достигает 8,2% [23]. Статистика о пациентах, достигших терминальной стадии ХБП, более точная. По данным ежегодного отчета USRDS, распространенность терминальной стадии ХБП в 2015 г. составила 2 128 случаев на 1 млн населения, что выше на 2,8 и 58% по сравнению с 2014 г. и 2000 г. соответственно [3].

Результаты популяционных исследований свидетельствуют о повышении распространенности ФП пропорционально снижению функции почек [24–26]. В исследовании CRIC (n=3267, средний возраст 59 лет) ФП была выявлена в 18% случаев, а в подгруппе пациентов с СКФ <45 мл/мин аритмия встречалась чаще, чем в группе с СКФ ≥45 мл/мин (20,4% против 16,0%; p<0,001) [25]. В крупном исследовании Y. Iguchi и соавт. (n=41 417; средний возраст 72 года) распространенность ФП достоверно отличалась в зависимости от верхних, средних или нижних терцилей СКФ (0,9, 1,2 и 2,8% соответственно; p<0,001) [26].

В исследовании REGARDS (n=26 917) распространенность ФП составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% у пациентов с СКФ ≥60 мл/мин и альбуминурией (ХБП I–II стадии), 2,7% – у пациентов с ХБП III стадии, 4,2% – при ХБП IV–V стадии. По сравнению с лицами без ХБП скорректированное по возрасту, полу и расе отношение шансов (ОШ) развития ФП у больных с ХБП I–II стадии достигало 2,67 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,04 до 3,48), с ХБП III стадии – 1,68 (при 95% ДИ от 1,26 до 2,24), с ХБП IV–V стадии – 3,52 (при 95% ДИ от 1,73 до 7,15). Альбуминурия увеличивала ОШ развития ФП в подгруппах с ХБП I–II стадии и ХБП III стадии в 1,5 и 2,5 раза соответственно [24].

В исследовании ARIC (n=10 328) развитие ФП *de novo* в течение 10 лет отмечалось у 788 (7,6%) пациентов [27]. После коррекции по возрасту, систолическому артериальному давлению, индексу массы тела, СД по сравнению с лицами без дисфункции почек относи-

тельный риск (ОР) развития ФП при ХБП II, III и IV стадий составил 1,29 (при 95% ДИ от 1,05 до 1,58), 1,70 (при 95% ДИ от 1,31 до 2,20) и 3,41 (при 95% ДИ от 2,18 до 5,32) соответственно [21]. Кроме того, выявлялось ассоциированное повышение частоты ФП с увеличением уровня альбуминурии, составившее 5,8, 14,6 и 26,6 случая на 1000 человеко-лет при отношении альбумин/креатинин в моче <30, 30–299 и >300 соответственно ($p < 0,0001$).

Таким образом, распространенность и ФП, и ХБП увеличивается с возрастом, при этом частота развития ФП выше у больных с ХБП. Повышенный риск развития ФП ассоциирован со снижением СКФ и выраженностью альбуминурии.

Риск развития инсульта и прогноз у пациентов с ФП и ХБП

ФП в 2 раза увеличивает риск смерти независимо от наличия других ее предикторов и является одной из ведущих причин мозговых инсультов и длительной нетрудоспособности пациентов [28, 29]. Развитие ФП у пациентов с ХБП, получающих диализную терапию, увеличивает риск развития инсульта и системных ТЭО [30–32], хотя не все авторы находят такую взаимосвязь [33]. В то же время ХБП значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [34].

В исследовании ATRIA ($n=10\,908$, средний возраст 72 года) у пациентов с ФП протеинурия ассоциировалась с повышением риска ТЭО (относительный риск – ОР 1,54 при 95% ДИ от 1,29 до 1,85), а в сравнении с лицами с СКФ ≥ 60 мл/мин у пациентов с СКФ <45 мл/мин риск инсульта был выше на 39% (при 95% ДИ от 1,13 до 1,71) [35]. Y. Guo и соавт. продемонстрировали, что у лиц с ФП и СКФ <60 мл/мин последующее ухудшение фильтрационной функции почек (УФФП) ассоциировалось с увеличением риска тяжелых осложнений [36]. В группе с УФФП, определяемым как снижение СКФ ≥ 25 мл/мин, риск развития инсульта был выше более чем в 2 раза, чем в группе со стабильным функциональным состоянием почек в течение 6-месячного периода наблюдения [36].

Результаты исследования DOPPS выявили, что у пациентов с ФП, имевших терминальную стадию ХБП, отмечалось достоверное повышение риска развития инсульта или cerebrovasкулярных осложнений (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,01 до 1,62; $p=0,048$) [37]. E. Vazquez и соавт. в течение 4 лет наблюдали за пациентами с терминальной стадией ХБП на гемодиализе ($n=256$), у которых ФП исходно была у 31 больного, у 28 аритмия возникла в течение периода исследования. В целом ФП увеличивала риск развития инсульта в 9,8 раза, а риск смерти – в 1,7 раза

[29]. В другом продольном клиническом исследовании ($n=488$) ФП повышала смертность у пациентов, находящихся на длительном гемодиализе, на 21% [38].

Ряд авторов в своих работах показали, что СКФ может предопределять у пациентов после инсульта неблагоприятные клинические исходы, такие как усиление неврологического дефицита, плохое функциональное восстановление [39, 40].

По данным A. Go и соавт., по сравнению с СКФ >59 мл/мин у пациентов с СКФ 45–59 мл/мин в 1,2 раза выше скорректированный риск смерти и в 1,1 раза выше риск госпитализации, которые возрастают при СКФ <15 мл/мин до 5,9 и 3,1 раза соответственно [34]. В исследовании REPOS1 у пациентов с ФП более высокая СКФ ассоциировалась с более низким риском смерти как в стационаре (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,94 до 0,99; $p=0,011$), так и в течение 3 мес после выписки (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,94 до 1,00; $p=0,038$) [41].

Анализ базы данных USRSD показал, что у пациентов с терминальной стадией ХБП ежегодная смертность составляет 5% при наличии ФП и только 2% в ее отсутствие [5]. Трехлетняя смертность у пациентов с терминальной стадией ХБП, у которых имелась госпитализация по поводу ФП, также достоверно выше, чем в группе сравнения (53% против 45%) [42]. В одноцентровом продольном исследовании ($n=149$) показатель смертности за 4-летний период наблюдения у больных с терминальной стадией ХБП и ФП был намного хуже, чем у лиц без аритмии: 81% против 29% [43].

У большинства пациентов с ФП варфарин эффективно снижает риск развития ишемического инсульта и ТЭО. Мета-анализ трех рандомизированных РКИ SPAF выявил взаимосвязь между ХБП и ТЭО у пациентов с ФП, не получавших варфарин. Через 2 года наблюдения частота развития инсульта и ТЭО была выше у больных с ХБП, чем у пациентов без дисфункции почек (9,2% против 4,1%; $p=0,004$) [44].

В Датском регистре из 154 229 пациентов с неклапанной ФП (средний возраст 74 года) нетерминальная стадия была обнаружена у 11 128 (7,2%) больных, а у 1 728 (1,1%) – терминальная стадия ХБП, по поводу которой они получали гемодиализ, перитонеальный диализ или была выполнена трансплантация почек [45]. У пациентов с ФП и терминальной стадией ХБП с оценкой по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 балла варфарин достоверно снижал риск смерти от всех причин (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,72 до 0,99). У пациентов с нетерминальной стадией ХБП и оценкой по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 балла варфарин снижал относительный риск комбинированной конечной точки, включавшей фатальный инсульт и фатальное кровотечение, на 29% (при 95% ДИ от 0,57 до 0,88), риск смерти от сердечно-сосуди-

стых осложнений – на 20% (при 95% ДИ от 0,74 до 0,88), а риск смерти от всех причин – на 36% (при 95% ДИ от 0,60 до 0,69) [45].

Однако некоторые авторы на основании результатов своих работ сделали вывод, что варфарин может быть потенциально опасным у пациентов с терминальной стадией ХБП [46, 47]. В крупных наблюдательных исследованиях у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, применение варфарина увеличивало более чем в 2 раза риск развития ишемического инсульта по сравнению с лицами, не получавшими антагонист витамина К (АВК).

В последние годы активно обсуждается проблема ВАН, которая определяется как увеличение уровня креатинина $>26,5$ мкмоль/л, выявляющееся в пределах недели после повышения международного нормализованного отношения (МНО) >3 без очевидных признаков кровотечения [12]. Считается, что механизм развития ВАН обусловлен избыточной гипокоагуляцией (МНО 6–9), при которой у больных развивается патологическое истончение или утолщение базальной мембраны клубочков, что в обоих случаях может приводить к спонтанной массивной гематурии [48].

В исследовании S. Brodsky и соавт. [12], включавшем 4006 пациентов, которые принимали варфарин, ВАН была диагностирована у 33% пациентов с ХБП и у 16,5% больных без ХБП. Факторами риска развития ВАН являлись возраст, предшествующая ХБП, артериальная гипертензия, СД, диабетическая нефропатия и хроническая сердечная недостаточность. Больные с ВАН чаще принимали ацетилсалициловую кислоту (35% против 28%; $p=0,001$). Пятилетняя выживаемость была достоверно ниже у пациентов с ВАН, чем у лиц без данного осложнения (58% против 73%; $p<0,001$). Наивысший риск смерти наблюдался в течение первых недель после повышения МНО >3 (ОР в 1-ю неделю 3,65 при 95% ДИ от 2,81 до 4,75), после чего риск прогрессивно снижался, утрачивая статистическую значимость через 6 мес [12].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что терапия варфарином способствует кальцификации артерий посредством инактивации матриксного протеина Gla, что потенциально увеличивает риск развития некардиоэмболических инсультов [49].

Таким образом, у пациентов с ФП риск развития инсульта и ТЭО увеличивается не только при терминальной стадии ХБП, но и при умеренной дисфункции почек. Кроме того, даже УФФП у пациентов с ФП и сниженной СКФ ассоциируется с увеличением частоты развития инсультов. ВАН является нередким осложнением, обусловленным избыточной гипокоагуляцией на фоне приема АВК, особенно у лиц с сопутствующей ХБП. Присоединяясь друг к другу, и ФП, и ХБП увеличивают смертность пациентов.

Риск кровотечений и прогноз у пациентов с ФП и ХБП

Результаты Роттердамского исследования [50] и исследования CIRCS [51] продемонстрировали, что снижение СКФ <60 мл/мин связано с повышением риска развития геморрагического инсульта у мужчин немногим более чем в 4 раза, а у женщин – более чем в 7 раз. По данным Н. Wasse и соавт., частота кровотечений у больных с терминальной стадией ХБП составляет 23 случая на 1000 пациентов в год [52].

В исследовании с применением визуализирующих методик ($n=770$, средний возраст 71 год) было установлено, что при остром ишемическом инсульте геморрагическая трансформация происходит чаще у пациентов с ФП, чем без аритмии (51,9% против 16,7%; $p=0,001$) [41]. При этом частота геморрагической трансформации возрастала пропорционально выраженности дисфункции почек: 12% при СКФ ≥ 60 мл/мин, 21% при СКФ 30–59 мл/мин и 25% при СКФ <30 мл/мин ($p=0,002$). В работе В. Ovbiagele и соавт. у пациентов с острым ишемическим инсультом ($n=197$, средний возраст 59 лет) ХБП ассоциировалась с повышенным риском развития микрокровоизлияний в головной мозг по данным магнитно-резонансной томографии (ОР 2,7 при 95% ДИ от 1,10 до 6,59) [53].

Тяжесть и частота рецидивов желудочно-кишечных кровотечений также связаны со снижением функции почек [54, 55]. В исследовании Р. Sood и соавт. из 398 213 госпитализированных пациентов ХБП диагностировалась у 50 968, из которых в 29% случаев ХБП расценивалась как терминальная [55]. По сравнению с пациентами без кровотечений больные с желудочно-кишечными кровотечениями чаще имели ФП или трепетание предсердий (10% против 16%), артериальную гипертензию (44% против 55%), СД (21% против 25%), тромбоцитопатию (2,3% против 4,8%) и дефекты коагуляции (1% против 4,8%; $p<0,001$ для всех случаев). Ассоциированный риск развития нетерминальной и терминальной стадии ХБП с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составил 1,47 (при 95% ДИ от 1,21 до 1,78) и 3,02 (при 95% ДИ от 2,23 до 4,10) соответственно [55].

Е. Vazquez и соавт. одними из первых установили связь между терапией варфарином и кровотечениями у пациентов с терминальной стадией ХБП ($n=29$) [38]. Они показали, что ежегодная частота кровотечений у пациентов, не принимающих пероральные антикоагулянты, составила 11%, у пациентов, получающих дезагреганты, – 16%, а у больных, получающих АВК, – 26%. Большие кровотечения, главным образом желудочно-кишечные, были зафиксированы у 10 из 13 пациентов, получавших варфарин, однако ни одно из них не было фатальным. Авторы

работы отмечают, что МНО у этих пациентов превышало рамки терапевтического диапазона.

N. Limdi и соавт. показали, что время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона 2–3 было наименьшим у пациентов с тяжелой ХБП ($n=578$), что увеличивало риск гипокоагуляции ($\text{МНО} > 4$; $p=0,052$) [56]. Доли пациентов с целевым значением МНО при СКФ ≥ 60 ; СКФ 30–50 и СКФ < 30 мл/мин были 49,7, 45,7 и 45,6% соответственно ($p=0,049$). Пациенты с тяжелой ХБП имели в 2,4 раза (при 95% ДИ от 1,1 до 5,3) выше риск больших кровотечений, чем лица с ХБП умеренной и легкой стадий.

Таким образом, прогрессия ХБП до терминальной стадии неизбежно сопровождается повышением риска кровотечений, геморрагического инсульта, геморрагической трансформации ишемического инсульта и смерти у пациентов с ФП. У пациентов с ХБП терапия варфарином, направленная на уменьшение риска развития инсульта, одновременно увеличивает риск кровотечений, основным источником которых является желудочно-кишечный тракт.

Фармакокинетика ППОАК в зависимости от функционального состояния почек

В исследовании II фазы D. Kubitz и соавт. оценивалось влияние функции почек на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность прямого ингибитора Ха фактора ривароксабана в однократной дозе 10 мг/сут*. В соответствии с клиренсом креатинина (КлКр) 32 пациента были разделены на 4 равных и сопоставимых по полу и возрасту (в среднем 52 года) группы: контрольная (КлКр > 80 мл/мин), с легким (50–79 мл/мин), умеренным (30–49 мл/мин) и выраженным снижением (< 30 мл/мин) КлКр [57]. Снижение КлКр у пациентов с дисфункцией почек было связано со снижением почечного клиренса ривароксабана ($r=0,83$; $p<0,001$). Экскреция ривароксабана в неизменном виде с мочой составила 29% дозы в группе контроля, а в группах со сниженным КлКр – 20, 13 и 10% соответственно. Снижение почечного клиренса характеризовалось повышением концентрации ривароксабана в плазме крови, что сопровождалось по сравнению с группой контроля увеличением площади под кривой концентрация – время (AUC) в группах с легкой, умеренной и тяжелой дисфункцией почек на 44, 52 и 64% соответственно. При этом дисфункция почек в меньшей степени влияла на максимальную плазменную концентрацию ($C_{\max}$) ривароксабана, увеличивая ее только до 28% по сравнению с группой контроля. Период полувыведения ($T_{1/2}$) ривароксабана слегка удлинялся у больных с умеренной и выраженной ХБП по сравнению с лицами контрольной группы

(9,5 и 9,0 ч против 8,3 ч соответственно). Не было зафиксировано ни одного кровотечения.

Таким образом, повышение концентрации ривароксабана в плазме происходило скорее вследствие снижения его клиренса, а не повышения абсорбции, что подтверждается меньшим приростом $C_{\max}$ препарата. Существенно и то, что $T_{1/2}$ ривароксабана незначительно увеличивается у больных при ухудшении функции почек.

Апиксабан имеет схожие с ривароксабаном фармакокинетические свойства [58], тогда как AUC на фоне приема дабигатрана – прямого ингибитора тромбина – увеличивается при легкой, умеренной и выраженной ХБП на 50, 220 и 530% соответственно, а его средний $T_{1/2}$ удлинится с 13,8 ч у здоровых лиц до 16,6, 18,7 и 27,5 ч пропорционально степени снижения функции почек [59]. Таким образом, у ингибиторов Ха фактора в отличие от дабигатрана менее выражено увеличение концентрации препарата в крови при ухудшении функции почек.

В работе W. Mueck и соавт. [60] анализировались данные по фармакокинетике, фармакодинамике и безопасности ривароксабана, назначавшегося в разных дозовых режимах больным по поводу острого венозного тромбоза, включенным в два РКИ – ODIXa-DVT и EINSTEIN DVT. Среди них была выделена группа пациентов ($n=1000$, средний возраст 71 год, средний КлКр 59 мл/мин) с сопутствующим диагнозом ФП. Так как пациенты с ФП в среднем были на 10 лет старше, а КлКр у них был на 29 мл/мин ниже, чем у лиц с венозными тромбозами без данной аритмии, для прогнозирования концентрации ривароксабана использовалось моделирование с модификацией демографических параметров, которые привели в соответствие с характеристиками типичной популяции пациентов с ФП. Умеренная дисфункция почек (КлКр 30–49 мл/мин) и в меньшей степени возраст (≥ 75 лет) были связаны с небольшим повышением концентрации ривароксабана вследствие снижения почечного клиренса и удлинения $T_{1/2}$ препарата. Было продемонстрировано, что однократный прием ривароксабана в дозе 15 мг/сут у пациентов с ФП и КлКр 30–49 мл/мин позволяет достичь таких же AUC и $C_{\max}$, которые наблюдаются при использовании препарата в дозе 20 мг/сут у больных с нормальной функцией почек. При этом коррекции дозы ривароксабана в зависимости от возраста пациента не требуется.

Результаты исследования ROCKET-AF

В РКИ ROCKET-AF продемонстрировано, что ривароксабан в фиксированной дозе 20 мг/сут (или 15 мг/сут при КлКр 30–49 мл/мин) у пациентов с ФП был не менее эффективен для профилактики инсульта и ТЭО, чем тера-

* – Эффективность дозы 10 мг оценивали у 32 пациентов с нормальной или сниженной функцией почек вне показаний к антикоагулянтной терапии.

пия варфарином с достижением целевого уровня МНО, при сопоставимой частоте больших и клинически значимых небольших кровотечений [16]. По сравнению с варфарином на фоне приема ривароксабана был достоверно ниже риск внутримозговых (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,43 до 0,93; $p=0,02$) и фатальных (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79; $p=0,003$) кровотечений. Большие кровотечения желудочно-кишечной локализации отмечались чаще в группе ривароксабана, чем варфарина (2,0 против 1,24/100 пациенто-лет, $p<0,0001$) [61]. Однако в проспективном наблюдательном исследовании XANTUS (11 121 пациент с ФП из 47 стран, средний возраст 71 год, средний индекс CHADS₂ = 2) частота больших желудочно-кишечных кровотечений была значительно ниже, чем в РКИ ROCKET-AF, и составила 0,7 на 100 пациенто-лет [62].

В работе К. Фох и соавт. среди пациентов, включенных в РКИ ROCKET-AF, была выделена группа с КЛКр 30–49 мл/мин ($n=2950$; 21%; средний возраст 79 лет), в которой назначался ривароксабан [63]. По сравнению с пациентами с ФП и КЛКр ≥ 50 мл/мин (средний возраст 73 года) больные с КЛКр 30–49 мл/мин были старше и отличались более высокой частотой всех исходов в конце периода наблюдения вне зависимости от выбора антикоагулянта. Достоверных различий по частоте наступления первичной конечной точки (ишемический инсульт или ТЭО) при сравнении эффективности ривароксабана и варфарина в группе с КЛКр 30–49 мл/мин (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,57 до 1,23) и в группе КЛКр ≥ 50 мл/мин (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,63 до 0,98) не получено. Кроме того, была сопоставима частота комбинированной точки безопасности (большие и небольшие клинически значимые кровотечения) при терапии ривароксабаном или варфарином между группами с КЛКр 30–49 (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,84 до 1,14) и КЛКр ≥ 50 мл/мин (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,96 до 1,13). Тем не менее у больных с умеренной ХБП в подгруппе ривароксабана в дозе 15 мг/сут относительный риск фатальных кровотечений был достоверно ниже на 61%, чем в подгруппе варфарина (при 95% ДИ от 0,15 до 0,99), как и в группе пациентов

с КЛКр ≥ 50 мл/мин, в которой на терапии ривароксабаном в дозе 20 мг/сут риск фатальных кровотечений был на 45% меньше в сравнении с варфарином (при 95% ДИ от 0,32 до 0,93).

Особенности дизайна исследований и изучения сниженных доз новых антикоагулянтов у пациентов с ФП

Дизайн РКИ ROCKET-AF был разработан с целью наиболее полного отражения реалий повседневной клинической практики, в которой у пациентов с ФП часто встречаются сочетанные заболевания [16]. В исследовании ривароксабана ROCKET-AF было включено наибольшее число пожилых пациентов с сочетанной патологией и высоким риском развития инсульта и кровотечений по сравнению с исследованиями других ППОАК [14, 15, 17] (табл. 1).

Несмотря на сопоставимые в РКИ ROCKET-AF и RE-LY пропорции пациентов с умеренной ХБП при ФП, доля лиц с дисфункцией почек, получавших сниженные дозы изучаемого ППОАК, была в 2 раза выше в группе ривароксабана, чем дабигатрана, а в исследовании ARISTOTLE процент таких больных, принимавших апиксабан, был мизерным. Помимо прочего, исследования RE-LY и ARISTOTLE были сфокусированы на пациентах с ФП умеренного и низкого риска развития инсульта и ТЭО со средней оценкой по шкале CHADS₂ < 3 балла, в то время как больные в РКИ ROCKET-AF относились к категории высокого риска со средней оценкой по шкале CHADS₂ 3,7 балла. Подобное можно отнести и к риску кровотечений, который был высоким у $\frac{2}{3}$ пациентов в РКИ ROCKET-AF, тогда как в исследовании ARISTOTLE доля таких больных составила $\frac{1}{4}$, а в RE-LY и того меньше. Поэтому прямое сравнение результатов этих РКИ некорректно, так как в исследованиях различались популяции пациентов с ФП.

Принимая во внимание данные отечественного амбулаторно-поликлинического РЕгистра КардиоВаскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА), в котором из 530 пациентов с ФП у 249 (47%) диагностировалась хрониче-

Таблица 1. Особенности дизайна крупных рандомизированных исследований

Характеристика пациентов	ROCKET-AF (n=14 264)	RE-LY (n=18 113)	ARISTOTLE (n=18 201)
С индексом CHADS ₂ ≥ 3	91%	45%	45%
С индексом CHADS ₂ = 2	9%	36%	38%
С индексом HAS-BLED ≥ 3	63%	10%	23%
С умеренным нарушением функции почек	20,7%	20%	15%
Лица, у которых изучалась сниженная доза	n=1 474, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки	n=6 015, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки	n=428, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки
С дисфункцией почек, получавшие сниженную дозу ППОАК	n=1474 (20,7%)	n=1196 (9,9%)	n=149 (1,6%)

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

ская патология почек [64], назначение сниженных доз ППОАК может являться особенно актуальным среди российской популяции больных с ФП. Следует отметить, что доля пациентов с низким риском развития инсульта и ТЭО в исследовании РЕКВАЗА составила лишь 0,4%, что сближает этот показатель с таковым в РКИ ROCKET-AF.

Ухудшение фильтрационной функции почек у пациентов с ФП

С увеличением возраста функция почек снижается [22]. Несмотря на все большее применение ППОАК при ФП в клинической практике, остается неясным, отличаются ли исходы у больных с ухудшающейся со временем функцией почек, принимающих прямые ингибиторы Ха фактора или тромбина, по сравнению с варфарином.

С. Fordyce и соавт. выполнили ретроспективный анализ результатов РКИ ROCKET-AF, включавший данные 12 612 пациентов с ФП (средний возраст 73 года), у которых после рандомизации на фоне лечения ривароксабаном или варфарином определялся хотя бы однократно уровень креатинина в крови [65]. Ухудшение фильтрационной функции почек, критерием которого являлось снижение КЛКр $>20\%$ в любой точке периода наблюдения, отмечалось у 3320 (26%) больных. Несмотря на то что доли пациентов с УФФП в группах ривароксабана и варфарина были сопоставимы (26% против 27%), медиана снижения КЛКр была достоверно ниже у лиц, получавших ривароксабан, а не варфарин (-3 [-11 ; 4] против -4 [-12 ; 3] мл/мин; $p<0,001$).

При сопоставимой частоте развития инсультов и ТЭО, инфаркта миокарда и кровотечений у пациентов с УФФП были в 1,5 раза выше, чем у лиц со стабильной ФФП, относительный риск сердечно-сосудистой смерти (при 95% ДИ от 1,05 до 2,06; $p=0,026$) и риск смерти от всех причин (при 95% ДИ от 1,12 до 1,98; $p=0,007$). Чем выше был процент снижения КЛКр от визита скрининга, тем больше был риск развития инсульта или ТЭО у пациентов, получавших варфарин, и, напротив, у больных, получавших ривароксабан, частота развития этих осложнений была без значимых колебаний, несмотря на выраженность снижения КЛКр.

По сравнению с варфарином ривароксабан снижал относительный риск развития инсульта и ТЭО на 50% (при 95% ДИ от 0,27 до 0,93) в подгруппе с УФФП, тогда как в подгруппе со стабильной фильтрационной функцией почек (СФФП) ривароксабан не имел преимуществ перед варфарином. Не было достоверных различий по частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений между пациентами, рандомизированными к приему ривароксабана и варфарина, как в подгруппе с УФФП, так и в подгруппе со СФФП. Однако в подгруппе

с УФФП относительный риск снижения уровня гемоглобина ≥ 20 г/л был на 98% выше на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с варфарином (95% ДИ 1,1–3,55), а в подгруппе со СФФП различий между сравниваемыми антикоагулянтами в этом показателе не было. Кроме того, среди лиц, принимавших ривароксабан, в подгруппе с УФФП частота желудочно-кишечных кровотечений была выше, чем в подгруппе со СФФП (3,21 против 1,28 случая на 100 пациенто-лет при сравнении ривароксабана с варфарином; $p=0,02$).

Z. Hijazi и соавт. [66] в ретроспективном исследовании RE-LY ($n=17951$), оценивавшем частоту клинических исходов у пациентов с ФП, принимавших дабигатран или варфарин, также отметили более высокую частоту развития инсультов, ТЭО, кровотечений и летальных исходов по мере ухудшения ФФП. При этом эффективность терапии дабигатраном как в дозе 150 мг, так и в дозе 110 мг 2 раза в сутки не зависела от уровня КЛКр [66]. M. Böhm и соавт. [67] в ретроспективном исследовании RE-LY показали, что снижение КЛКр в течение 30-месячного периода наблюдения было более значимым на фоне терапии варфарином ($-3,7\pm 0,2$ мл/мин), чем дабигатраном в дозе 110 мг ($-2,6\pm 0,2$ мл/мин; $p=0,0009$) и в дозе 150 мг ($-2,5\pm 0,2$ мл/мин; $p=0,0002$). Однако в этих подгрупповых анализах эффективность и безопасность дабигатрана не оценивались при снижении КЛКр.

В ретроспективном исследовании ARISTOTLE ($n=16869$) УФФП наблюдалось в 14% случаев и было ассоциировано с более старшим возрастом, более высокой частотой сочетания сердечно-сосудистой коморбидности и предшествующей терапии варфарином [68]. По сравнению с лицами, имевшими СФФП, у пациентов с УФФП были выше риск развития инсульта и ТЭО на 53% (при 95% ДИ от 1,17 до 2,01; $p=0,003$), риск больших кровотечений – на 56% (при 95% ДИ от 1,27 до 1,93; $p<0,001$), риск смерти от всех причин – на 131% (при 95% ДИ от 1,98 до 2,68; $p<0,001$). В подгруппе с УФФП отсутствовал статистически значимый эффект взаимодействия между терапией апиксабаном и риском инсульта и ТЭО.

Таким образом, достоверное снижение риска развития инсульта и ТЭО у пациентов с ФП при УФФП по сравнению с варфарином продемонстрировано только при терапии ривароксабаном.

Х. Yao и соавт. провели сравнительный анализ неблагоприятного влияния апиксабана, ривароксабана, дабигатрана и варфарина на функцию почек у пациентов с неклапанной ФП ($n=9769$, средний возраст 73 года), включенных методом псевдорандомизации в когортное исследование с использованием медицинской базы данных Labs (Cambridge, Massachusetts) Data Warehouse в период с октября 2010 по апрель 2016 г. [69].

Неблагоприятными воздействиями на функцию почек считались:

- 1) УФФП, которое определялось как уменьшение СКФ >30%;
- 2) удвоение уровня креатинина;
- 3) ОПП;
- 4) терминальная стадия ХБП, определяемая как СКФ <15 мл/мин, трансплантация почек или программный гемодиализ.

Кумулятивный риск в конце второго года наблюдения составил 24% для УФФП, 4% для удвоения уровня креатинина, 15% для ОПП и почти 2% для терминальной стадии ХБП. После объединения данных по трем ППОАК было выявлено, что по сравнению с варфарином их назначение ассоциировалось с уменьшением относительного риска УФФП на 23% (при 95% ДИ от 0,66 до 0,89; $p<0,001$), риска удвоения креатинина – на 38% (при 95% ДИ от 0,40 до 0,95; $p=0,03$), риска развития ОПП – на 32% (при 95% ДИ от 0,58 до 0,81; $p<0,001$). При сопоставлении каждого ППОАК с варфарином оказалось, что назначение ривароксбана было связано со снижением риска УФФП (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,62 до 0,87; $p<0,001$), риска удвоения уровня креатинина (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,28 до 0,75; $p<0,01$) и риска ОПП (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,57 до 0,84; $p<0,001$). Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска УФФП (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,56 до 0,93; $p=0,01$) и риска ОПП (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,40 до 0,77; $p<0,001$). Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек при применении апиксбана не было установлено (см. рисунок 1). Пациенты, достигшие на фоне терапии

варфарином среднее МНО >3, отличались более высокой частотой неблагоприятных воздействий на функцию почек, за исключением терминальной стадии ХБП. Но даже по сравнению с пациентами, у которых на фоне приема варфарина МНО было в пределах 2–3 и МНО <2, ППОАК сохраняли свою связь с более низким риском неблагоприятных влияний на функцию почек.

Таким образом, терапия ривароксбаном обладала преимуществом перед лечением варфарином в отношении нежелательных влияний на почки по трем позициям: снижение риска УФФП, ОПП и удвоения уровня креатинина.

ППОАК в сниженных дозах в клинической практике

Е. Nguyen и соавт., используя данные базы IMS LifeLink (сентябрь 2014 г. – сентябрь 2015 г.) о 3 625 105 рецептурных предписаниях американских кардиологов, установили, что в сниженных дозах апиксбан (2,5 мг 2 раза в сутки) применялся в 20,8%, а ривароксбан (15 мг 1 раз в сутки) – в 21,7% случаев. По сравнению с результатами регистрационных РКИ этих препаратов оказалось, что в клинической практике апиксбан в сниженной дозе назначался в 4,4 раза чаще, тогда как назначение ривароксбана в сниженной дозе было выше лишь на 3% [70]. Дабигатран в дозе 110 мг в РКИ RE-LY использовался у 49,7% пациентов с ФП, а в клинической практике – у 53,7% [71].

Почти полное соответствие долей применения сниженных доз ривароксбана в РКИ ROCKET-AF и в клинической практике свидетельствует о том, что критерии снижения дозировок ривароксбана более унифицированы, чем дозировок апиксбана. Так, показания к снижению дозы апиксбана требуют наличия 2 из 3 критериев (возраст ≥ 80 лет, креатинин ≥ 133 мкмоль/л, масса тела ≤ 60 кг), тогда как для снижения дозы ривароксбана необходим один простой критерий – КЛКр ≤ 50 мл/мин. В то же время, такие различия между апиксбаном и ривароксбаном могут быть обусловлены тем, что выборка пациентов с ФП в РКИ ROCKET-AF более представительна в отношении больных, которые чаще встречаются в повседневной практике. Показания к снижению дозы дабигатрана при умеренной дисфункции также более комплексны, чем для ривароксбана, и распространяются на больных ≥ 80 лет; лиц в возрасте 75–80 лет, имеющих высокий риск кровотечений (HAS-BLED ≥ 3 баллов); лиц, исходно получающих верапамила [72].

Более сложные подходы коррекции дозы могут приводить к назначению неоптимальных дозировок пероральных антикоагулянтов. Х. Yao и соавт. в когортном исследовании с использованием информационного ресурса крупнейшей административной базы данных США анализировали неизменность назначения доз ППОАК

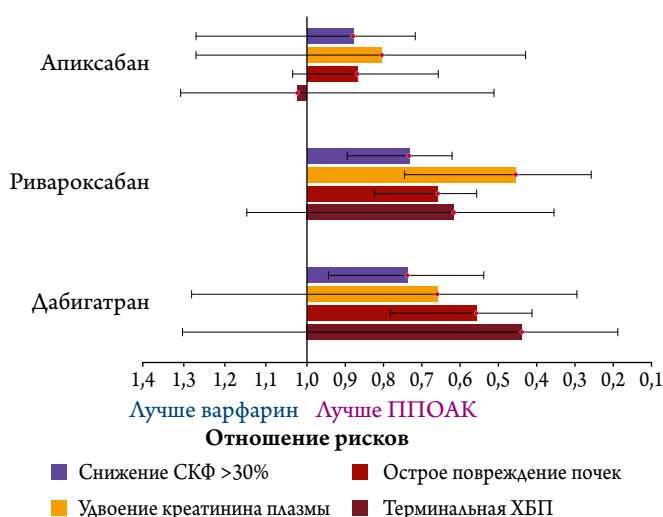


Рис. 1. Профиль безопасности в отношении функции почек ППОАК по сравнению с варфарином.

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек.

в зависимости от показаний к их снижению, обусловленных функциональным состоянием почек, у 14 865 пациентов с ФП, которым проводилась терапия ривароксабаном, дабигатраном или апиксabanом [73]. Несмотря на наличие выраженной дисфункции почек, служившей показанием к снижению дозы у 1473 пациентов (медиана возраста 78 лет, СКФ 39 мл/мин), в 43% случаев имела потенциальная передозировка ППОАК, которая была связана с более высоким риском больших кровотечений (ОР 2,19 при 95% ДИ от 1,07 до 4,46; $p=0,03$) в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития инсультов в объединенной группе трех ППОАК.

Из 13 392 пациентов (медиана возраста 70 лет, СКФ 73 мл/мин), не имевших показаний к снижению дозы, у 13% проводилось лечение необоснованно низкими дозами ППОАК, что ассоциировалось с повышенным примерно в 5 раз риском развития инсульта (ОР 4,87 при 95% ДИ от 1,30 до 18,26; $p=0,02$) при сопоставимом риске больших кровотечений у лиц, получавших апиксaban. У пациентов, принимавших ривароксaban или дабигатран, не выявлено достоверных ассоциаций с повышенным риском развития инсульта и больших кровотечений. Если в целом охарактеризовать общую группу пациентов, получавших неадекватно сниженные дозы ППОАК, то они были старше (в 36% случаев возраст ≥ 80 лет) и имели более высокий риск развития как инсульта и ТЭО, так и кровотечений.

P. Nielsen и соавт. анализировали данные Датского национального регистра, в который в период с августа 2011 г. по февраль 2016 г. были включены методом псевдорандомизации 55 644 пациента с ФП (средний возраст 74 года) с целью оценки эффективности и безопасности сниженных доз апиксабана ($n=4\,400$), дабигатрана ($n=8\,875$) и ривароксабана ($n=3\,476$) по сравнению с варфарином ($n=38\,893$) [74]. По истечении годового периода наблюдения терапия апиксabanом была также ассоциирована с большей частотой развития инсульта и ТЭО (4,8%), в то время как частота этих осложнений на фоне лечения дабигатраном, ривароксabanом и варфарином была ниже (3,3, 3,5 и 3,7% соответственно). По сравнению с варфарином риск кровотечений при использовании апиксабана был 0,96 (при 95% ДИ от 0,73 до 1,27), дабигатрана – 0,80 (при 95% ДИ от 0,70 до 0,92), ривароксабана – 1,06 (при 95% ДИ от 0,87 до 1,29).

Полученные данные ставят вопрос, является ли эффект необоснованного назначения в сниженной дозировке уникальным для апиксабана? Это полностью нельзя опровергнуть, потому что, во-первых, сниженная доза апиксабана составляет половину стандартной дозы (2,5 мг против 5 мг), тогда как уменьшенная доза ривароксабана составляет 75% стандартной дозы (15 мг против 20 мг). Во-вторых, сниженная доза дабигатрана, одо-

бренная Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), составляет 75 мг, а не 110 мг, как отражено в Европейских рекомендациях [72], и поэтому врачи могут с осторожностью использовать эту непроверенную дозу 75 мг. В-третьих, использование сниженной дозы было более распространено у пациентов, получавших апиксaban, а не дабигатран (16,5% против 8,9%), что могло повлиять на выявленные различия.

Таким образом, сочетание ФП и ХБП формирует особую категорию пациентов из группы повышенного риска развития инсульта и ТЭО, кровотечений и летального исхода. В практическом аспекте профилактический эффект пероральных антикоагулянтов в отношении снижения риска развития инсульта и ТЭО превалирует над опасностью кровотечения.

У пациентов с дисфункцией почек может увеличиваться риск больших кровотечений из-за снижения клиренса и повышения экспозиции антикоагулянтов, применяемых даже в стандартных дозах. Прямой ингибитор тромбина дабигатран выводится преимущественно почками, поэтому умеренное снижение КЛКр <50 мл/мин приводит к более чем трехкратному увеличению его концентрации в плазме. Ривароксaban в меньшей степени подвержен изменению фармакокинетических свойств при снижении СКФ, поэтому его намного проще использовать у пациентов с ХБП, поскольку ухудшение функции почек на фоне лечения с меньшей вероятностью повлечет нежелательное увеличение концентрации препарата.

Ривароксaban в дозе 15 мг/сут у пациентов с дисфункцией почек имеет схожую фармакокинетику, как и у больных с сохраненной функцией почек, получающих этот препарат в дозе 20 мг/сут. В РКИ ROCKET-AF терапия с применением сниженной однократной дозы ривароксабана 15 мг/сут по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и умеренной ХБП продемонстрировала благоприятные клинические исходы и сопоставимые эффективность и безопасность, выявленные у пациентов с сохраненной функцией почек на фоне лечения ривароксabanом в дозе 20 мг/сут.

При выборе пероральных антикоагулянтов следует учитывать потенциальное влияние препарата на функцию почек. Несмотря на текущие рекомендации, в настоящее время варфарин используется более чем у 50% пациентов с ФП [73]. Чем выше стадия ХБП, тем меньше время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, что может увеличивать риск развития как инсульта и ТЭО при низком МНО, так и ВАН и геморрагических осложнений при чрезмерной гипокоагуляции.

Представленные в обзоре данные позволяют пересмотреть преимущества и риски, связанные с применением ППОАК, по сравнению с варфарином в контексте уху-

шения функционального состояния почек. Ключевой позицией в этом отношении является то, что УФФП и ОПП у пациентов с ФП развиваются, во-первых, вне зависимости от наличия сопутствующей ХБП, а, во-вторых, намного чаще, чем инсульты и большие кровотечения. По сравнению со стабильной функцией почек пациенты с УФФП характеризуются более высокой частотой развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений и смерти. Терапия варфарином связана с более значимым снижением во времени КЛкр при сопоставлении с ривароксбаном и дабигатраном, однако только ривароксбан достоверно снижает риск развития инсульта и ТЭО у пациентов с максимальным УФФП по сравнению с варфарином без повышения частоты наступления комбинированной конечной точки безопасности, включавшей большие и небольшие клинически значимые кровотечения.

Поддержание адекватной функции почек является особенно важной задачей у пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, что подчеркивает необходимость строгого контроля функционального состояния почек и комплексных мероприятий для профилактики и лечения прогрессирующей ХБП. В случае обнаружения клинически значимой дисфункции почек может потребоваться коррекция антикоагулянтной терапии в виде снижения дозы или перехода на другой пероральный антикоагулянт.

Использование стандартных доз у пациентов с ФП и тяжелой/умеренной дисфункцией почек удваивает риск больших кровотечений, не снижая риск развития инсульта. По оценкам разных авторов, доля таких пациентов весьма высока: 36% [75], 43% [69], 56% [76].

В клинической практике отмечается непропорционально высокая частота использования низкой дозы аликсабана 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с частотой его назначения в РКИ. Необоснованное снижение дозы аликсабана у пациентов с ФП при удовлетворительной функции почек значительно снижает его эффективность в профилактике инсульта без улучшения профиля безопасности.

В РКИ ROCKET-AF пациенты с ФП, получавшие ривароксбан, отличались более неблагоприятным профилем риска развития как инсульта, так и кровотечений по сравнению с исследованиями RE-LY и ARISTOTLE, поэтому прямое сравнение результатов этих исследований не вполне правомерно. В исследованиях, выполненных в клинической практике, риск кровотечений оказывался сопоставимым между тремя ППОАК, а в некоторых из них частота желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема ривароксбана была ниже, чем дабигатрана [77]. Желудочно-кишечный тракт служит самым частым источником больших кровотечений, однако риск фатального исхода при этом является низким. И напротив, внутричерепные кровотечения развиваются редко, однако риск смерти при них значительно выше, чем при желудочно-кишечных кровотечениях [78].

Закключение

Ривароксбан является наиболее изученным прямым пероральным антикоагулянтом в сниженной дозе у пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренной дисфункцией почек, а у лиц с ухудшением функции почек на фоне антикоагулянтной терапии ривароксбан может рассматриваться в качестве препарата выбора.

Information about the author:

RUDN University, Moscow, Russia

Shavarov Andrey A. – MD, PhD.

E-mail: shavarov@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Banerjee A., Marin F., Lip G. Y. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke* 2011;42:3316–3322.
2. Marinigh R., Lane D.A., Lip G.Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1339–1348.
3. Saran R., Robinson B., Abbott K.C. et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2018;71 (3) (suppl 1):Svii, S1–S672.
4. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E. P. et al. Diagnostics and management of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russ J Cardiol* 2013;4 (suppl. 3):1–100. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013;4 (прил. 3):1–100).
5. USRDS 2006 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: U.S. Renal Data System, 2006.
6. Lee M., Saver J. L., Chang K. H. et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341: c4249.
7. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;00:1–64.
8. Wizemann V., Tong L., Satayathum S. et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77 (12):1098–106.
9. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–2233.

10. Yang F., Chou D., Schweitzer P., Hanon S. Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? *Europace* 2010;12:1666–1672.
11. Atar I., Konas D., Acikel S. et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol* 2006;106:47–51.
12. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H. et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
13. Brodsky S.V., Collins M., Park E. et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:142–146.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
15. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
16. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
17. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
18. 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.
19. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
20. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:2746–2751.
21. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27980:949–953.
22. Davies D.F., Shock N.W. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496–507.
23. IDF. *IDF Diabetes Atlas*. 6th ed 2013. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html> (10 July 2018).
24. Baber U., Howard V.J., Halperin J.L. et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:26–32.
25. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107.
26. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008;102 (8):1056–1059.
27. 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.
28. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
29. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
30. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
31. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Garcia F. et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int* 2009;76:324–330.
32. Schaeffner E.S., Ebert N., Delanaye P. et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157:471–481.
33. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473–2483.
34. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
35. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N. et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.
36. Guo Y., Wang H., Zhao X. et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;168:4678–4684.
37. Pontorieri G., Santoro D., Messina A. et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): results of the Italian cohort. *G Ital Nefrol* 2005;22 (5):494–502.
38. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Cortes M.J. et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol* 2003;87:135–139.
39. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J. et al.; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012;78:1909–1915.
40. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y. et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2009;40:1296–1303.
41. Corrao S., Argano C., Nobili A. et al., REPOSI Investigators. Brain and kidney, victims of atrial microembolism in elderly hospitalized patients? Data from the REPOSI study. *Eur J Intern Med* 2015;26:243–249.
42. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Taylor A.J., Agodoa L.Y. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol* 2003;4:1–10.
43. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Lozano C. et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol* 2003;92:868–871.
44. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146 (12):857–867.
45. Bonde A.N., Lip G.Y., 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. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635.
47. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–2233.
48. Spetie D.N., Nadasdy T., Nadasdy G. et al. Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006;47:419–427.
49. Koos R., Krueger T., Westenfeld R. et al. Relation of circulating matrix Gla-protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost* 2009;101:706–713.
50. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2007;38:3127–3132.
51. Shimizu Y., Maeda K., Imano H. et al. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke* 2011;42:2531–2537.
52. Wasse H., Gillen D.L., Ball A.M. et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients. *Kidney Int* 2003;64:1455–1461.

53. Ovbiagele B., Wing J.J., Menon R.S. et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2013;44:2409–2413.
54. Kuo C.C., Kuo H.W., Lee I.M. et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in patients treated with hemodialysis: a population-based cohort study. *BMC Nephrol* 2013;14:15. DOI: 10.1186/1471-2369-14-15.
55. Sood P., Kumar G., Nanchal R. et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. *Am J Nephrol* 2012;35:216–224.
56. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F. et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912–921.
57. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. Impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70 (5):703–712.
58. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z. et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37 (1):74–81.
59. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259–268.
60. Mueck W., Lensing A., Agnelli G. et al. Population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50 (10):675–686.
61. Sherwood M.W., Nessel C.C., Hellkamp A.S. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF Trial. *JACC* 2015;66 (21):2271–2281.
62. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H. et al. Safety analysis of rivaroxaban: a pooled analysis of the global XANTUS programme (real-world, prospective, observational studies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation). *Eur Heart J* 2017;38 (Suppl.): 768–769.
63. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394.
64. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of “atrial fibrillation” in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014;10 (4):366–377. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10 (4):366–377).
65. Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37–47.
66. 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: a RE-LY trial analysis. *Circulation* 2014;129 (9):961–970. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
67. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S. et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *JACC* 2015;65 (23):2481–2493.
68. 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;1 (4):451–460. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170.
69. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632.
70. Nguyen E., White C.M., Patel M.R. et al. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world united states cardiology practices compared to registration trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32 (7):1277–1279. DOI: 10.1185/03007995.2016.1170672.
71. IMS Health MIDAS database. Q42015. <https://www.investor.bayer.de/en/handouts/archive-investor-handouts/>
72. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609–1678.
73. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69 (23):2779–2790.
74. Nielsen P.B., Skjøth F., Søgaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356: j510 DOI: 10.1136/bmj.j510.
75. Camm A.J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145–1153.
76. Steinberg B.A., Holmes D.N., Piccini J.P. et al. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2013;2: e000535.
77. Chang H.Y., Zhou M., Tang W. et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350: h1585.
78. Peacock W.F., Tamayo S., Patel M. et al. CHA₂DS₂VASc scores and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation who are receiving rivaroxaban. *Ann Emerg Med* 2017;69:541–550.

Поступила 22.04.18 (Received 22.04.18)