

Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Владимир Иванович Петров, Ольга Викторовна Шаталова,
Анастасия Сергеевна Герасименко*, Владислав Сергеевич Горбатенко

Волгоградский государственный медицинский университет
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Целью данного обзора является рассмотрение эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Хроническая болезнь почек является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Фибрилляция предсердий ассоциируется с более высоким риском развития хронической болезни почек и более быстрым прогрессированием существующей почечной патологии. Наличие хронической болезни почек при фибрилляции предсердий, с одной стороны, приводит к повышенному риску тромбоэмболии, а с другой – к увеличению риска кровотечений при применении антикоагулянтов. Стандартом профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий с сопутствующей почечной патологией на протяжении многих лет считался варфарин. Однако современные исследования показали, что применение варфарина может способствовать усилению кальцификации сосудов у пациентов с хронической болезнью почек, что может приводить к повышению риска ишемических инсультов. При анализе клинических рекомендаций, рандомизированных исследований, мета-анализов и систематического обзора, посвященных применению оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и почечной патологией, выявлено преимущество прямых оральных антикоагулянтов перед варфарином при 1-3 стадии хронической болезни почек. Данные о применении прямых оральных антикоагулянтов при более выраженном нарушении функции почек, и у пациентов, находящихся на диализе, ограничены в виду отсутствия достаточного числа крупных рандомизированных исследований. В связи с наличием почечного пути выведения у всех оральных антикоагулянтов, их фармакокинетика в той или иной мере меняется при снижении скорости клубочковой фильтрации, что требует коррекции дозы препаратов в зависимости от клиренса креатинина. Следовательно, применение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий требует особого внимания у пациентов с хронической болезнью почек.

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

Для цитирования: Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):530-537. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-530-537

Safety of Using Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease

Vladimir I. Petrov, Olga V. Shatalova, Anastasia S. Gerasimenko*, Vladislav S. Gorbatenko
Vologograd State Medical University
Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

The purpose of this review is to examine the possibilities and prospects for the use of direct oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. Chronic kidney disease is an independent risk factor for cardiovascular complications. Atrial fibrillation is associated with a higher risk of developing chronic kidney disease and more rapid progression of existing renal pathology. The presence of chronic kidney disease in atrial fibrillation on the one hand leads to an increased risk of thromboembolism, and on the other - to an increased risk of bleeding when using anticoagulants. The standard for the prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation, including those with concomitant renal pathology, was considered warfarin for many years. However, modern studies have shown that the use of warfarin may enhance vascular calcification in patients with chronic kidney disease, which in turn may lead to an increased risk of ischemic strokes.

Analyzing clinical recommendations, randomized studies, meta-analyses and a systematic review on the use of anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal pathology, revealed the advantage of using direct oral anticoagulants over warfarin at stage 1-3 of chronic kidney disease. Data on the use of direct oral anticoagulants with a more pronounced renal dysfunction and in patients on dialysis is limited due to the lack of a sufficient number of large randomized studies. Due to the presence of renal clearance in all oral anticoagulants, their pharmacokinetics changes to some extent with a decrease in the glomerular filtration rate, which requires dose adjustment of drugs depending on creatinine clearance. Therefore, the use of anticoagulants for the prevention of thromboembolic complications during atrial fibrillation requires special attention in patients with chronic kidney disease.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, direct oral anticoagulants, warfarin.

For citation: Petrov V.I., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S., Gorbatenko V.S. Safety of Using Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):530-537. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-530-537

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 16any_61@mail.ru

Received/Поступила: 22.04.2019

Accepted/Принята в печать: 17.05.2019

Введение

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) во всем мире по данным исследований и прогнозов неуклонно растет. Прогнозируется, что к 2030 г. в странах Евросоюза распространенность ФП достигнет 14-17 млн человек, при этом отмечается экспоненциальный рост у пациентов старше 80 лет [1].

Помимо возраста на частоту заболеваемости ФП оказывает влияние наличие ассоциированных состояний, таких как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, а также хроническая болезнь почек (ХБП) [2].

ФП широко распространена (13-27%) при ХБП [3,4] и у лиц с гемодиализом [5]. Наличие ФП в анамнезе у пациентов с нарушением функции почек predisposes к дальнейшему прогрессированию ХБП вплоть до терминальной почечной недостаточности [6].

Хроническая болезнь почек является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) была показана взаимосвязь изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с риском развития ФП. Так, у пациентов со СКФ 60-89/30-59/15-29 мл/мин/1,73 м², соотношение риска развития ФП в пределах 10-летнего периода наблюдения составляет 1,3/1,6/3,2, соответственно, по сравнению с лицами без нарушения функции почек [7].

Как и в общей популяции, у пациентов с ХБП ФП связана с повышенным риском тромбоэмболических осложнений и инсульта, а с другой стороны, пациенты с ХБП, особенно те, которые получают заместительную почечную терапию, имеют повышенный риск геморрагических осложнений, что подтверждено в сетевом мета-анализе [8,9].

В настоящее время доказано, что основой профилактики ишемических инсультов у пациентов с ФП является применение оральных антикоагулянтов. Учитывая тесную взаимосвязь риска инсульта и системной тромбоэмболии с риском геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ХБП, согласно современным рекомендациям они могут получать потенциально большую пользу от применения антикоагулянтов в результате снижения абсолютного риска тромбоэмболий, которая может превышать риск развития серьезных кровотечений [1, 10]. Тем не менее, у пациентов с ХБП, особенно, у пациентов с заместительной почечной терапией, повышен риск геморрагических осложнений, и отсутствуют четкие данные о соотношении риск/польза от назначения оральных антикоагулянтов [11].

Исходя из фармакокинетических характеристик, исторически считалось, что варфарин представляет

собой оптимальный антикоагулянт для пациентов на гемодиализе, поскольку он метаболизируется в печени, а не в почках. Поэтому варфарин был логичным выбором для профилактики инсульта у пациентов с ФП и терминальной почечной недостаточностью. Тем не менее, впоследствии было показано, что применение варфарина может способствовать у пациентов с ХБП усилению кальцификации сосудов, что может приводить к повышению риска ишемических инсультов. Доступная на данный момент информация об эффективности и безопасности варфарина у пациентов с ФП, которым проводится гемодиализ, противоречива.

Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) имеют ряд преимуществ перед варфарином: предсказуемая фармакодинамика, небольшое количество взаимодействий с другими лекарственными средствами и пищей, широкий терапевтический диапазон, не требуют рутинного контроля параметров коагуляции, могут применяться в фиксированных дозах.

Применение ПОАК у пациентов с ХБП и/или на гемодиализе также увеличивается, несмотря на то, что доказательства безопасности и эффективности в этой популяции все еще ограничены [12].

Согласно данным Института информации в области здравоохранения (IMS Health; www.imshealth.com), в 2016 г. в США доля продаж ПОАК значительно превышает продажи антагонистов витамина К (АВК). Ингибиторы Ха фактора занимают лидирующие позиции: ривароксабан (46,5%), апиксабан (42,5%).

В настоящее время согласно руководству Европейской ассоциации сердечного ритма 2018 г. по применению пероральных антикоагулянтов, не являющихся АВК, пациентам с ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений предпочтение следует отдавать ПОАК [13].

Фармакокинетический профиль пероральных антикоагулянтов у пациентов с хронической болезнью почек

Нарушение функции почек может влиять на фармакокинетические параметры ПОАК (табл. 1).

ХБП ассоциируется с нарушенным связыванием белков плазмы и последующим увеличением концентрации препарата в крови. Экскреция препаратов почками происходит, в основном, путем клубочковой фильтрации и реже – через канальцевую секрецию и реабсорбцию. При ХБП снижается как клубочковая, так и канальцевая секреция и, как следствие, увеличивается период полувыведения препаратов [14].

Классификация ХБП основана на двух показателях – СКФ и признаках почечного повреждения (альбуминурия или протеинурия, и соотношение альбумин [протеин]/креатинин мочи). Критерием ХБП принято

Table 1. Pharmacokinetic parameters of direct oral anticoagulants

Таблица 1. Фармакокинетические параметры ПОАК

Параметры	Варфарин	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Эдоксабан
Почечный клиренс	<1%	80%	27%	36%	50%
Объем распределения	8	50-10	2	50	107
Связь с белками	99	35	87	95	54
Период полувыведения	20-60	7-17	8-15	7-13	9-11
Гемодиализ	<1%	50-60%	7%	<1%	9%
Антидот	Витамин К	Идаруцизумаб	Аднексанет альфа	Аднексанет альфа	Аднексанет альфа
КлКр минимальный (рекомендации FDA)	Можно на диализе	15*	<15**	15	15
ОР (95%ДИ) инсульта по сравнению с варфарином (КлКр<50 мл/мин)	–	0,56 (0,37-0,85)	0,79 (0,55-1,14)	0,84 (0,57-1,23)	0,87 (0,65-1,18)
ОР (95%ДИ) больших кровотечений по сравнению с варфарином (КлКр<50 мл/мин)	–	1,01(0,79-1,30)	0,50(0,38-0,66)	0,95(0,72-1,26)	0,76(0,58-0,98)

*В России не рекомендовано назначение дабигатрана при КлКр менее 30 мл/мин
**В Европе и России не рекомендовано назначение апиксабана пациентам с КлКр<15 мл/мин (исследования апиксабана у пациентов с КлКр<15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились)
ПОАК – Прямые пероральные антикоагулянты, FDA – Food and Drug Administration, КлКр – клиренс креатинина, ОР – относительный риск, 95%ДИ – 95% доверительный интервал

считать скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью 3 мес и более с наличием повреждения почек или без признаков повреждения. Стадии ХБП 3-5 соответствуют определению хронической почечной недостаточности. Расчет СКФ у пациентов с ХБП 1-5 стадии проводится расчетным методом по формуле СКД-EPI. Классификация ХБП по стадиям и маркеры повреждения почек представлены в табл. 2.

Основываясь на имеющихся данных, для индивидуального и оптимального дозирования ПОАК необходим расчет клиренса креатинина (КлКр) по формуле Кокрофта-Голта [16].

Следует отметить, что для оценки функции почек применяют несколько формул, каждая из которых

имеет определенные преимущества и недостатки. Использование формулы СКД-EPI рекомендуется экспертами National Kidney Foundation для расчета СКФ, так как ее использование обеспечивало надежные результаты при разных стадиях ХБП. Однако при назначении ПОАК функцию почек предпочтительнее оценивать на основании клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта. Именно по этой формуле оценивали функцию почек во всех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы по изучению эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ХБП. Формула Кокрофта-Голта, в свою очередь, может переоценить истинный КлКр на 10-40% [17-19].

Table 2. Criteria for the diagnosis of chronic kidney disease [adapted from 15]

Таблица 2. Критерии постановки диагноза ХБП [адаптировано из 15]

Снижение СКФ	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²		
Маркеры повреждения почек (>1)	<ul style="list-style-type: none"> • Альбуминурия (СЭА ≥30мг/24 ч; АКС≥30 мг/г или ≥3 мг/ммоль) • Изменения состава мочи • Нарушение электролитного баланса или др. нарушения вследствие дисфункции почечных канальцев • Гистологические изменения • Структурные изменения почки, выявленные методами лучевой диагностики • Трансплантированная почка 		
Категория СКФ	Стадия ХБП	СКФ	Описание
C1	1	≥90	Высокая или оптимальная
C2	2	60-89	Незначительно сниженная
C3a	3	45-59	Умеренно сниженная
C3b		30-44	Существенно сниженная
C4	4	15-29	Резко сниженная
C5	5	<15	Терминальная почечная недостаточность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СЭА – скорость экскреции альбумина, АКС – альбумин-креатининовое соотношение, ХБП – хроническая болезнь почек

Оральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек

На протяжении более чем двух десятилетий стандартом профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП были АВК, в первую очередь – варфарин. Профилактика тромбоэмболических осложнений варфарином у пациентов с ФП способствует уменьшению риска инсульта на 60%, смертности – на 25% [20].

Однако, несмотря на высокую эффективность, применение варфарина ограничено узким терапевтическим диапазоном, необходимостью частого мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) с последующей коррекцией дозы и большим количеством лекарственных взаимодействий. По оценкам Национального института здоровья Великобритании только 46% пациентов из тех, кто должен принимать варфарин, получают его, причем до 40% из них не достигают оптимального терапевтического диапазона МНО 2,0-3,0.

Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином изучалась в РКИ III фазы RE-LY [21]. Дабигатран (прямой ингибитор тромбина) был первым ПОАК, одобренным FDA в дозах 150 мг и 110 мг 2 р/д у пациентов с КлКр 30-50 мл/мин/1,73 м², и внедрен в клиническую практику. Дабигатран в основном элиминируется почками (около 80%), что позволяет предположить увеличение плазменной концентрации препарата при усугублении функции почек, и, как следствие, увеличение частоты серьезных кровотечений.

Дабигатран в дозировке 150 мг 2 р/сут показал снижение инсульта и системной эмболии на 35% в сравнении с варфарином. При этом не отмечалось значимых различий по числу больших кровотечений. Дабигатран в дозировке 110 мг 2 р/сут был сопоставим с варфарином в предотвращении инсульта и системной эмболии, однако на 20% снижал крупные кровотечения. Обе дозы дабигатрана существенно снижали частоту геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния. Однако у пациентов с КлКр 50 мл/мин/1,73 м² в обеих группах отмечалось двукратное увеличение риска серьезного кровотечения по сравнению с пациентами КлКр 80 мл/мин/1,73 м². Таким образом, преимущество дабигатрана в дозировке 110 мг 2 р/сут в сравнении с варфарином нивелировалось возрастающим риском кровотечений при сохранении аналогичного снижения риска инсульта [13,22].

Для подгруппы из 3505 пациентов с КлКр 30-49 мл/мин/1,73 м² частота инсульта и системной эмболии составила 2,8% в год в группе варфарина, 1,5% в год – в группе дабигатрана 150 мг 2 р/сут (p<0,01) и 2,2% в год – в группе дабигатрана 110 мг 2 р/сут.

Таким образом, исследование RE-LY показало, что при КлКр 30-49 мл/мин/1,73 м² дабигатран в дозировке 150 мг 2 р/сут значительно уменьшал частоту инсульта в сравнении с варфарином. Для дабигатрана в дозировке 110 мг 2 р/сут по сравнению с варфарином не было никаких существенных отличий в частоте инсульта и сильных кровотечений.

У пациентов с более выраженным нарушением функции почек (КлКр<30 мл/мин/1,73 м²) препарат не исследовался.

В исследовании ROCKET-AF оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана (прямого ингибитора фактора Ха) [23] по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Около 33% препарата элиминируется почками.

Ривароксабан в стандартной дозе 20 мг 1 р/сут не уступал по эффективности варфарину и статистически значимо снижал уровень инсульта и системной эмболии на 21% по сравнению с ним. Однако ривароксабан значимо не отличался от варфарина в снижении смертности и частоты развития больших кровотечений. Кроме того, при приеме ривароксабана отмечалось значимое снижение частоты внутричерепных кровоизлияний, но при этом увеличивалось общее число желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с варфарином [24].

Пациентам со сниженной функцией почек в исследовании ROCKET-AF назначен ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/д (дозировка подобрана на основании метода фармакокинетического моделирования). Среди 2950 (20,7%) пациентов с КлКр 30-49 мл/мин/1,73 м² частота инсульта и системной эмболии составила 3,5% в год в группе варфарина и 3,0% – в группе ривароксабана (относительный риск [ОР] 0,86; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,63-1,2). Показатели незначительных кровотечений были сходны в обеих группах – ривароксабан (18%), варфарин (18%) (ОР 0,98; 95%ДИ 0,84-1,1). Частота внутричерепных кровоизлияний при приеме ривароксабана 15 мг 1 р/сут статистически значимо не отличалась от варфарина (ОР 0,81; 95%ДИ 0,41-1,6), хотя и была несколько ниже. Эта группа пациентов показала аналогичный результат по сравнению с остальными группами исследования с сохраненной функцией почек, получавших лечение ривароксабаном 20 мг/д [4,25].

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП неклапанного происхождения и ХБП 4 стадии также рекомендована доза 15 мг 1 р/сут. Имеющиеся ограниченные данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у пациентов при КлКр 15-29 мл/мин/1,73 м². Для лечения этой категории пациентов назначать ривароксабан следует с осторожностью [26].

Изучение эффективности и безопасности апиксабана в сравнении с варфарином проводилось в исследовании ARISTOTLE (The Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [27]. Апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут достоверно снижал развитие инсульта и системной эмболии на 21%, риск возникновения больших кровотечений – на 31% и смертность от всех причин – на 11% по сравнению с варфарином. Кроме того, при применении апиксабана частота возникновения внутричерепных кровоизлияний была ниже, чем при применении варфарина. При этом частота желудочно-кишечных кровотечений не отличалась между группами.

У пациентов с ФП часто имеет место сочетание множества заболеваний, некоторые из них являются также и факторами риска развития кардиоэмболического инсульта и кровотечений. Наличие более трех сопутствующих заболеваний расценивается как полиморбидность, которая, как правило, связана с полипрагмазией и высокой частотой побочных эффектов.

В субанализе рандомизированного исследования ARISTOTLE изучено влияние полиморбидности на клинические исходы эффективности и безопасности при назначении антикоагулянтной терапии апиксабаном и варфарином у пациентов с неклапанной ФП. В субанализе из общей популяции были включены пациенты старше 55 лет (n=16800), которые по исходному количеству сопутствующих заболеваний разделили на подгруппы: без полиморбидности – референтная группа, умеренная полиморбидность (3-5 сопутствующих состояний) и высокая полиморбидность (более 6 сопутствующих состояний). В результате было показано, что полиморбидность присутствовала у 64% (n=10713) пациентов; из них 51% (n=8491) имели умеренную полиморбидность, 13% (n=2222) – высокую полиморбидность, а 36% (n=6087) – без полиморбидности.

Оценка общих результатов исследования показала, что с увеличением количества сопутствующих заболеваний статистически значимо возрастает число неблагоприятных исходов. В наибольшей степени это демонстрирует показатель ОР больших кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином, который значимо снижался в группе апиксабана при любом количестве сопутствующих заболеваний: ОР 0,58 (95%ДИ 0,45-0,75) – без сопутствующих заболеваний; ОР 0,66 (95%ДИ 0,56-0,77) – в случае умеренной полиморбидности; ОР 0,78, (95%ДИ 0,64-0,97) – в случае выраженной полиморбидности. Какой-либо зависимости клинических исходов, связанных с кровотечением от полиморбидности, выявлено не было [28].

По данным этого субанализа у 13,6% отмечалось ухудшение функции почек, которое определялось как

снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 20%. Скорость снижения СКФ была различной, но в целом состояние почек ухудшалось более стремительно у пожилых пациентов и лиц с сердечной недостаточностью, сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом.

У пациентов с нарушением функции почек были стабильно более высокие показатели частоты тромбоемболических осложнений (ОР 1,53; 95%ДИ 1,17-2,01), больших кровотечений (ОР 1,56; 95%ДИ 1,27-1,93) и общей смертности (ОР 2,31; 95%ДИ 1,98-2,68).

В группе апиксабана у этих пациентов ОР тромбоемболических осложнений был ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,80; 95%ДИ 0,51-1,24; p=0,86). Риск больших кровотечений был также ниже в группе апиксабана (ОР 0,76; 95%ДИ 0,54-1,07; p=0,73).

Апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут назначался пациентам при наличии двух и более критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, уровень креатинина сыворотки крови $\geq 1,5$ мг/дцл (≥ 133 мкмоль/л). Риск инсульта среди этих пациентов (n=2843) с КлКр 25-50 мл/мин/1,73 м², принимавших апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, был ниже по сравнению с группой варфарина (ОР 0,61; 95%ДИ, 0,39-0,94). Значительно уменьшилось число геморрагических инсультов в группе апиксабана в сравнении с АВК (ОР 0,06; 95%ДИ, 0,01-0,46)[4].

Среди всех пациентов с ХБП 4,7% пациентов получали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/д. В этой когорте апиксабан, по данным субанализа, значительно снижает риск развития тромбоемболических осложнений (ОР 0,79; 95%ДИ 0,66-0,95) и больших кровотечений (ОР 0,69; 95%ДИ 0,60-0,80) по сравнению с варфарином. При КлКр 25-50 мл/мин/1,73 м² апиксабан продемонстрировал незначительно сниженный риск развития тромбоемболических осложнений (ОР 0,79; 95%ДИ 0,55-1,14) и уменьшал риск больших кровотечений (ОР 0,50; 95%ДИ 0,38-0,66) относительно варфарина [29,30].

Анализ данных исследования ARISTOTLE показывает, что польза от снижения кровотечений при приеме апиксабана становится существенно заметнее при более низких значениях КлКр, в то время как преимущество в профилактике инсульта сохраняется [13].

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности однократного приема апиксабана в дозе 5 мг 2 р/сут у 8 пациентов с терминальной почечной недостаточностью (КлКр < 10 мл/мин/1,73 м²), которым на постоянной основе выполняется гемодиализ. Исследование показало, что основные параметры фармакокинетики и фармакодинамики принципиально не отличались от таковых у здоровых лиц [31].

На основании полученных данных Food and Drug Administration (FDA) одобрило применение аликсабана в дозе 5 мг 2 р/сут у пациентов с терминальной почечной недостаточностью при условии регулярного проведения гемодиализа. Рекомендовано корректировать дозу до 2,5 мг 2 р/сут у пациентов старческого возраста – старше 80 лет, или у пациентов, имеющих массу тела менее 60 кг. В России, согласно инструкции к медицинскому применению, аликсабан пациентам с КлКр менее 15 мл/мин/1,73 м² не рекомендован [32].

Эдоксабан – ПОАК, который одобрен к применению FDA и European Medicines Agency (EMA) в 2015 г.; в России не зарегистрирован. Элиминируется почками около 50%. Концентрация препарата увеличивается на 32%, 74% и 72% у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести, соответственно.

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 была изучена эффективность и безопасность эдоксабана по сравнению с варфарином в качестве средства профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП с применением двух дозировок: 30 мг 2 р/сут или 60 мг 1 р/сут. По результатам эдоксабан не уступает варфарину в отношении профилактики инсульта и системной эмболии при условии хорошего контроля МНО на варфарине (70 % времени пребывания МНО в терапевтическом диапазоне) при значительно меньшем риске развития больших кровотечений. Однако Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) не рекомендует назначать эдоксабан в дозе 60 мг 1 р/сут при КлКр выше 95 мл/мин/1,73 м² в связи с повышенным риском развития ишемического инсульта в сравнении с варфарином, и рекомендовала к применению другие оральные антикоагулянты у этих пациентов [33].

Пероральная антикоагулянтная терапия у пациентов с легкой или умеренной хронической болезнью почек

По сравнению с варфарином все четыре ПОАК показали сопоставимую эффективность и безопасность у пациентов с легкой и умеренной ХБП по сравнению с пациентами без ХБП в соответствующих подгрупповых анализах [30,34-37].

В целом применение ПОАК оправданно для пациентов с ФП и ХБП 1-3 стадии, что подтверждается данными Кокрановского систематического обзора РКИ, в котором сравнивали эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов с варфарином [38]. Согласно анализу данных обзора все ПОАК снижают частоту случаев инсульта и системной эмболии (ОР 0,81; 95%ДИ 0,65-1,00), а также уменьшают частоту геморрагических осложнений (ОР 0,79; 95%ДИ 0,59-1,04) по сравнению с варфарином. Следует отметить,

что в исследование включали пациентов максимум 3 стадии ХБП, связано это с тем, что в РКИ по применению ПОАК для профилактики инсульта при ФП не включались пациенты с тяжелой ХБП и находящихся на заместительной почечной терапии. Однако ПОАК (кроме дабигатрана) одобрены к применению в Европе и на территории России для пациентов с тяжелой ХБП с коррекцией дозы в зависимости от КлКр согласно инструкции к медицинскому применению (табл. 3).

Все ПОАК в той или иной степени элиминируются почками. Аликсабан среди ПОАК является препаратом с наименьшей долей почечного выведения (27%), что позволяет рассматривать его как препарат выбора для терапии пациентов с ХБП [13].

РКИ по оценке применения оральных антикоагулянтов у пациентов на гемодиализе отсутствуют [39].

Приведем результаты проспективного исследования базы данных Fresenius Medical Care North America, в которое включены пациенты, проходящих диализ в более чем 1500 клиниках по всей территории США. Около 6% из более чем 30 тысяч пациентов с ФП и терминальной почечной недостаточностью на диализе были включены в данный анализ с целью изучения эффективности и безопасности применения оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана и варфарина). Клинические результаты включали частоту кровотечений, инсультов и эмболии у пациентов, которых лечили каждым из трех препаратов. Было продемонстрировано увеличение риска госпитализации или смерти от кровотечений для дабигатрана (ОР 1,48; 95%ДИ 1,21-1,81; p=0,0001) и ривароксабана (ОР 1,38; 95%ДИ 1,03-1,83; p=0,04) по сравнению с варфарином [40].

Оценка фармакокинетических параметров у пациентов, находящихся на гемодиализе, проводилась для

Table 3. The use of direct oral anticoagulants in patients with impaired renal function

Таблица 3. Применение ПОАК у пациентов с нарушением функции почек

Клиренс креатинина	Применение ПОАК
≥30 мл/мин	Все ПОАК показали благоприятные профили эффективности и безопасности в субанализах РКИ
15-29 мл/мин	Нет данных РКИ по применению ПОАК у данной группы пациентов Аликсабан, ривароксабан и эдоксабан* зарегистрированы в сниженной дозе (не рекомендован дабигатран)
≤15 мл/мин	Нет данных по применению ПОАК Применение ПОАК у пациентов с КлКр < 15 мл/мин или на гемодиализе не рекомендуется

*Не зарегистрирован в Российской Федерации
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, КлКр – клиренс креатинина

всех трех антагонистов Ха фактора с участием крайне малого числа включенных пациентов (всего 12 человек) [41-44]. В этих исследованиях площадь под фармакокинетической кривой (AUC) рассчитывалась до или после процедуры гемодиализа. По сравнению с нормальной функцией почек наблюдалось увеличение AUC для ривароксабана на 56%, а для аписабана – на 36% при отсутствии данных для эдоксабана.

Исходя из вышеизложенного следует, что необходимы дальнейшие исследования по эффективности и безопасности антикоагулянтов у пациентов с ФП, находящихся на диализе. Пока же назначения ПОАК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КлКр < 15 мл/мин/1,73 м²), а также пациентам, находящимся на диализе, следует избегать.

Заключение

Для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП пациентам с ХБП показано назначение

антикоагулянтной терапии. Прямые оральные антикоагулянты относительно безопасны при ФП у пациентов со средней или средне-тяжелой стадией ХБП (скорость клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м²). Все ПОАК в той или иной степени (27-80%) подвергаются почечной экскреции, следовательно, их режим дозирования, эффективность и безопасность требуют особого внимания. Оценка функции почек при назначении ПОАК должна проводиться по формуле Кокрофта-Голта в соответствии с протоколом РКИ. У пациентов на терапии ПОАК надо регулярно оценивать функцию почек, и при необходимости – корректировать дозу препарата.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- 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(11):1609-78. DOI:10.1093/europace/euw295.
- Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20. DOI:10.2147/CLEP.S47385.
- Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-07. DOI:10.1016/j.ahj.2010.03.027.
- Hart R.G., Eikelboom J.W., Brimble K.S., et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:71-8. DOI:10.1016/j.cjca.2013.04.005.
- Reinecke H., Brand E., Mesters R., et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:705-12. DOI:10.1681/ASN.2007111207.
- Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36. DOI:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
- 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):2946-53. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
- Antza C., Doundoulakis I., Akrivos E., et al. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis. *Scand Cardiovasc J*. 2019;21:1-22. DOI:10.1080/14017431.2019.1594353.
- Albertsen I.E., Rasmussen L.H., Overvad T.F., et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:1329-36. DOI:10.1161/Stroke.AHA.113.000883.
- Shishkova V.N. Chronic kidney disease and cardiovascular diseases: focus on atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(2):196-201 (In Russ.) [Шижкова В.Н. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):196-201]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-196-201.
- De Vriese A.S., Caluwè R., Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J*. 2016;174:111-9. DOI:10.1016/j.ahj.2016.01.010.
- Chan K.E., Giugliano R.P., Patel M.R., et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2888-99. DOI:10.1016/j.jacc.2016.02.082.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., 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;39:1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Steffel J., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2239-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehv643.
- Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-renal protection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.) [Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский Кардиологический Журнал. 2014;(8):7-37]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y., et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-32. DOI:10.1056/NEJMoa0907845.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
- Schwartz J.B. Potential effect of substituting estimated glomerular filtration rate for estimated creatinine clearance for dosing of direct oral anticoagulants. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(10):1996-2002. DOI:10.1111/jgs.14288.
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
- Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- López-López J.A., Sterne J.A.C., Thom H.H.Z., et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;359:5058. DOI:10.1136/bmj.j5058.
- Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
- Xarelto. Instructions for use of the drug for medical use. [cited by Jun 15, 2019]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a80355f3-299b-4ff2-ac03-2ba27235c453&t= (In Russ.) [Ксарелто. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. (цитировано 15.06.2019)]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a80355f3-299b-4ff2-ac03-2ba27235c453&t=.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
- Alexander K.P., Brouwer M.A., Mulder H., et al. ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2019;208:123-31. DOI:10.1016/j.ahj.2018.09.017.
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12. DOI:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
- Wang X., Tirucherai G., Marbury T.C. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):628-36. DOI:10.1002/jcph.628.

32. Eliquis. Instructions for use of the drug for medical use. [cited by Jun 15, 2019]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de6b807f-2bf4-4fb2-b083-6b77e859f090&t= (In Russ.) [Эликвис. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. (цитировано 15.06.2019)]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de6b807f-2bf4-4fb2-b083-6b77e859f090&t=.
33. Dolly A.P., Kenneth E. Truitt Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa Clinical Pharmacokinetics Clinical Pharmacokinetics. 2016;55(6):641. DOI:10.1007/s40262-015-0342-7.
34. Bohula E.A., Giugliano R.P., Ruff C.T., et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Circulation. 2016;134:24-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
35. 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;32:2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
36. 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;1:451-60. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170.
37. 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. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890.
38. Kimachi M., Furukawa T.A., Kimachi K., et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11:CD011373. DOI:10.1002/14651858.CD011373.pub2.
39. 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;57:1339-48. DOI:10.1016/j.jacc.2010.12.013.
40. Chan K.E., Edelman E.R., Wengeret J.B., et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation. 2015;131(11):972-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
41. De Vriese A.S., Caluwé R., Bailleul E., et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2015;66(1):91-8. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.01.022.
42. Dias C., Moore K.T., Murphy J., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. Am J Nephrol. 2016;43(4):229-36. DOI:10.1159/000445328.
43. Parasrampurā D.A., Marbury T., Matsushima N., et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. Thromb Haemost. 2015;113(4):719-27. DOI:10.1160/TH14-06-0547.
44. Wang X., Tirucherai G., Marbury T.C., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. J Clin Pharmacol. 2016;56(5):628-36. DOI:10.1002/jcph.628.

About the Authors:

Vladimir I. Petrov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology, Intensive Care and Resuscitation with the Course of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology Faculty of Advanced Training of the Doctors, Volgograd State Medical University

Olga V. Shatalova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology, Intensive Care and Resuscitation with the Course of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology Faculty of Advanced Training of the Doctors, Volgograd State Medical University

Anastasia S. Gerasimenko – Postgraduate Student, Chair of Clinical Pharmacology, Intensive Care and Resuscitation with the Course of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology Faculty of Advanced Training of the Doctors, Volgograd State Medical University

Vladislav S. Gorbatenko – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Pharmacology, Intensive Care and Resuscitation with the Course of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology Faculty of Advanced Training of the Doctors, Volgograd State Medical University

Сведения об авторах:

Петров Владимир Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ

Шаталова Ольга Викторовна – д.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ

Герасименко Анастасия Сергеевна – аспирант, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ

Горбатенко Владислав Сергеевич – к.м.н., ассистент, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ