

# СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

## Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек

Кобалава Ж.Д.<sup>1</sup>, Шаваров А.А.<sup>1\*</sup>, Вацик-Городецкая М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва, Россия

Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек часто сосуществуют, и каждое из этих заболеваний может предрасполагать к развитию другого и способствовать ухудшению прогноза. И фибрилляция предсердий, и хроническая болезнь почек ассоциированы с повышенным риском инсульта и тромбоэмбolicких осложнений, поэтому антикоагулянтная терапия с целью профилактики инсульта рекомендована пациентам с фибрилляцией предсердий и сниженной функцией почек. Каждый прямой оральный антикоагулянт обладает уникальными фармакологическими свойствами, которые клиницист должен знать, чтобы обеспечить оптимальное лечение. Дозы прямых оральных антикоагулянтов требуют коррекции в зависимости от состояния функции почек. Продолжаются споры относительно выбора уравнения, уравнения CKD-EPI или уравнения Кокрофта-Голта для оценки расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты. В данном обзоре рассматриваются аргументы в пользу применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с нарушением функции почек.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, скорость клубочковой фильтрации, амиодарон, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

**Для цитирования:** Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А., Вацик-Городецкая М.В. Прямые оральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):62-72. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-03.

### Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction

Kobalava Z.D.<sup>1</sup>, Shavarov A.A.<sup>1\*</sup>, Vatsik-Gorodetskaya M.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Atrial fibrillation and renal dysfunction often coexist, each disorder may predispose to the other and contribute to worsening prognosis. Both atrial fibrillation and chronic kidney disease are associated with increased risk of stroke and thromboembolic complications. Oral anticoagulation for stroke prevention is therefore recommended in patients with atrial fibrillation and decreased renal function. Each direct oral anticoagulant has unique pharmacologic properties of which clinician should be aware to optimally manage patients. The doses of direct oral anticoagulants require adjustment for renal function. There is debate regarding which equation, the Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) equation vs. the Cockcroft-Gault equation, should be used to estimate glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation treated with direct oral anticoagulants. Our review tries to find arguments for benefit of direct oral anticoagulants in patients with renal dysfunction.

**Key words:** atrial fibrillation, glomerular filtration rate, amiodarone, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

**For citation:** Kobalava Z.D., Shavarov A.A., Vatsik-Gorodetskaya M.V. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):62-72. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-03.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shavarov@yahoo.com

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается наиболее частым нарушением ритма сердца [1], и около 10% населения во всем мире страдает хронической болезнью почек (ХБП) [2]. Эти два заболевания часто сосуществуют: 20% пациентов с ХБП имеют симптомную ФП, тогда как 50% пациентов с ФП имеют ту или иную степень снижения функции почек [3].

Однолетний риск развития инсульта при ФП составляет 5-7% [4], что в большинстве случаев определяет необходимость постоянной антикоагулянтной терапии (АКТ). Пациенты с нарушением функции почек имеют повышенный риск как системных тром-

боэмбolicких осложнений (ТЭО), так и кровотечений, что требует аккуратности в поддержании гемостатического баланса [5,6]. Риск желудочно-кишечных кровотечений линейно возрастает при ухудшении функции почек [7], а у пациентов с выраженным снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) он в 5 раз выше, чем у лиц без ХБП [8]. В связи с этим у пациентов с ХБП назначение АКТ может диспропорционально увеличивать риск геморрагических осложнений за счет доли желудочно-кишечных кровотечений.

Антикоагулянтная терапия продемонстрировала свою эффективность у пациентов с ФП и высоким риском ишемического инсульта и системных ТЭО, имеющих сохраненную функцию почек [9]. Однако у пациентов с ХБП, которая ассоциируется с геморраги-

Received/Поступила: 01.02.2021

Accepted/Принята в печать: 03.02.2021

ческими осложнениями, дилемма между пользой и риском при назначении АКТ приводит к ошибкам в дозировании, а в некоторых случаях – и отказу от назначения антикоагулянтов вопреки текущим рекомендациям.

С внедрением прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) клиницисты получили возможность более быстрого и предсказуемого антикоагулянтного действия у пациентов с неклапанной ФП. Так, к 2015 г. в Европе и Северной Америке ПОАК были предписаны к приему у 57-62% пациентов с впервые выявленной ФП [10, 11], причем, их использование возросло и у пациентов, имеющих ХБП.

Цель нашего обзора – попытка рассмотреть аргументы в пользу применения ПОАК у пациентов с дисфункцией почек, опираясь на фармакологические особенности препаратов и результаты клинических исследований.

### Факторы риска фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

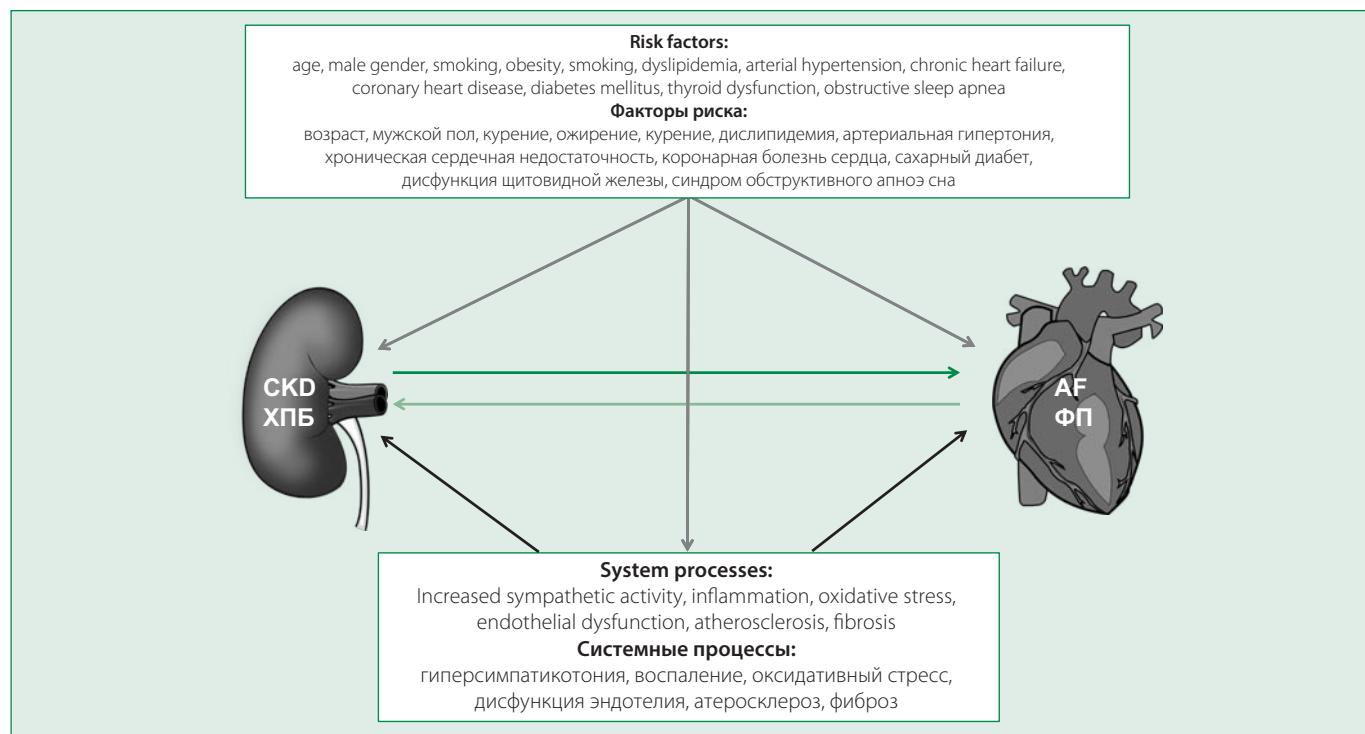
Хроническая болезнь почек и ФП имеют общие факторы риска (ФР), что затрудняет конкретизацию вклада индивидуальных ФР как в развитие каждого заболевания, так и ассоциированных осложнений, в том числе, тромбоэмболических. По отдельности и ФП, и ХБП являются ФР инсульта, однако до сих пор неясно, имеет ли прогностическая значимость маркеров ФП и ХБП независимый или взаимозависимый

характер. Связь ФП и ХБП является двухсторонней (рис. 1): ФП может предсказывать новые случаи возникновения протеинурии и снижения СКФ [12]; наличие ХБП повышает отношение рисков (ОР) инсульта у пациентов с ФП в разной степени, что зависит от субпопуляции: например, у женщин в общей популяции ОР увеличивается в 4,2 раза [13]. Конкурирующий риск смерти у пациентов с ХБП может преуменьшать значимость ФП в отношении риска развития инсульта, это может негативно сказываться на эффективности профилактической АКТ [14].

Фибрилляция предсердий увеличивает риск развития ХБП и ее прогрессии к терминальной стадии, а также повышает риск смерти у пациентов с ХБП [15, 16]. Другие исходы, связанные с ФП, включают сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, внезапную сердечную смерть. Фибрилляция предсердий может быть как непосредственной причиной кардиоэмболического инсульта, так и маркером риска ишемического инсульта, а в редких случаях – и следствием инсульта [17, 18]. Поэтому вклад ФП как медиатора инсульта так же, как и его типов, требует уточнения.

### Шкалы риска инсульта и кровотечений

Стратификация по риску развития инсульта и предсказательная ценность шкал CHAD<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, не включающих в себя функциональные показатели почек, изучались лишь у пациентов, получавших лечение ге-



**Figure 1. Relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation**

Рисунок 1. Взаимосвязь хронической болезни почек и фибрилляция предсердий

моделизом, при этом эффективность применения этих шкал оказалась сопоставимой с таковой в общей популяции [19,20]. Предпринимались попытки улучшения прогностической ценности шкал в отношении инсульта путем включения параметра «ХБП».

В одном из исследований добавление двух значений креатинина повышало индекс реклассификации (ИР), позволяющий выделить прогностический инкремент вводимого биомаркера, но не усилило С-статистическую прогностическую мощность модифицированной шкалы R<sub>2</sub>CHAD<sub>2</sub> [21], другие исследования не выявили преимуществ этой шкалы [16,22]. Шкала риска ATRIA, включающая показатели «протеинурия» и «СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>», показала повышение ИР и пограничное для статистической значимости улучшение С-статистической модели риска в сравнении со шкалами CHAD<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [23], однако клиническое значение ИР сомнительно. Поэтому формализованная по категориям риска инсульта шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, несмотря на то, что она не учитывает конкурирующие риски, остается единственной рекомендованной для использования у большинства пациентов с ХБП [9, 24]. При этом результаты наблюдательного когортного исследования подтвердили, что назначение АКТ при индексе по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥2 ассоциировалось с улучшением исходов даже у лиц с ХБП [25].

Все известные шкалы для оценки риска кровотечений (HAS-BLED, ORBIT, HEMORR<sub>2</sub>HAGES, ATRIA) у пациентов с ФП включают показатели функции почек. Несмотря на то, что в руководствах многих профессиональных обществ не содержится формализованных рекомендаций [24,26] по использованию данных шкал в соответствии с классом и уровнем доказательности, при принятии взвешенного клинического решения всегда должен учитываться повышенный риск геморрагических осложнений у пациентов с ХБП на фоне или без АКТ.

Любой антикоагулянт может провоцировать кровотечения, источником которых наиболее часто является желудочно-кишечный тракт [27]. Пациенты с желудочно-кишечными кровотечениями при сопутствующей ХБП имеют худшие исходы, чем пациенты с нормальной функцией почек, что проявляется более высокой смертностью, чем в общей популяции (ОР 1,8, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,7-1,9; p<0,001 в сравнении с ХБП) [28,29]. С этой точки зрения следует отметить, что в отличие от других ПОАК у апиксабана не отмечено связи между режимом дозирования и риском больших кровотечений [30], поэтому повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ФП не требует снижения дозы апиксабана. Для всех ПОАК частота серьезных событий увеличивается у пациентов с ФП в возрасте ≥75 лет,

тем не менее, апиксабан обладает наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечных кровотечений среди всех возрастных категорий [31].

## Фармакокинетика ПОАК при сниженной функции почек

Имеются определенные различия между ПОАК в отношении механизмов, связанных с почечной элиминацией. Дабигатран, главным образом, подвергается клубочковой фильтрации, ривароксабан также секretируется тубулярными транспортерами, апиксабан, возможно, секretируется и реабсорбируется в дистальных канальцах [32].

Апиксабан, прямой ингибитор Xa фактора, абсолютная биодоступность которого при пероральном приеме составляет около 50%, прием пищи не имеет значимого клинического влияния на биодоступность. Так как почечная экскреция апиксабана составляет около 27%, снижение функции почек оказывает умеренное воздействие на концентрацию апиксабана в организме. Снижение функции почек не оказывало влияния на максимальную плазменную концентрацию (C<sub>max</sub>) апиксабана. При легкой (рКлКр 60 мл/мин), умеренной (рКлКр 40 мл/мин) и выраженной дисфункции почек (рКлКр 15 мл/мин) площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) апиксабана возрас-tala на 16%, 29% и 44% соответственно, в сравнении с практически здоровыми лицами с нормальной функцией почек (табл. 1) [33]. Популяционные фармакокинетические исследования показали схожие результаты [34-36]: так, например, у пациентов с неклапанной ФП с легким, умеренным и выраженным нарушением функции почек ежедневные значения AUC в равновесном состоянии были выше на 9%, 28% и 44%, чем у лиц с нормальной почечной функцией. У пациентов с терминальной ХБП, получающих гемодиализ,

**Table 1. Changes in the half-life and exposure of direct oral anticoagulants depending on the functional state of the kidneys (adapted from [33])**

**Таблица 1. Изменения периода полувыведения и экспозиции ПОАК в зависимости от функционального состояния почек (адаптировано из [33])**

Клиренс креатинина (мл/мин)	Период полувыведения (ч)		
	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
>80	13,8	8,3	15,1
50-79	16,6 (+50%)	8,7 (+44%)	14,6 (+16%)
30-49	18,7 (+320%)	9,0 (+52%)	17,6 (+29%)
<30	27,5 (+630%)	9,5 (+64%)	17,3 (+44%)
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты			

AUC апиксабана после завершения диализной сессии была на 36% выше, чем у практически здоровых лиц с нормальной функцией почек. Гемодиализ ассоциировался со снижением концентрации апиксабана на 14% [37].

В ретроспективном анализе РКИ ARISTOTLE у пациентов с ФП, которые полностью соответствовали критериям снижения дозы, и поэтому получали апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, отмечалось снижение медианы AUC препарата в равновесном состоянии в сравнении с полной дозой 5 мг 2 раза в сутки (2,720 против 3,599 нг/мл,  $p < 0,0001$ ), но при этом уменьшение прокоагулянтной активности оставалось сопоставимым [38].

Ривароксабан, прямой ингибитор Ха фактора, отличается высокой (80-100%) биодоступностью при пероральном назначении таблетки 10 мг вне зависимости от приема пищи и таблеток 15 и 20 мг при одновременном приеме с пищей [39]. В работе D. Kubitz и соавт. [40] для изучения влияния функции почек на фармакокинетические и фармакодинамические показатели ривароксабана при приеме в однократной дозе 10 мг/сутки 32 пациентов (средний возраст 52 года) были разделены на 4 равных и сопоставимых по полу и возрасту группы: контрольная ( $\text{рКлКр} > 80 \text{ мл/мин}$ ), с легким (50-79 мл/мин), умеренным (30-49 мл/мин) и выраженным снижением ( $< 30 \text{ мл/мин}$ )  $\text{рКлКр}$ . Почечная экскреция ривароксабана составила при сохранной функции почек 35%. Снижение  $\text{рКлКр}$  у пациентов с нарушением функции почек было взаимосвязано со снижением почечной экскреции ривароксабана ( $r=0,83$ ;  $p < 0,001$ ). Почечная экскреция уменьшалась с 2,4 л/ч у практически здоровых лиц до 0,5 л/ч у лиц с выраженным снижением функции почек. В сравнении с группой контроля снижение почечного клиренса сопровождалось увеличением AUC в группах с легкой, умеренной и тяжелой дисфункцией почек в 1,44, 1,52 и 1,6 раза соответственно. При этом нарушение функции почек в меньшей степени влияло на  $C_{\max}$  ривароксабана, увеличивая ее только до 28% в сравнении с группой контроля. W. Mueck и соавт. [41] в своей работе показали, что однократный прием ривароксабана в дозе 15 мг/сутки у пациентов с ФП и  $\text{рКлКр} 30-49 \text{ мл/мин}$  позволяет достичь таких же значений AUC и  $C_{\max}$ , как и у пациентов с нормальной функцией почек, получающих препарат в дозе 20 мг/сутки. Фармакокинетический профиль ривароксабана сопоставим у практически здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями. Непрямое сопоставление между диализными и недиализными пациентами показало отсутствие значимых различий фармакокинетических характеристик ривароксабана [40].

Дабигатрана этексилат, прямой ингибитор тромбина, является пролекарством с биодоступностью при пероральном приеме 6-7%, на которую не влияет пища

[42,43]. Дабигатран первично элиминируется через клубочковую фильтрацию примерно на 80%, поэтому почечная элиминация препарата высокочувствительна к ухудшению функции почек [44]. При нарушении функции почек увеличивается период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и концентрация дабигатрана. Так, AUC на фоне приема дабигатрана увеличивался при легкой, умеренной и выраженной ХБП в 1,5, 3,2 и 6,3 раза соответственно, а его средний  $T_{1/2}$  удлинялся с 13,8 ч у здоровых лиц до 16,6, 18,7 и 27,5 ч соответственно степени функционального ухудшения почек [44]. Ориентируясь на различия в средних концентрациях между линиями входа и выхода диализатора, исследователи показали, что при гемодиализе из плазмы элиминируются 62-68% фракций дабигатрана [44].

Межиндивидуальная вариабельность фармакинетических параметров прямых ингибиторов Ха фактора апиксабана и ривароксабана является умеренной. Фармакокинетические свойства в различных популяционных группах схожи для этих препаратов, а ухудшение функции почек приводит к умеренному повышению экспозиции прямых ингибиторов Ха фактора. Межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических показателей дабигатрана низкая, но ухудшение функции почек сопровождается значительным повышением экспозиции (AUC) препарата. Поэтому у пациентов с дисфункцией почек актуален вопрос о снижении дозы прямого ингибитора тромбина; альтернативным подходом могло бы быть увеличение времени между приемами препарата, однако исследования такого рода не проводились.

Так как почечный клиренс апиксабана составляет 27% от общего клиренса, то даже выраженное снижение функции почек не затрагивает другие пути его элиминации и не влияет на взаимосвязь между плазменной концентрацией апиксабана и анти-Ха активностью. Такие особенности фармакокинетики и фармакодинамики препарата подразумевают, что коррекция дозы апиксабана не должна производиться только на основании функционального состояния почек [33].

## Методы оценки функции почек

Выбор оптимального метода оценки функции почек с целью дозировки лекарственных препаратов с преимущественно почечным выведением является актуальной проблемой в настоящее время. Известно, что многие факторы влияют на риск лекарственной токсичности при ХБП, включая объем распределения, концентрацию альбумина, канальцевую функцию. В идеальной ситуации СКФ должна оцениваться референсным методом по мочевому или плазменному клиренсу инулина, йогексола, йоталамата,  $^{51}\text{Cr}$ -ЭДТА,  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА. Однако эти методы трудно реализовать в повседневной практике, и поэтому СКФ чаще оцени-

вается с помощью уравнений, принимающих в расчет уровень сывороточного креатинина [45].

Многие клинические лаборатории используют рСКФ формулу MDRD [46]. Уравнение MDRD было предложено по итогам одноименного исследования, включавшего пациентов с ХБП, и поэтому его основными ограничениями являются систематическая ошибка и занижение истинных значений СКФ у лиц с высокой почечной функцией [47]. Следствием этого является гипердиагностика ХБП или завышение ее стадии. Внедрение расчетной формулы CKD-EPI [48] позволило снизить систематическую ошибку уравнения MDRD для лиц с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в различных популяциях [49]. Также формула CKD-EPI сокращает частоту случаев ХБП III стадии, преувеличенную уравнением MDRD [50]. Вместе с тем остаются споры в отношении диагностической эффективности при использовании уравнения CKD-EPI у пациентов с сахарным диабетом, у которых рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, или соответствует стадии гиперфильтрации. В то время как одни исследователи выявили высокую погрешность и низкую точность этого уравнения [51,52], другие авторы показали адекватность уравнения CKD-EPI у лиц с сахарным диабетом [53].

По мнению нефрологов в сравнении рКлКр по методу Kokrofta-Golta, который используется уже более 30 лет, с помощью уравнения CKD-EPI проще оценить рСКФ в общей популяции [54], поэтому в руководстве KDIGO по диагностике и лечению ХБП именно уравнение CKD-EPI рекомендуется использовать для первоначальной оценки рСКФ, корректируя ее по площади поверхности тела 1,73 м<sup>2</sup>, что находит отражение в единицах измерения рСКФ – мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [55].

Самые жаркие споры продолжаются относительно выбора уравнения для коррекции дозировок лекарственных препаратов между рКлКр по методу Kokrofta-Golta [56], который предпочитают клинические фармакологи, кардиологи и гериатры, и рСКФ по уравнению CKD-EPI, которую продвигают нефрологи [48,55].

Расчетный КлКр по методу Kokrofta-Golta сам по себе плохо соотносится с истинной СКФ. С одной стороны, рКлКр преувеличивает СКФ, т.к. учитывает не только фильтрацию, но и канальцевую секрецию креатинина [49,57], с другой – уравнение Kokrofta-Golta дает систематически более низкие значения рКлКр, нежели уравнение CKD-EPI при калькуляции величины рСКФ, особенно, у лиц пожилого возраста [58]. Однако такая недооценка в большей степени обладает защитным свойством с точки зрения дозировки препаратов у пациентов со старческой астенией [59,60]. Расчетный КлКр лучше предсказывает риск побочных эффектов для ряда лекарственных средств, особенно, для сердечно-сосудистых препаратов. Это может объ-

ясняться наличием в уравнении рКлКр параметра «масса тела», которого нет в формуле CKD-EPI [61,62].

Именно рКлКр по методу Kokrofta-Golta, который использовался в ключевых исследованиях ПОАК, а не определение рСКФ рекомендуется для коррекции лекарственных доз Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA), а также рядом национальных рекомендаций по лечению ФП [63-65].

J.G. Andrade и соавт. [66] показали, что у пациентов с ФП и умеренной ХБП (n=831) в сравнении с рКлКр определение рСКФ по формуле MDRD и CKD-EPI приводит к ошибочной оценке выраженности нарушения функции почек в 36,2% и 35,8% случаев. Следствием этого являлось применение необоснованно сниженных доз ПОАК у 26,9% пациентов, которым функция почек оценивалась по рСКФ по формуле MDRD, и у 28,8% пациентов при использовании рСКФ по формуле CKD-EPI. В меньшей степени пациенты были подвержены передозировке ПОАК – в 9,3 и 7,0% при использовании рСКФ по формуле MDRD и CKD-EPI соответственно. Однако в другом исследовании из 1473 пациентов с ФП и нарушением функции почек с показаниями для снижения дозы в 43% случаях имела место потенциальная передозировка ПОАК, приведшая к повышению риска кровотечений [66].

Недавние крупномасштабные регистровые исследования показали, что неадекватное дозирование ПОАК является распространенным явлением, а отсутствие надлежащей коррекции дозы у пациентов с ХБП связано с неблагоприятными клиническими исходами [20,67-70]. Так, например, передозировка (точнее – применение стандартной дозы у пациентов с показаниями для назначения сниженной дозы) встречалась приблизительно у 4% пациентов и ассоциировалась с повышенным риском больших кровотечений, госпитализации и смерти, при этом значительного снижения риска инсульта не наблюдалось [69-71]. Подобным образом необоснованное назначение сниженных доз ПОАК отмечалось у 12-15% пациентов, и было связано с более высоким риском развития ТЭО, госпитализации и смерти без значимых различий в частоте больших кровотечений [69-71]. В противоположность этому соответствующее показаниям снижение дозировок ПОАК у пациентов с умеренной ХБП приводит к сопоставимым клиническим исходам в сравнении с пациентами с рКлКр > 50 мл/мин, получающими более высокие дозы ПОАК [72].

Таким образом, ошибочное использование врачами рСКФ при выборе дозы ПОАК вместо рекомендованного рКлКр по методу Kokrofta-Golta может повысить риски неблагоприятных клинических исходов. Кроме того, у пациентов с ФП и ХБП функция по-

**Table 2. Indicators of efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in the main randomized clinical trials**  
**Таблица 2. Показатели эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином в ключевых рандомизированных клинических исследованиях**

Параметр	Дабигатран RE-LY		Апиксабан ARISTOTLE		Ривароксабан ROCKET-AF	
	150 мг 2 р/сут	110 мг 2 р/сут	Для двух дозировок	Для двух дозировок	Для двух дозировок	Для двух дозировок
<b>Эффективность</b>						
Гипотезы (в сравнении с варфарином)	Не хуже + лучше	Не хуже	Не хуже + лучше	Не хуже	Не хуже	Не хуже
Инсульт и системные ТЭО	-35%	=	-21%	=	-	-
Смерть от любых причин	=	=	-11%	=	-	-
<b>Безопасность</b>						
Внутричерепные кровотечения	-68%	-77%	-67%	-51%	-	-
Большие кровотечения	=	-20%	-31%	=	-	-
Желудочно-кишечные кровотечения	+50%	=	=	+42%	-	-

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ТЭО – тромбоэмбolicкие осложнения, = – сопоставимый эффект в сравнении с варфарином

чек имеет склонность к колебаниям вследствие дестабилизации коморбидных состояний [73]. Учитывая, что пациенты с ФП и ХБП представляют собой категорию крайне высокого риска развития инсульта, смерти и больших кровотечений (причем, риск возрастает по мере ухудшения почечной функции почек), исключительную важность приобретает необходимость периодического контроля рКлКр по методу Кокрофта-Голта [24,74]. Оптимальная частота мониторирования функции почек неизвестна, разумной представляется ее оценка каждые 6-12 мес, которая может быть чаще или реже в зависимости от давности начала АКТ, тяжести и течения ХБП. Для всех пациентов с ФП и ХБП ежегодно должны взвешиваться польза и риск АКТ, пересматриваться цели лечения [9].

### Эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином

В ключевых РКИ с точки зрения эффективности в профилактике инсульта и системных ТЭО у пациентов с ФП все три ПОАК оправдали гипотезу «не хуже» в сравнении с варфарином [26,30,75-77], в то время как дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и апиксабан в этой первичной конечной точке оказались лучше, чем варфарин (табл. 2). Апиксабан оказался единственным ПОАК, который снижал риск развития смерти от любых причин на 11% ( $p=0,047$ ) [30]. При анализе безопасности прием всех трех ПОАК был связан с более низким риском внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином. Что касается риска больших кровотечений, то ПОАК, по крайней мере, были сопоставимы с варфарином, в то время как дабигатран 110 мг 2 р/сут и апиксабан снижали риск больших кровотечений на 20% ( $p=0,003$ ) и 31% ( $p<0,001$ ) соответственно. Риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме дабигатрана 110 мг 2 р/сут и апиксабана был сопоставим с таковым при назначении вар-

фарина, в то время как дабигатран 150 мг 2 р/сут повышал риск желудочно-кишечных кровотечений на 50% ( $p<0,001$ ) [75], а ривароксабан – на 42% ( $p<0,0001$ ) [26].

Таким образом, апиксабан единственный из ПОАК продемонстрировал не только сопоставимость, но и превосходство перед варфарином в снижении риска трех важных клинических исходов: инсульта, больших кровотечений и смерти от любых причин. Улучшение последнего показателя приобретает особую важность, т.к. у пациентов с ФП, получающих адекватную АКТ, смерть от инсульта и системных ТЭО составляет небольшую долю (3-7%), тогда как на смерть от других причин приходится наибольшая (>90%) часть случаев [30,78].

### Применение ПОАК при легкой и умеренной хронической болезни почек

В ключевых РКИ у пациентов с неклапанной ФП оценивались эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с варфарином [72,79,80], однако выраженная ХБП являлась критерием исключения: рКлКр < 25 мл/мин для апиксабана и рКлКр < 30 мл/мин для дабигатрана и ривароксабана. Используя результаты ключевых РКИ, Т.И. На и соавт. выполнили подгрупповой анализ среди пациентов, разделенных в зависимости от рКлКр (<50, 50-80 и >80 мл/мин) [27].

В подгруппе с умеренной ХБП в сравнении с подгруппой с предшествующей стадией функционального состояния почек в РКИ ARISTOTLE отмечалось некоторое ускользание эффекта апиксабана в уменьшении риска развития инсульта (ОР 0,79, 95%ДИ 0,55-1,14 при рКлКр < 50 мл/мин против ОР 0,74, 95%ДИ 0,56-0,97 при рКлКр 50-80 мл/мин), при этом почти вдвое снижался риск больших кровотечений (ОР 0,50, 95%ДИ 0,38-0,66 при рКлКр < 50 мл/мин против ОР

**Table 3. Subgroup analysis of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants depending on the functional state of the kidneys of patients with atrial fibrillation in the main randomized clinical trials**

**Таблица 3. Подгрупповой анализ эффективности и безопасности ПОАК в зависимости от функционального состояния почек пациентов с фибрилляцией предсердий в ключевых рандомизированных клинических исследованиях**

Параметр	Дабигатран RE-LY		Апиксабан ARISTOTLE	Ривароксабан ROCKET-AF
	150 мг 2 р/сут	110 мг 2 р/сут	Для двух дозировок	Для двух дозировок
<b>Инсульт и системные тромбоэмбolicкие осложнения</b>				
Общая группа	0,66 (0,53-0,82)	0,91 (0,74-1,11)	0,79 (0,66-0,95)	0,79 (0,66-0,96)
>80	0,67 (0,42-1,09)	0,84 (0,54-1,32)	0,88 (0,64-1,22)	0,78 (0,63-0,98)
50-80	0,68 (0,50-0,92)	0,93 (0,70-1,23)	0,74 (0,56-0,97)	
<50	0,56 (0,37-0,85)	0,85 (0,59-1,24)	0,79 (0,55-1,14)	0,84 (0,75-1,23)
	p=0,752	p=0,911	p=0,705	p=0,76
<b>Большие кровотечения</b>				
Общая группа	0,93 (0,81-1,07)	0,80 (0,69-0,93)	0,69 (0,60-0,80)	1,04 (0,90-1,20)
>80	0,84 (0,62-1,13)	0,61 (0,44-0,84)	0,80 (0,61-1,04)	1,07 (0,91-1,26)
50-80	0,91 (0,75-1,11)	0,76 (0,62-0,94)	0,77 (0,62-0,94)	
<50	1,01 (0,79-1,30)	0,99 (0,77-1,28)	0,50 (0,38-0,66)	0,95 (0,72-1,26)
	p=0,639	p=0,061	p=0,030	p=0,48

Данные представлены в виде относительного риска (95% доверительного интервала)

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

0,77, 95%ДИ 0,56-0,97 при рКлКр 50-80 мл/мин). В РКИ ROCKET-AF и RE-LY уровень рКлКр не влиял на риск больших кровотечений ривароксабана и полной дозы дабигатрана (150 мг 2 р/сут), который у этих двух препаратов был сопоставим с варфарином. У пациентов с рКлКр <50 мл/мин сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут) утрачивала свою весомость в снижении риска больших кровотечений в сравнении с варфарином в отличие от групп пациентов с рКлКр 50-80 и >80 мл/мин (табл. 3).

В ключевых РКИ в сравнении с антагонистами витамина К риск больших желудочно-кишечных кровотечений был статистически выше при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут, ривароксабана в стандартной (20 мг 1 р/сут) и сниженной дозах (15 мг 1 р/сут), сопоставим при назначении апиксабана в стандартной (5 мг 2 р/сут) и сниженной дозах (2,5 мг 2 р/сут) и дабигатрана в сниженной дозе (110 мг 2 р/сут) [81].

В РКИ ARISTOTLE в сравнении с варфарином апиксабан 2,5 мг 2 р/сут у пациентов с ФП, имевших ≥2 критериев для снижения дозы, имел сопоставимое преимущество в снижении риска инсульта, как и апиксабан 5 мг 2 р/сут в сравнении с варфарином (ОР 0,52, 95%ДИ 0,25-1,08 для сниженной дозы против ОР 0,82, 95%ДИ 0,68-0,99 для полной дозы апиксабана, p=0,26). Аналогично наблюдалось пропорциональное снижение риска больших кровотечений (ОР 0,50, 95%ДИ 0,27-0,91 для сниженной дозы против ОР 0,71, 95%ДИ 0,67-0,82 для полной дозы апик-

сабана, p=0,25) и риска смерти (ОР 0,96, 95%ДИ 0,69-1,35 для сниженной дозы против ОР 0,89, 95%ДИ 0,80-1,01 для полной дозы апиксабана, p=0,72) [38].

Таким образом, при выборе ПОАК у пациентов с ФП опасность желудочно-кишечных кровотечений ниже у дабигатрана в сниженных дозах, апиксабана в полной и сниженной дозах. Подгрупповой анализ среди пациентов, разделенных в зависимости от рКлКр (<50, 50-80 и >80 мл/мин), показал, что функциональное состояние почек не оказывало значимого влияния на лечебные эффекты всех ПОАК в отношении инсульта и системных ТЭО, и дабигатрана и ривароксабана – в отношении кровотечений. Исключение составляет апиксабан, для которого различия в снижении ОР больших кровотечений в зависимости от уровня рКлКр были значимыми (p=0,03). Это позволяет говорить о том, что в целом в сравнении с варфарином влияние ПОАК на клинические исходы сопоставимы между группой пациентов с умеренной дисфункцией почек и группами пациентов с нормальной и легким снижением функции почек, за исключением апиксабана, у которого протективный эффект в отношении снижения риска больших кровотечений усиливался по мере усугубления функции почек. При соответствующем требованиям снижении дозы сохраняется однородность влияния полной дозы апиксабана на клинические исходы в сравнении с антагонистами витамина К.

## Применение ПОАК при выраженной хронической болезни почек

Эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с ХБП С4 стадии ( $\text{рСКФ} 15-29 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ ) является предметом непрекращающихся дискуссий, временами их использование не рекомендуется, если  $\text{рСКФ} < 30 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$  [82]. Основным аргументом в таких случаях является то, что критерием исключения пациентов в рандомизированных клинических исследованиях служил  $\text{рКлКр} < 25-30 \text{ мл/мин}$ . Однако в связи с этим упускается из виду тот факт, что данный критерий исключения использовался на стартовом этапе исследований, тогда как ХБП является прогрессирующим состоянием со среднегодовым снижением СКФ минус 2,5  $\text{мл/мин}/1,73\text{м}^2$  [83,84]. Из этого следует, что у многих пациентов с КлКр чуть выше порогового уровня 25-30  $\text{мл/мин}$  в начале исследования, показатель функции почек опустился ниже этих значений в течение нескольких лет исследований.

Клиническим следствием математических различий формул  $\text{рСКФ}$  и  $\text{рКлКр}$  является и то, что у части пациентов, отнесенных к ХБП С4 стадии на основании  $\text{рСКФ}$  ( $15-29 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ ), КлКр составляет  $> 25-30 \text{ мл/мин}$ . Из этого следует, что для пациентов этой подгруппы имеется косвенное доказательство эффективности и безопасности ПОАК в сравнении с варфарином, базирующееся на результатах РКИ [85]. Это еще раз подчеркивает важность коррекции дозы ПОАК с учетом  $\text{рКлКр}$ , а не  $\text{рСКФ}$ .

Если отсутствие достаточной доказательной базы вызывает сомнение в применении ПОАК при прогрессирующей ХБП, то, чтобы быть последовательными в этом вопросе, следует отказаться и от использования варфарина, поскольку его преимущества и риски у пациентов с выраженной ХБП также не изучались в рандомизированных РКИ. Тем не менее, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными

препаратами США (FDA) допускает применение некоторых ПОАК у таких пациентов [37,86-88]. Эти разрешения к применению были получены на основании небольших фармакокинетических исследований [37,86-88].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК), которых придерживаются в Российской Федерации при ведении пациентов с ФП, ривароксабан и апиксабан были одобрены для применения у пациентов с ФП и  $\text{рКлКр} 15-30 \text{ мл/мин}$  при условии использования сниженных доз (табл. 4) [25,89].

При сниженном  $\text{рКлКр} 15-49 \text{ мл/мин}$  должна быть уменьшена дозы ривароксабана до 15 мг 1 р/сут [89]. Снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 р/сут оговаривается при  $\text{рКлКр} 30-49 \text{ мл/мин}$  у лиц с высоким риском кровотечений (индекс по шкале HAS-BLED  $\geq 3$  баллов) [89].

Снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 р/сут рекомендовано у лиц с  $\text{рКлКр} 15-29 \text{ мл/мин}$ , а при  $\text{рКлКр} \geq 30 \text{ мл/мин}$  снижение дозы показано при наличии двух из трех критериев: креатинин  $\geq 133 \text{ мкмоль/л}$ , возраст  $\geq 80$  лет и вес  $\leq 60 \text{ кг}$  [89]. Последнее требование по коррекции дозы должно строго соблюдаться, т.к. использование даже близких к пограничным значениям установленных критериев (например, креатинин не 133, а 130 мкмоль/л) может привести к утрате клинических эффектов апиксабана у пациентов с ФП.

Согласно рекомендациям ЕОК рутинное назначение ПОАК противопоказано как пациентам с ФП при выраженной ХБП ( $\text{рКлКр} < 15 \text{ мл/мин}$ ), так и пациентам на гемодиализе [89].

## ПОАК в клинической практике

При четком выполнении рекомендаций по выбору дозового режима эффекты в уменьшении рисков инсульта и системных ТЭО, кровотечений и смерти отно-

**Table 4. Dose regimen of direct oral anticoagulants depending on the functional state of the kidneys**

Таблица 4. Дозовый режим ПОАК в зависимости от функционального состояния почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Дабигатран			Ривароксабан		Апиксабан	
	Нет ограничи- вающих условий	Возраст $\geq 80$ лет	Возраст 75-80 лет и/или другие ФР кровотечений*	Нет ограничи- вающих условий	Наличие 2-х из 3-х условий: креатинин $\geq 133$ мкмоль/л; возраст $\geq 80$ лет; вес $< 60$ кг		
>50	150 мг×2 р/сут	110 мг×2 р/сут	110 мг×2 р/сут	20 мг×1 р/сут 15 мг×1 р/сут	5 мг×2 р/сут	2,5 мг×2 р/сут	
30-49							
<30	Противопоказан				2,5 мг×2 р/сут		

\*снижение дозы возможно по усмотрению врача

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФР – факторы риска

сительно независимы от дозы апиксабана в сравнении с варфарином. Такая универсальность эффектов разных дозировок апиксабана может свидетельствовать о сравнительно широком терапевтическом окне препарата.

Возможно, вышеизложенное объясняет результаты крупного ретроспективного исследования, анализирующего врачебные назначения на старте АКТ у 112187 пациентов с неклапанной ФП, выбранных из базы данных медицинского страхования Medicare с октября 2010 г. по март 2017 г. [90]. Назначение ПОАК стало резко возрастать с момента их одобрения, а в первом квартале 2017 г. 7502 пациентам с выявленной ФП назначили ПОАК в 78,9% случаев, тогда как варфарин – в 21,1%. Среди ПОАК апиксабан был назначен в 50,1% случаев, и шансы его выбора увеличивались у пациентов с ФП более старшей возрастной группы, которые, как правило, имеют прогрессирующие изменения структуры или функции почек, у лиц с более высокими рисками инсульта и кровотечений, коморбидностью по индексу Чарлсона и принадлежностью к женскому полу ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с неклапанной ФП, имеющих легкое и умеренное снижение функции почек, сопоставимы с благоприятными клиническими эффектами, выявленными в более широкой выборке лиц с нормальной почечной функцией. Данные об эффективности и безопасности ПОАК у больных ФП с выраженной ХБП, в том числе, у лиц, получающих заместительную почечную терапию, ограничены, что лимитирует их применение у данной категории пациентов.

Все ПОАК показали, как минимум, сопоставимую с варфарином эффективность в профилактике инсуль-

тов, и были лучше антагонистов витамина К в снижении риска внутричерепных кровотечений у пациентов с неклапанной ФП. Прямые сравнительные исследования, которые смогли бы продемонстрировать преимущество одного ПОАК над другим, не выполнялись и, вероятно, не будут проведены. Вместе с тем непрямые сравнения ПОАК дают представление о некоторых преимуществах апиксабана в эффективности и безопасности. Во-первых, апиксабан уменьшает риск летального исхода от любых причин, который является преобладающим в структуре смертности пациентов с ФП. Во-вторых, только апиксабан превосходит варфарин в снижении риска больших кровотечений у пациентов с расчетным клиренсом креатинина  $<50$  мл/мин. В-третьих, апиксабан имеет один из лучших профилей безопасности в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений. Возможно, эти обстоятельства делают апиксабан наиболее часто называемым препаратом при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Правильный выбор рекомендованных дозировок с учетом всех факторов является основополагающим принципом воспроизведения эффектов ПОАК у пациентов с ФП в условиях повседневной клинической практики. В этом аспекте функциональное состояние почек может являться определяющим фактором, что еще раз подчеркивает необходимость его систематического контроля с применением формулы расчетного клиренса креатинина по методу Кокрофта-Голта.

**Отношения и Деятельность:** публикация статьи поддержана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Relationships and Activities:** the publication of the article is supported by Pfizer, but it did not affect his own opinion of the authors.

## References / Литература

1. 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. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O., et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet. 2013;382:158-69. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
3. Borhani G., Savelieva I., Dan G.A., et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making - a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace. 2015;17:1169-96. DOI:10.1093/europace/euv202.
4. Friberg L., Hammar N., Ringh M., et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm cohort-study on atrial fibrillation (SCAF-study). Eur Heart J. 2006;27(16):1954-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehl146.
5. Christiansen C.F., Schmidt M., Lambreg A.L., et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. J Thromb Haemost. 2014;12:1449-54. DOI:10.1111/jth.12652.
6. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. Blood Rev. 2011;25:271-8. DOI:10.1016/j.blre.2011.07.001.
7. Jun M., James M.T., Manns B.J., et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. BMJ. 2015;350:h246. DOI:10.1136/bmj.h246.
8. Luo J.C., Leu H.B., Hou M.C., et al. Nonpeptic ulcer, nonvariceal gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients. Am J Med. 2013;126:e25-e32. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.09.010.
9. Kirchhof P., Benussi S., Koteka 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/eurheartj/ehw210.
10. Loo S.Y., Dell'Aniello S., Huiart L., Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. Br J Clin Pharmacol. 2017;83:2096-106. DOI:10.1111/bcp.13299.
11. Desai N.R., Krumme A.A., Schneeweiss S., et al. Patterns of initiation of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation - quality and cost implications. Am J Med. 2014;127:1075-82. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.05.013.
12. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. Am Heart J. 2009;158:629-36. DOI:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
13. Conen D., Chae C.U., Glynn R.J., et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2011;305:2080-7. DOI:10.1001/jama.2011.659.
14. Shih C.J., Ou S.M., Chao P.W., et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. Circulation. 2016;133:265-72. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294.
15. Bansal N., Fan D., Hsu C.Y., et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001303. DOI:10.1161/JAH.114.001303.

***DOACs in Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction***  
**ПОАК при фибрillationе предсердий и дисфункции почек**

16. Friberg L., Benson L., Lip G.Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36:297-306. DOI:10.1093/eurheartj/ehu139.
17. Winkelmayer W.C., Patrick A.R., Liu J., et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:349-57. DOI:10.1681/ASN.2010050459.
18. Goldstein B.A., Arce C.M., Hlatky M.A., et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation.* 2012;126:2293-301. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096606.
19. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L., et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm.* 2014;11:1752-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.06.021.
20. Chan P.H., Huang D., Yip P.S., et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace.* 2016;18:665-71. DOI:10.1093/europace/euv289.
21. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y., et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013;127:224-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
22. Roldan V., Marin F., Manzano-Fernandez S., et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost.* 2013;109:956-60. DOI:10.1160/TH13-01-0054.
23. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000250. DOI:10.1161/JAHA.113.000250.
24. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2246-76. DOI:10.1161/CIR.0000000000000665.
25. 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;64:2471-82. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.051.
26. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020 Aug 29:ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
27. Ha J.T., Badve S.V., Jun M. Recent evidence for direct oral anticoagulants in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(3):251-61. DOI:10.1097/MNH.0000000000000493.
28. Yang J.Y., Lee T.C., Montez-Rath M.E., et al. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:495-506. DOI:10.1681/ASN.2011070658.
29. Hagendorf R., Farkas N., Vincze A., et al. Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23:8415-25. DOI:10.3748/wjg.v23.i47.8415.
30. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
31. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X., et al. Gastrointestinal safety of direct oral anticoagulants: a large population-based study. *Gastroenterology.* 2017;152:1014-22. DOI:10.1053/j.gastro.2016.12.018.
32. Padirini R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants in patients with renal failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(1):1-12. DOI:10.1007/s13318-018-0501-y.
33. Chang M., Yu Z., Shenker A., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):637-45. DOI:10.1002/jcpp.633.
34. Leil T.A., Frost C., Wang X., et al. Model-based exposure-response analysis of apixaban to quantify bleeding risk in special populations of subjects undergoing orthopedic surgery. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3:e136. DOI:10.1038/psp.2014.34.
35. Byon W., Sweeney K., Frost C., Boyd R. Population pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory exposure-response analyses of apixaban in subjects treated for venous thromboembolism. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(5):340-9. DOI:10.1002/psp.12184.
36. Cirincione B., Kowalski K., Nielsen J., et al. Population pharmacokinetics of apixaban in subjects with non-valvular atrial fibrillation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7(11):728-38. DOI:10.1002/psp.12347.
37. 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/jcpp.628.
38. Zeitouni M., Giczevska A., Lopes R.D., et al. Clinical and pharmacological effects of apixaban dose adjustment in the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1145-55. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.060.
39. Mueck W., Stampfuss J., Kubitzka D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:1-16. DOI:10.1007/s40262-013-0100-7.
40. Kubitzka D., Becka M., Mueck W., et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):703-12. DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
41. Mueck W., Lensing A., Agnelli G., et al. Rivaroxaban: 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):675-86. DOI:10.2165/11595320-000000000-00000.
42. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(2):386-99. DOI:10.1124/dmd.107.019083.
43. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(3):292-303. DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.
44. 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;49:259-68. DOI:10.2165/11318170-000000000-00000.
45. Delanaye P., Guerber F., Scheen A., et al. Discrepancies between the Cockcroft-Gault and Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) equations: implications for refining drug dosage adjustment strategies. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(2):193-205. DOI:10.1007/s40262-016-0434-z.
46. Earley A., Miskulin D., Lamb E.J., et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156:785-95. DOI:10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00391.
47. Levey A.S., Greene T., Schluchter M.D., et al. Glomerular filtration rate measurement in clinical trials. Modification of Diet in Renal Disease Study Group and the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:1159-71.
48. 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.
49. Delanaye P., Mariat C. The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:513-22. DOI:10.1038/nrneph.2013.143.
50. Delanaye P., Cavalier E., Mariat C., et al. MDRD or CKD EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol.* 2010;11:8. DOI:10.1186/1471-2369-11-8. DOI:10.1186/1471-2369-11-8.
51. Gaspari F., Ruggenenti P., Porrini E., et al. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* 2013;84:164-73. DOI:10.1038/ki.2013.47.
52. MacIsaac R.J., Ekinci E.I., Premaratne E., et al. The chronic kidney Disease-Epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of glomerular filtration rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol.* 2015;16:198. DOI:10.1186/s12882-015-0196-0.
53. Lingli X., Qing Z., Wenfang X. Diagnostic value of the Modification of Diet in Renal Disease and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48(6):1-15. DOI:10.1177/0300060520925950.
54. Matzke G.R., Aronoff G.R., Atkinson A.J., et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease - a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:1122-37. DOI:10.1038/ki.2011.322.
55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.76
56. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41. DOI:10.1159/000180580.
57. Millar J.A. The Cockcroft and Gault formula for estimation of creatinine clearance: a friendly deconstruction. *N Z Med J.* 2012;125:119-22.
58. Flamant M., Haymann J.P., Vidal-Petiot E., et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:847-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.08.001.
59. MacCallum P.K., Mathur R., Hull S., et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3:e003343. DOI:10.1136/bmjjopen-2013-003343.
60. Hellden A., Odar-Cederlöf I., Nilsson G., et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open.* 2013;3:e002686. DOI:10.1136/bmjjopen-2013-002686.
61. Melloni C., Peterson E.D., Chen A.Y., et al. Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:991-6. DOI:10.1016/j.jacc.2007.11.045.
62. Dufour B., Toussaint-Hacquard M., Kearney-Schwartz A. Glomerular filtration rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than modification of the diet in renal disease equation in older patients with prophylactic enoxaparin. *J Nutr Health Aging.* 2012;16:647-52. DOI:10.1007/s12603-012-0072-6.
63. European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Pradaxa [cited Apr 5, 2020]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
64. European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Xarelto [cited Apr 5, 2020]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf).
65. European Medicines Agency. Annex I. Summary of product characteristics: Eliquis [cited Apr 5, 2020]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf).
66. Andrade J.G., Hawkins N.M., Fordyce C.B., et al. Variability in non-vitamin K antagonist oral anticoagulants dose adjustment in atrial fibrillation patients with renal dysfunction: the influence of renal function estimation formulae. *Can J Cardiol.* 2018;34(8):1010-8. DOI:10.1016/j.cjca.2018.04.019.
67. 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. DOI:10.1161/JAHA.113.000535.

***DOACs in Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction***  
***ПОАК при фибрилляции предсердий и дисфункции почек***

68. Camm A.J., Amarenco 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;37:1145-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehv466.
69. 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;69:2779-90. DOI:10.1103/atm.2017.09.19.
70. Steinberg BA., Shrader P., Thomas L., et al. Off-label dosing of non- vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2597-604. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.966.
71. Bell A.D., Gross P., Heffernan M., et al. Appropriate use of antithrombotic medication in Canadian patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117:1107-11. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.12.055.
72. 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.
73. Andreu-Cayuelas J.M., Pastor-Perez F.J., Puche C.M., et al. Impact of variations in kidney function on nonvitamin K oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and recent acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:134-40. DOI:10.1016/j.rec.2015.06.021.
74. 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;367:625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
75. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
76. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
77. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:2271-2281. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
78. Marijon E., Heuzey J.Y.L., Stuart Connolly S., et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. A competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anti-coagulant therapy study. *Circulation.* 2013;128:2192-201. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491.
79. Hijazi Z., Hohnloser S., 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 (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014;129:961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
80. 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.
81. Eikelboom J., MD, Geno Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11S):3-8. DOI:10.1016/j.ajem.2016.09.046.
82. Schlieper G., Schwenger V., Remppis A., et al. [Anticoagulation in patients with chronic kidney disease: recommendations from the working group "Heart-Kidney" of the German Cardiac Society and the German Society of Nephrology] *Internist (Berl).* 2017;58:512-21. DOI:10.1007/s00108-017-0220-5.
83. Coresh J., Turin T.C., Matsushita K., et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA.* 2014;311:2518-31. DOI:10.1001/jama.2014.6634.
84. Naimark D.M., Grams M.E., Matsushita K., et al. Past decline versus current eGFR and subsequent mortality risk. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2456-66. DOI:10.1681/ASN.2015060688.
85. 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.
86. Kooiman J., van der Hulle T., Maas H., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran 75 mg b.i.d. in patients with severe chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2442-4. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.516.
87. Dias C., Moore K.T., Murphy J., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2016;43:229-36. DOI:10.1159/000445328.
88. De Vries A.S., Caluwe R., Bailleul E., et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:91-8. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.01.022.
89. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
90. Zhu J., Alexander G.C., Nazarian S., Segal J.B. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation. 2010-2017. *Pharmacotherapy.* 2018;38:907-20. DOI:10.1002/phar.2158.

*About the Authors / Сведения об авторах:*

**Кобалава Жанна Давидовна** [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

**Шаваров Андрей Анатольевич** [Andrey A. Shavarov]

eLibrary SPIN 2506-1546, ORCID 0000-0003-3929-431X

**Вацик-Городецкая Мария Васильевна**

[Maria V. Vatsik-Gorodetskaya] ORCID 0000-0001-9806-4464