

Защита функции почек как важный компонент комплексного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий

Павлова Т.В.*

Самарский государственный медицинский университет Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

Увеличение продолжительности жизни населения закономерно сопровождается ростом распространенности заболеваний, для которых пожилой и старческий возраст являются факторами риска. К таким нозологиям, в том числе, относятся фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП), которые зачастую протекают сочетанно. В этом случае значительно повышается риск развития как тромбозно-болических, так и геморрагических осложнений вследствие взаимногоотягчающего влияния этих заболеваний. Кроме того, в данной группе больных отмечена высокая частота коронарных событий, и основной причиной смерти пациентов с ФП и ХБП являются сердечно-сосудистые осложнения. Следовательно, такие пациенты требуют комплексного подхода при лечении, а их ведение является сложной клинической задачей. Прямой оральный антикоагулянт ривароксабан наиболее изучен в популяции коморбидных пациентов с ФП и ХБП и доказал высокую эффективность и безопасность у данных больных в рандомизированных контролируемых исследованиях. Кроме того, ривароксабан показал значительное снижение риска инфаркта миокарда у широкого спектра пациентов, а также возможность сохранности функции почек в большей мере по сравнению с терапией варфарином и вероятное положительное влияние на снижение риска ухудшения когнитивных функций. Однократный режим дозирования может способствовать повышению приверженности лечению, являющейся ключевым условием обеспечения вышеперечисленных эффектов. Таким образом, перечисленные факторы позволяют достичь комплексной защиты коморбидных пациентов с ФП и ХБП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, коморбидные состояния, антикоагулянты, приверженность лечению.

Для цитирования: Павлова Т.В. Защита функции почек как важный компонент комплексного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(6):916-926. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-08.

Renal Function Protection as an Important Component of a Comprehensive Approach to the Management of Patients with Atrial Fibrillation

Pavlova T.V.*

Samara State Medical University, Samara, Russia

The increase in the life expectancy of the population is accompanied by an increase in the prevalence of diseases for which old and senile age are risk factors. Atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) are two diseases that can coexist in a patient. The risk of ac thromboembolic and hemorrhagic events in this case increases due to the mutual aggravating influence of these diseases. In addition, these patients have a high incidence of coronary events, and cardiovascular complications are the main cause of death in patients with AF and CKD. Consequently, such patients require an integrated approach to treatment, and their management is a complex clinical task. The direct oral anticoagulant rivaroxaban has been most studied in a population of comorbid AF and CKD patients and has proven a high efficacy and safety profile in these patients in randomized controlled trials. In addition, rivaroxaban has shown a significant reduction in the risk of myocardial infarction in various patients, as well as the possibility of preserving renal function to a greater extent compared with warfarin therapy, and a possible positive effect on reducing the risk of cognitive impairment. A single dosing regimen can improve adherence to treatment, which is one of the key conditions for achieving the above effects. Thus, these factors make it possible to achieve comprehensive protection of comorbid patients with AF and CKD.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, comorbid conditions, anticoagulants, adherence to treatment.

For citation: Pavlova T.V. Renal function protection as an important component of a comprehensive approach to the management of patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(6):916-926. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): pvtam63@mail.ru

Введение

Популяционные исследования, проведенные за последнее десятилетие, свидетельствуют об увеличении распространенности хронической болезни почек (ХБП) среди населения всех стран мира. Так, согласно результатам крупнейшего мета-анализа, включившего данные о 6908440 пациентах, средняя частота встречаемости ХБП составляет около 13,4% (11,7-15,1%), а ХБП 3-5 стадий – 10,6% (9,2-12,2%) [1]. При этом

среди лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) поражение почек встречается еще чаще. Например, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) распространенность ХБП, согласно данным российского популяционного исследования РЕКВАЗА, значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 47% [2]. Результаты другого отечественного анализа, опубликованного в 2020 г., показали, что среди 2983 пациентов с ФП, лечившихся в кардиологических стационарах, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м² было выявлено у 794 человек (27%). Из них доля больных с ХБП 3б-5 стадий

Received/Поступила: 09.11.2021

Accepted/Принята в печать: 18.12.2021

составила 65%, а у 35% пациентов было впервые зарегистрировано снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [3].

Более того, к настоящему моменту установлено, что основной причиной смерти пациентов с ХБП являются ССЗ [4], при этом в случае сочетанного течения ХБП и ФП прогноз больных значительно ухудшается. Опубликованы результаты работ, подтверждающих наличие подобного взаимного отягощения [5,6]. Так, исследование, включавшее 81088 американцев с ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) без установленного ранее диагноза ФП показало, что в течение пятилетнего периода наблюдения доказанный эпизод ФП развился у 6269 лиц (7,7%), при этом смертность в группе больных с ФП составила 145 на 1000 пациенто-лет в сравнении с 51 на 1000 пациенто-лет в группе синусового ритма ($p < 0,001$) [5]. На повышение риска инсульта и смерти при сочетании ХБП и ФП указывают и результаты шведского анализа, выполненного среди пациентов с ХБП ($n=116184$) [6]. Средний период наблюдения составил 3,9 года, по истечении которого ФП, подтвержденная инструментальными методами обследования, была зарегистрирована у 13412 больных (12%). Также было установлено, что у лиц с уровнем СКФ <30 мл/мин/1,73 м² частота возникновения ФП была выше, чем в группе больных с СКФ в диапазоне 45-60 мл/мин/1,73 м² – 46,3 и 29,4 на 1000 пациенто-лет соответственно ($p < 0,001$). В случае возникновения ФП смертность пациентов увеличивалась в сравнении с лицами с синусовым ритмом (205,1 против 67,5 на 1000 пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$); возрастала и частота инсультов (53,8 против 16,6 на 1000 пациенто-лет соответственно, $p < 0,001$). Данные датского национального регистра [7], включавшего в целом 132372 больных с неклапанной ФП, доказали, что у лиц с ФП и ХБП повышен риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в сравнении с больными без поражения почек (отношение рисков [ОР] 1,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,38-1,59; $p < 0,001$). О статистически значимом повышении риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП в случае присоединения ФП сообщают и N. Bansal и соавт. [8]. Так, риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастал в 3,64 раза, инсульта – в 2,66 раза, смерти – в 3,3 раза [8].

Достаточно высокую частоту сочетанного поражения сердца и почек можно объяснить несколькими патогенетическими механизмами. Во-первых, данные заболевания имеют общие факторы риска, способствующие их развитию – это пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет, курение, ожирение. Например, согласно

исследованию L. Тароі и соавт. такие заболевания, как АГ, ХСН и ХОБЛ у пожилых пациентов с ХБП являются независимыми предикторами ФП, при этом частота ее возникновения прямо пропорциональна исходному количеству факторов риска [9]. Во-вторых, снижение функциональной активности почек приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы и нарушению гемодинамики, что в сочетании с электролитными изменениями может способствовать манифестации ФП. В-третьих, наличие фоновой ФП негативно влияет на функцию почек вследствие уменьшения их перфузии, тромбоэмболий почечных артерий и последующего склерозирования почечной ткани.

Таким образом, прогрессирование ХБП и персистирующие ФП – процессы не только взаимосвязанные, но и усугубляющие течение друг друга. Кроме того, как при ФП, так и при ХБП развиваются такие патофизиологические изменения, как гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, внутрипочечная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, недостаточность эндогенных механизмов, обеспечивающих эффективный салурез и натрийурез [10]. На основании изучения взаимосвязанных нарушений со стороны почек и сердца была предложена концепция «кардиоренального континуума», которая рассматривает изменения, описанные выше, как звенья единого патологического процесса [11,12]. Сочетанное течение ФП и ХБП характеризуется не только повышенным риском ТЭО, но и увеличением частоты кровотечений, что обусловлено особенностями патогенеза данных заболеваний, так и механизмом действия антикоагулянтов [7,13]. Тем не менее, антикоагулянтная терапия является обязательным компонентом лечения и показана подавляющему числу больных с ФП, так как значительно улучшает их прогноз [7,13,14].

Именно поэтому ведение пациента с ФП требует от врача понимания механизмов, способствующих вовлечению в патологический процесс почек, а также особого внимания к оценке их состояния. Кроме того, при лечении подобных пациентов целесообразно использовать именно те антикоагулянтные препараты, которые доказали свое протективное действие в отношении почечной функции по итогам крупных клинических исследований. Однако до настоящего времени публикуются работы, свидетельствующие о ненадлежащем качестве лечения пациентов с ФП: так, результаты проспективного регистра GARFIELD-AF, включавшего 28628 пациентов с ФП, показали несоответствие лечения, назначаемого врачами в реальной клинической практике, современным рекомендациям [13]. В итоге авторы работы делают особый акцент на необходимости назначения оптимальной антикоагулянтной терапии с учетом наличия сопутствующей пато-

логии, включая и ХБП [13]. Эти выводы подтверждаются еще целым рядом работ, в том числе, и отечественных [15-18].

Фармакокинетические особенности и ограничения применения антикоагулянтов у пациентов с хронической болезнью почек

В настоящее время в Российской Федерации для длительного применения у пациентов с ФП используются четыре оральных антикоагулянта (ОАК) – антагонист витамина К (АВК) варфарин и три прямых оральных антикоагулянта (ПОАК) – аписабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан [19-22]. Каждый из перечисленных лекарственных препаратов позволяет достичь состояния терапевтической гипокоагуляции, однако необходимо учитывать, что они различаются между собой по механизму действия, особенностям метаболизма и наличию плейотропных влияний.

Механизм действия АВК варфарина заключается в блокаде активной формы витамина К, участвующей в заключительных стадиях синтеза четырех факторов свертывания крови – II, VII, IX и X, вследствие чего активность последних значительно уменьшается [22]. Варфарин более 60 лет применяется в клинической медицине, однако его использование всегда было сопряжено с ощутимым, обременяющим влиянием на качество жизни пациентов. Вследствие небольшого терапевтического окна обязательным является регулярный лабораторный контроль выраженности его гипокоагуляционного действия с использованием международного нормализованного отношения (МНО), что требует периодического, как правило, ежемесячного посещения лечебного учреждения. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) это ограничение становится еще более значимым, так как частое посещение поликлиник может быть сопряжено с более высоким риском заражения COVID-19 пациентов с ФП, являющихся, как правило, пожилыми и относящихся к группе высокого риска. Кроме того, у некоторых пациентов отмечается непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики варфарина, что приводит к необходимости еще более частого определения МНО. Недостатком варфарина является также медленное начало и прекращение действия, а также большое количество пищевых и лекарственных взаимодействий. Кроме того, в последние годы было доказано, что варфарин, блокируя активацию витамина К, подавляет не только синтез факторов свертывания крови, но других витамин К-зависимых белков. Один из них – матриксный Gla-протеин является мощным ингибитором кальцификации артериальных сосудов, поэтому снижение функциональной активности последнего вследствие воздействия варфарина приводит к быстро прогрессирующему отложению кальция в

стенке артерий. Этот феномен в настоящее время считается одним из побочных эффектов длительной терапии варфарином [23,24]. Исследования показали, что чем дольше продолжается данное лечение, тем больше выражена кальцификация коронарных артерий [25]. Об этом неблагоприятном свойстве варфарина особенно важно помнить при ведении пациентов с сопутствующим атеросклерозом, так как точечные отложения кальция в атеросклеротических бляшках приводят к их дестабилизации, способствуя разрывам и последующему тромбированию просвета артерий с клинической манифестацией острого коронарного синдрома (ОКС).

Кроме того, большой клинический опыт применения АВК варфарина у больных с ХБП показывает, что по мере снижения функции почек поддерживать уровень гипокоагуляции в целевом диапазоне становится все сложнее, в связи с чем ощутимо возрастает риск возникновения больших кровотечений [26-28]. Увеличивается количество сообщений и о развитии острого повреждения почек (ОПП) на фоне терапии варфарином [29,30], при этом указывается, что летальность в случае возникновения ОПП возрастает на 65% [31]. Причиной ОПП считаются гломерулярные кровоизлияния, при этом авторы особо подчеркивают, что у больных в этот момент отсутствуют другие возможные причины повреждения почек, а значения МНО соответствуют терапевтическому диапазону [30]. Таким образом, применение варфарина у пациентов с нарушением функции почек требует особой осторожности.

В течение последних лет в различных клинических ситуациях все более широко используются антикоагулянты нового поколения, механизм действия которых состоит в «прямой» блокаде активных центров молекул IIa или Xa факторов свертывания крови [19-21]. Согласно актуальной версии клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2020 г., именно эти антикоагулянты являются препаратами выбора для профилактики ТЭО у большинства пациентов с ФП [32]. Американское национальное проспективное когортное исследование ORBIT-AF II установило, что уже с 2013 по 2016 гг. практикующие врачи у 75% пациентов с впервые возникшей ФП выбирали в качестве стартовой антикоагулянтной терапии именно ПОАК, а не варфарин [33]. Такой приоритет обусловлен, в первую очередь, лучшим профилем эффективности и безопасности ПОАК. Кроме того, ПОАК имеют преимущества перед варфарином у пациентов с ФП и ХБП: так, в 2019 г. были опубликованы результаты объединенного анализа четырех РКИ фазы III, сравнявших профили эффективности и безопасности варфарина со всеми ПОАК в целом у пациентов с ФП и ХБП [34]. В исследование было включено 70952 пациента, из которых ХБП была диагностирована у 45265

(64%). ПОАК принимали 41942 больных (59%), варфарин – 29010 (41%). Авторы оценивали целый ряд показателей, в том числе, и «чистую клиническую выгоду», которая свидетельствует о целесообразности проведения какого-либо терапевтического вмешательства. В рамках данного анализа чистая клиническая выгода означала степень снижения количества серьезных ишемических событий по сравнению с количеством развившихся серьезных кровотечений. Было установлено, что польза от применения ПОАК прогрессивно повышалась по мере нарастания почечной дисфункции и составляла 0,72 при отсутствии ХБП, 1,59 – при легкой степени ХБП, и 2,74 – при умеренной степени ХБП. В целом ПОАК по сравнению с варфарином показали снижение риска развития инсультов и системных ТЭО на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,73-0,88; $p < 0,01$), смерти от всех причин – на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,84-0,99; $p = 0,031$), и больших кровотечений – на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66-0,96; $p = 0,017$).

Различия и результаты рандомизированных контролируемых исследований III фазы, изучавших прямые оральные антикоагулянты

У больных с ХБП выбор в пользу конкретного ПОАК должен быть сделан с учетом особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики в данной клинической ситуации, а также с учетом наличия доказательной базы профиля эффективности и безопасности, полученного в соответствующей популяции пациентов и с учетом возможностей влияния на прогноз за счет нивелирования рисков снижения функции почек, коронарных осложнений и низкой приверженности терапии, являющейся ключевым условием обеспечения ее положительного эффекта. Каждый из ПОАК элиминируется из организма с участием почек, однако доля данного пути выведения различна, и достигает максимума у дабигатрана этексилата – 85% [19]. Дабигатрана этексилат противопоказан при клиренсе креатинина (КлКр) < 30 мл/мин [19]. Доля почечной экскреции ривароксабана и апиксабана примерно одинакова, и составляет 33% и 27% соответственно [20,21]. Пороговое значение КлКр, при котором данные препараты могут быть назначены, составляет 15 мл/мин [20,21]. Возможность применения ПОАК у больных с ФП и ХБП была изучена, в первую очередь, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) ROCKET AF (ривароксабан), RE-LY (дабигатрана этексилат) и ARISTOTLE (апиксабан), однако количество пациентов с ХБП, участвовавших в них, и дизайны исследований существенно различались [35-37].

Следует особо подчеркнуть, что только в РКИ ROCKET AF у пациентов с нарушением функции почек (КлКр < 50 мл/мин) исходно было запланировано изучение спе-

циальной сниженной дозировки ривароксабана – 15 мг/сут, в то время как в дизайнах РКИ RE-LY и ARISTOTLE подобное снижение дозы для пациентов с недостаточностью почечной функции предусмотрено не было [37-40]. Основой для создания именно такого дизайна РКИ ROCKET AF послужили результаты более раннего исследования по изучению влияния нарушенной функции почек различной степени выраженности на фармакокинетику, фармакодинамику и показатели безопасности однократного приема ривароксабана [38]. Было установлено, что выведение ривароксабана почками уменьшается по мере нарастания их дисфункции, но это влияние было умеренным даже у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Кроме того, было доказано предсказуемое антикоагулянтное и дозозависимое действие ривароксабана с быстрым началом (в пределах 2-4 ч) и периодом полувыведения 7-11 ч и 11-13 ч для молодых и пожилых людей соответственно. Биодоступность ривароксабана при пероральном приеме дозы 10 мг составляет 80-100% [39].

Учитывая полученные результаты, в РКИ III фазы ROCKET AF исходно было запланировано применение ривароксабана в дозе 15 мг/сут при снижении КлКр < 50 мл/мин, в то время как лица с КлКр ≥ 50 мл/мин принимали ривароксабан в дозе 20 мг/сут [36]. Число пациентов с КлКр в диапазоне 30-49 мл/мин составило 20,7% ($n = 2\ 950$), а по сравнению с пациентами с КлКр ≥ 50 мл/мин они были старше (71 год и 79 лет соответственно) и имели более высокую частоту тромбоэмболических и геморрагических событий, независимо от группы антикоагулянтного лечения. Важно отметить, что пациенты с ФП и сниженной функцией почек, включенные в ROCKET AF, имели наиболее высокий риск инсульта в сравнении с пациентами, участвующими в РКИ других ПОАК (средний балл по шкале CHADS₂ в ROCKET AF составил 3,7 против 2,6 в ARISTOTLE, в RE-LY цифра не приведена; доля пациентов с суммой баллов 3-6 по CHADS₂ составила 91% в ROCKET AF и по 45% в – ARISTOTLE и RE-LY) [36,41,42]. В популяции «по протоколу» у пациентов, получавших ривароксабан 15 мг/сут, частота регистрации первичных конечных точек (инсульт или системная эмболия) составила 2,32 на 100 пациенто-лет в сравнении с 2,77 на 100 пациенто-лет в группе больных, получавших варфарин. Эти результаты свидетельствуют о благоприятном профиле эффективности ривароксабана независимо от почечной функции – у пациентов с КлКр > 50 мл/мин частота регистрации первичных конечных точек составила 1,57 на 100 пациенто-лет в группе ривароксабана и 2,00 на 100 пациенто-лет – в группе варфарина. В популяции «в соответствии с назначенным лечением» частота первичной конечной точки в группе пациентов,

получавших ривароксабан 15 мг/сут, составила 2,95 на 100 пациенто-лет в сравнении с 3,44 на 100 пациенто-лет в группе варфарина (ОР 0,86; 95% ДИ 0,63-1,17). Таким образом, по сравнению с варфарином назначение сниженной дозы ривароксабана пациентам с КлКр < 50 мл/мин показало профиль эффективности, сопоставимый с полученным в общей популяции исследования ROCKET AF.

Частота возникновения первичной конечной точки безопасности (большие и клинически значимые небольшие кровотечения) была сопоставима с группой варфарина у пациентов, получавших 15 мг ривароксабана (ОР 0,98; 95% ДИ 0,84-1,14). В группе ривароксабана такие показатели безопасности, как частота кровотечений в жизненно важные органы и частота фатальных кровотечений были ниже на 45% и 61% соответственно, чем в группе варфарина (ОР 0,55; 95% ДИ 0,30-1,00 и ОР 0,39; 95% ДИ 0,15-0,99 соответственно). При этом более низкая частота фатальных кровотечений в группе ПОАК ривароксабана соответствовала результатам, полученным у пациентов с сохраненной функцией почек (ОР 0,55; 95% ДИ 0,32-0,93) [38].

В РКИ RE-LY больные рандомизировались в группы приема дабигатрана этексилата в дозах 110 мг 2 р/сут или 150 мг 2 р/сут в соотношении 1:1 без учета почечной функции. Согласно опубликованным данным число пациентов со сниженной почечной функцией (КлКр 31-49 мл/мин) в РКИ RE-LY составило 3554 (20%), при этом только 1196 из них (9,9%) получали сниженную дозу дабигатрана этексилата [39]. В соответствии с инструкцией, утвержденной Росздравнадзором, у больных с ФП при КлКр 30-50 мл/мин дабигатрана этексилат должен использоваться в полной дозе (150 мг 2 р/сут), и в отсутствие других факторов риска кровотечений снижение дозы не требуется [19].

Дозирование апиксабана в регистрационном РКИ ARISTOTLE проходило сложнее – для снижения его дозы до 2,5 мг 2 р/сут было необходимо наличие двух критериев из следующих трех: уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль, масса тела ≤ 60 кг, возраст ≥ 80 лет. В итоге число пациентов с КлКр в диапазоне 25-50 мл/мин составило 3017 (17%), а сниженная доза апиксабана была назначена лишь 149 из них, что составляет 1,6% от общего числа пациентов, получавших апиксабан [40].

Таким образом, в отличие от апиксабана и дабигатрана этексилата только ривароксабан изучался в РКИ в сниженной («почечной») дозировке (15 мг/сут) у пациентов с ФП и ХБП (КлКр 30-49 мл/мин). В итоге данный дизайн РКИ ROCKET AF обосновал простоту подбора дозы ривароксабана у больных с ФП и ХБП. Кроме того, в сравнении с пациентами, включенными в РКИ RE-LY и ARISTOTLE, популяция больных

в исследовании ROCKET AF характеризовалась самым высоким риском ТЭО и была наиболее «возрастной» и коморбидной, что в целом соответствует среднестатистическим характеристикам российской популяции больных с ФП [2,37,39,40]. При этом именно такие характеристики пациентов, как пожилой возраст, сопутствующие ХСН и ХБП являются факторами, способствующими прогрессированию почечной дисфункции [43].

Таким образом, единственный критерий для снижения дозы ривароксабана – уровень КлКр < 50 мл/мин [32]. Однако необходимо помнить, что расчет данного показателя для выбора дозы любого ПОАК должен быть выполнен с использованием формулы Кокрофта-Голта [44], так как именно этот метод расчета применялся во всех регистрационных РКИ с антикоагулянтами. Оценка СКФ посредством других формул (MDRD, СКД-EPI) может привести к необоснованному снижению или повышению доз этих лекарственных препаратов. Например, Z. Hijazi и соавт. сообщают, что корреляция между формулами Кокрофта-Голта и СКД-EPI составляет всего лишь 0,49 [45]. Данный результат подтверждается и итогами отечественной работы, целью которой было определение потенциального влияния различных методов оценки нарушения функции почек на дозу ПОАК у пациентов с ФП [46]. В итоге было установлено, что при сравнении СКФ, рассчитанной по формулам MDRD и СКД-EPI, с КлКр, вычисленным по формуле Кокрофта-Голта, расхождение полученных значений снижения функции почек наблюдалось в 23,4% и 27,6% случаев соответственно. Авторы делают вывод, что данные расхождения могли приводить как к необоснованному снижению дозы ПОАК (10,6% и 17,0% соответственно), так и к назначению избыточной дозы (12,8% и 10,6% соответственно) [46].

Таким образом, у пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, корреляция между расчетными показателями, характеризующими почечную функцию, и вычисленными с использованием разных методов, существенно различается. Следовательно, формулы расчета Кокрофта-Голта, MDRD и СКД-EPI не являются взаимозаменяемыми, и применение формул расчета СКФ (MDRD и СКД-EPI) вместо КлКр (Кокрофт-Голт) для оценки функции почек может сопровождаться ошибками при выборе дозы ПОАК у значительной доли пациентов и, следовательно, приводить к увеличению риска тромбоемболических или геморрагических осложнений.

Использование необоснованно низких доз прямых оральных антикоагулянтов

Неблагоприятные последствия нарушения рекомендованного режима дозирования были оценены в

когортном исследовании, включавшем 55644 пациентов с ФП [47]. Целью анализа являлось изучение клинической эффективности и безопасности сниженных доз ПОАК (апиксабан 2,5 мг 2 р/сут, дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/сут и ривароксабан 15 мг 1 р/сут) в сравнении с варфарином у пациентов с ФП, которые ранее не принимали ОАК. Результаты показали, что при лечении апиксабаном в сниженной дозе была зарегистрирована более высокая частота возникновения ТЭО – 4,8%, в то время как на фоне приема дабигатрана этексилата, ривароксабана и варфарина частота ТЭО составляла 3,3%, 3,5% и 3,7% соответственно. Сопоставление эффективности каждого из ПОАК с варфарином установило, что значение ОР для апиксабана достигло 1,19 (95% ДИ 0,95-1,49), для дабигатрана этексилата – 0,89 (95% ДИ 0,77 до 1,03) и для ривароксабана – 0,89 (95% ДИ 0,69-1,16). Оценка безопасности приема каждого из ПОАК в сравнении с варфарином показало, что величина ОР для апиксабана составила 0,96 (0,73-1,27), для дабигатрана этексилата – 0,80 (0,70-0,92) и для ривароксабана – 1,06 (0,87-1,29).

Аналогичные результаты были получены еще в одном масштабном исследовании, включавшем 14865 пациентов с ФП [48]. Авторы провели анализ особенностей дозирования ПОАК у пациентов с ХБП в реальной клинической практике и оценили исходы (ишемический инсульт/системная эмболия и большие кровотечения), связанные с изменением приема препарата. Показания к снижению дозы ПОАК в соответствии с существующим рекомендациям имели 1473 пациента, однако у 43,0% из них было зарегистрировано применение необоснованно завышенных доз, что ассоциировалось с более высоким риском возникновения большого кровотечения (ОР 2,19; 95% ДИ 1,07-4,46), но без статистически значимого различия по частоте инсульта. Среди 13392 пациентов без показаний к снижению дозы ПОАК из-за нарушения функции почек у 13,3% была снижена доза, при этом в группе больных, принимавших апиксабан, недостаточная дозировка приводила к повышению риска развития инсульта (ОР 4,87; 95% ДИ 1,30-18,26), но без статистически значимого снижения больших кровотечений. В группах пациентов, получавших дабигатрана этексилат или ривароксабан, статистически значимых взаимосвязей между применением сниженной дозы и риском развития тромботических осложнений не было. Авторы делают вывод, что в повседневной клинической практике дозы ПОАК, назначенные врачами, достаточно часто не соответствуют дозам, рекомендованным в инструкциях к их применению. В случае превышения дозировки такой подход может привести к уменьшению безопасности антикоагулянтного лечения без повышения его эффективности. У пациентов, принимающих

апиксабан, уменьшение рекомендованной дозы сопровождалось снижением эффективности без улучшения безопасности. Таким образом, практикующим врачам необходимо четко знать, что для изменения дозы любого из ПОАК существуют строгие показания, которые должны быть учтены при назначении больным антикоагулянтной терапии.

Для успешного лечения антикоагулянтами необходимо не только адекватно оценивать исходную функцию почек, но и на фоне последующего лечения ПОАК проводить регулярный мониторинг почечной функции, частота которого зависит от значения КлКр. Согласно формуле, указанной в рекомендациях ЕОК, необходимая частота лабораторного контроля рассчитывается как отношение значения КлКр, полученного при последнем расчете, к 10 [14,32]. Полученное значение представляет собой количество месяцев, через которое пациенту необходимо повторить определение уровня креатинина сыворотки крови с последующим расчетом КлКр по формуле Кокрофта-Голта для своевременного выявления тех больных, которым требуется коррекция дозы ПОАК [49].

Влияние прямых оральных антикоагулянтов на почечные исходы у пациентов с фибрилляцией предсердий

Патогенетические механизмы негативного влияния варфарина на функцию почек были описаны выше, однако к настоящему моменту представлены доказательства того, что влияние каждого из ПОАК на почечную функцию при длительном применении различно. Интерес представляют данные, полученные при анализе административной базы данных США, включавшей результаты лабораторных исследований 9769 пациентов с неклапанной ФП, которые начали принимать ОАК в период с 01.10.2010 по 30.04.2016 гг. [50]. Сравнение ПОАК в целом с варфарином установило их преимущества по таким конечным точкам, как снижение расчетной СКФ на $\geq 30\%$ от начального уровня (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89; $p < 0,001$), удвоение исходного уровня креатинина сыворотки крови (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40-0,95; $p = 0,03$), развитие ОПП (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58-0,81; $p < 0,001$). Однако вклад каждого из ПОАК в этот суммарный результат был различен. Так, дабигатран влиял на два показателя (риски снижения СКФ – на 28% [$p = 0,01$] и развития ОПП – на 45% [$p < 0,001$]), в то время как ривароксабан – на три показателя (риски снижения СКФ на 27% [$p < 0,001$], удвоения креатинина на 53% [$p < 0,01$] и развития ОПП на 31% [$p < 0,001$]). Интересным представляется тот факт, что апиксабан не показал влияния ни на одну из конечных точек [50]. Данные результаты отражены в американских рекомендациях по ведению пациентов с ФП, которые указывают, что у пациентов с ФП прием

дабигатрана и ривароксабана может быть ассоциирован с более низким риском неблагоприятных почечных исходов, чем прием варфарина [51].

Важными также представляются данные исследования RIVAL, показавшие возможность отсрочить момент наступления терминальной стадии ХБП, способной значительно ухудшить прогноз и качество жизни пациента с ФП [52]. Так, терапия ривароксабаном сопровождалась статистически значимым снижением риска развития как острого повреждения почек, так и риска развития ХБП 5 стадии или потребности в гемодиализе по сравнению с варфарином (ОР 0,81; 95% ДИ 0,75-0,87; ОР 0,82, 95% ДИ 0,74-0,91 соответственно). Более того, согласно результатам РКИ, представленного на конгрессе ЕОК 2020, терапия ривароксабаном у пациентов с ФП и тяжелой ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) сопровождалась улучшением динамики показателей функции почек в сравнении с варфарином [53]. Данное исследование включало пациентов с ФП и ХБП 4 стадии или транзиторным устойчивым снижением СКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м² (n=109), которые были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу приема ривароксабана 15 мг/сут (n=73) или варфарина (n=36). Авторы отмечают, что в группе ривароксабана при сравнении с группой варфарина зафиксировано значимое улучшение динамики уровня креатинина и СКФ (по формулам СКД-ЕР1 и Кокрофта-Голта) [53]. Накопленные клинические данные позволяют предположить возможность сохранности функции почек при применении ривароксабана в большей мере в сравнении с варфарином, что важно учитывать при принятии клинических решений, особенно для пациента с ФП и сопутствующей ХБП.

Влияние коморбидности на профиль эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов

Наличие сопутствующей патологии обязательно должно быть учтено при выборе конкретного антикоагулянта. Выше было подчеркнуто, что наиболее частой причиной смерти пациентов как с ФП, так и с ХБП являются ССЗ [4,54], именно поэтому доказанное протективное влияние на сердечно-сосудистую систему является важным критерием при выборе ПОАК. Несколько крупных мета-анализов показали, что на фоне длительной терапии ривароксабаном у пациентов с ФП отмечалось снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: так, мета-анализ, включавший 28 РКИ и 138948 пациентов как с ФП, так и синусовым ритмом, получавших антикоагулянты по другим показаниям, установил, что риск развития ИМ/ОКС был выше для дабигатрана этексилата (ОР 1,30; 95% ДИ 1,04-1,63; p=0,021) и ниже – для ривароксабана (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69-0,89; p < 0,001)

в сравнении с препаратом сравнения. При этом апиксабан не продемонстрировал значимого влияния на риск развития ИМ/ОКС [55]. Аналогичные данные были получены еще в одном мета-анализе с 27 РКИ (по 9 РКИ с каждым из ПОАК) [56]. В РКИ с дабигатрана этексилатом участвовали 36966 пациентов, при этом на фоне его приема было зарегистрировано повышение риска неблагоприятных коронарных событий (ОР 1,45; 95% ДИ 1,14-1,86). При лечении апиксабаном (n=47559) статистически значимых преимуществ в отношении частоты сердечно-сосудистых эпизодов установлено не было (ОР 0,89; 95% ДИ 0,78-1,03), в то время как объединенный анализ РКИ, оценивавших ривароксабан (n=52979 больных), установил, что риск развития ИМ/ОКС на фоне его приема был снижен на 19% (ОР 0,54; 95% ДИ 0,39-0,76).

Оценке вероятности возникновения ИМ при использовании ривароксабана был специально посвящен мета-анализ девяти РКИ [57], при этом показанием к его назначению в качестве антикоагулянта могли быть ФП, ОКС, профилактика и лечение тромбоза глубоких вен и/или тромбоза эмболии легочной артерии. Общее число больных составило 53827. В качестве препаратов сравнения применялись варфарин, эноксапарин или плацебо. В итоге ривароксабан ассоциировался со значительно более низким риском ИМ по сравнению со всеми контрольными препаратами (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,94; p=0,004).

Таким образом, авторы всех приведенных выше мета-анализов делают вывод, что существует значительная неоднородность кардиопротективного действия различных ПОАК, и эти различия целесообразно учитывать при выборе конкретного антикоагулянта. Следует подчеркнуть, что во всех проведенных исследованиях наилучшие показатели по снижению риска сердечно-сосудистых событий получены для ривароксабана, при этом данная закономерность сохранялась при различных заболеваниях – ФП, ОКС, венозные тромбозы и ТЭО.

Показатели безопасности антикоагулянтной терапии

Вопросы безопасности антикоагулянтного лечения всегда вызывают пристальное внимание практикующих врачей. Ранее уже было указано, что большинство пациентов с ФП относятся к старшей возрастной группе и имеют ряд сопутствующих заболеваний, что закономерно повышает риск развития кровотечений различной степени тяжести. Как было указано выше, результаты ROCKET-AF, подтвердившие высокие показатели безопасности применения ривароксабана как у пациентов с ФП в целом, так и у более уязвимой группы больных – с ФП и ХБП, в частности. Кроме того, в РКИ ROCKET AF было установлено, что в группе

сочетанного течения ФП и ХБП средний возраст больных был еще выше, чем возраст пациентов с ФП в общей популяции [36]. Применение ПОАК у гериатрических пациентов в РКИ широко не изучалось – доля пациентов ≥ 80 лет была в среднем около 15%, а ≥ 90 лет – менее 1% [58-60]. Именно поэтому особую научно-практическую ценность имеет специально спланированное мультицентровое проспективное когортное исследование SAFIR-AC с ривароксабаном, выполненное в группе лиц старческого возраста (≥ 80 лет с ФП) [61], при этом доля лиц старше 90 лет составила 23%. Целью работы было сравнение риска геморрагических осложнений у больных, принимавших ривароксабан или АВК. Группа ривароксабана включала 995 пациентов (средний возраст 86,0 лет), группа АВК – 908 больных (средний возраст 86,4 года), длительность наблюдения составляла 12 мес. Частота больших кровотечений была статистически значимо ниже в группе ривароксабана (7,4 на 100 пациенто-лет) в сравнении с АВК (14,6 на 100 пациенто-лет; ОР 0,53; 95% ДИ 0,33-0,85; $p=0,009$). Ривароксабан показал выраженные преимущества перед АВК и по частоте внутримозговых кровотечений – 1,3 и 4,0 на 100 пациенто-лет соответственно (ОР 0,26; 95% ДИ 0,09-0,80; $p<0,05$). Также был установлен меньший риск смертельных кровотечений, в основном – за счет значимо меньшей частоты внутримозговых кровотечений (на 41% и 74% соответственно, в двух моделях), которые составили около двух третей от всех фатальных геморрагических осложнений. Частота желудочно-кишечных кровотечений была также ниже при лечении ривароксабаном, однако различие в риске их развития не было подтверждено в двух статистических моделях. Следует особо подчеркнуть, что для других ПОАК аналогичные проспективные наблюдательные исследования у пациентов старческого возраста с ФП не проводились.

О благоприятном профиле эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП и ХБП свидетельствует и ретроспективное исследование RELOAD ($n=41412$), в котором препаратом сравнения был АВК фенпрокумон, при этом средний возраст больных составил 76,9 и 77,2 лет соответственно [62]. Частота развития первичной конечной точки (ишемический инсульт) была значительно ниже у пациентов, получавших ривароксабан (2,40 и 3,51 случая на 100 пациенто-лет соответственно; ОР 0,72; 95% ДИ 0,55-0,94; $p=0,015$). Таким образом, результаты данного исследования вновь показали преимущества по показателям эффективности и безопасности ривароксабана в сопоставлении с АВК у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

Значительное снижение частоты развития неблагоприятных событий было установлено и в проспективном

исследовании, сравнивавшем профили эффективности ривароксабана ($n=6\ 876$) и варфарина ($n=13\ 597$) у пациентов с ФП в реальной клинической практике, в том числе, и в подгруппе больных с ХБП [63], средний период наблюдения составил 27 мес. На фоне приема ривароксабана было установлено снижение риска развития инсульта на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73-0,91), в первую очередь – за счет тяжелых инсультов (оценка по шкале инсульта Национальных институтов здоровья 16-42; ОР 0,52; 95% ДИ 0,33-0,82). Уменьшение риска общей смертности в группе ривароксабана достигало 31% при наличии сопутствующей ХБП (ОР 0,69; 95% ДИ 0,59-0,81) и 14% – у пациентов без установленного диагноза ХБП (ОР 0,86; 95% ДИ 0,78-0,94). Таким образом, было показано повышение пользы от применения ривароксабана по мере нарастания почечной дисфункции. Авторы полагают, что результаты этого наблюдательного исследования могут помочь в выборе антикоагулянта для профилактики ТЭО у пациентов с неклапанной ФП [63].

Благоприятный профиль безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и ХБП поздних стадий был доказан в отечественном исследовании, представленном на конгрессе ЕОК 2020 г. и упоминавшемся ранее [53]. За первичную конечную точку было принято развитие больших, малых и малых клинически значимых кровотечений по шкалам BARC (Bleeding Academic Research Consortium) и ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Средний период наблюдения составил 18 мес. Было установлено, что у пациентов, принимавших ривароксабан, статистически значимо реже в сравнении с варфарином развивались малые кровотечения по шкалам BARC (42,4% и 72,2%, $p<0,01$) и ISTH (36,9% и 61,1%, $p<0,01$), а также все клинически значимые (малые клинические значимые и большие) кровотечения по шкале ISTH (10,9% и 27,7%, $p=0,03$). Число повторных госпитализаций составило 65 (43% пациентов) в группе ривароксабана, 27 (48% пациентов) – в группе варфарина ($p=0,57$), из них 24 (36,9%) и 11 (40,7%) – в группах ривароксабана и варфарина соответственно – по экстренным причинам ($p=0,96$).

Изучение ривароксабана у пациентов с ФП и ХБП продолжается, в настоящее время проводится включение подобных больных в проспективное исследование XARENO, по результатам которого будут оценены не только стандартные конечные точки по эффективности и безопасности, но и влияние на сохранность функции почек [64].

Таким образом, к настоящему моменту накоплен целый ряд убедительных доказательств безопасности при применении ривароксабана даже у пациентов с высоким риском развития кровотечений, а также у пациентов с различными факторами риска развития

геморрагий – старческого возраста, сопутствующей ХБП или тяжелой ХБП.

Одним из факторов, влияющих на эффективность и безопасность лечения любым антикоагулянтом, является нарушение пациентами рекомендованного режима приема лекарственных средств. Наиболее часто данная проблема возникает в старших возрастных группах вследствие забывчивости пациентов – в 87,5% случаев у пожилых больных (60-74 года) и в 97,0% – у больных старческого возраста (≥ 75 лет) [65]. При этом пациенты могут или не принять препарат вообще, или выпить лишнюю дозу. Влияние на своевременный прием препаратов оказывает и наличие когнитивных нарушений, частота встречаемости которых, как правило, прогрессирует с возрастом. Более того, на фоне ФП когнитивные расстройства и деменция встречаются значительно чаще [66-69], если же больные переносят инсульт, риск развития деменции у них возрастает еще в 2,4-2,7 раза [66,70]. В данном контексте чрезвычайно интересными представляются результаты, полученные в наблюдательном популяционном когортном исследовании, включавшем 53236 пациентов с ФП без деменции, которым впервые был назначен ОАК (варфарин, ривароксабан, дабигатрана этексилат или апиксабан) [71]. Средний возраст пациентов достигал 70,7 лет; 41,3% из них – женщины. Средний период наблюдения составил 20,2 мес, по истечении которого пациенты, принимавшие ПОАК, имели более низкий риск развития деменции в сравнении с варфарином (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69-0,90), независимо от возраста, пола, анамнеза инсульта и сосудистых заболеваний.

Важным преимуществом ривароксабана при длительном лечении больных с ФП является однократный

режим его приема в отличие от апиксабана и дабигатрана, которые по данному показанию должны приниматься 2 р/сут. Установлено, что однократный прием препарата повышает приверженность пациентов к лечению [41], кроме того, календарная упаковка ривароксабана, маркированная по дням недели, облегчает контроль за своевременностью его приема, исключая также и возможность применения ривароксабана второй раз в один и тот же день.

Заключение

Многофакторный подход к лечению пациентов с ФП, в том числе с ХБП, может способствовать улучшению прогноза жизни больных и снижению частоты неблагоприятных событий, так как для таких пациентов существует целый ряд рисков, способных разрушить их жизнь. Ривароксабан продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности в сравнении с варфарином в отношении сложной группы пациентов с ФП и ХБП, наряду с этим при применении ривароксабана была показана возможность сохранности фильтрационной функции почек в большей мере в сравнении с варфарином, а также возможность защиты от коронарных событий при высокой приверженности к терапии, являющейся ключевым условием обеспечения перечисленных эффектов терапии.

Отношения и Деятельность: Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР».

Relationships and Activities: The publication was prepared with the support of BAYER.

PP-M_RIV-RU-0063-1

References / Литература

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158765. DOI:10.1371/journal.pone.0158765.
- Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-poly-clinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):44-50]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
- Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. *Kardiologia*. 2020;60(2):41-6 (In Russ.) [Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А., и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. *Кардиология*. 2020;60(2):41-6]. DOI:10.18087/cardio.2020.2.n823.
- Thompson S, James M, Wiebe N, et al., for the Alberta Kidney Disease Network. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2504-11. DOI:10.1681/ASN.2014070714.
- Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Death in Adults With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001303. DOI:10.1161/jaha.114.001303.
- Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, et al. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREAInine Measurements (SCREAM) Project. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1314-20. DOI:10.2215/CJN.04060318.
- Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-35. DOI:10.1056/NEJMoa1105594.
- Bansal N, Xie D, Sha D, et al. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(12):2859-69. DOI:10.1681/ASN.2018050514.
- Tapoi L, Ureche C, Sascau R, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. *J Nephrol*. 2019;32(6):909-17. DOI:10.1007/s40620-019-00630-1.
- Vizir VA, Berezin AE. Cardiorenal syndrome. Arterial Hypertension. 2011;16(2):24-9 (In Russ.) [Визир В. А., Березин А. Е. Кардиоренальный синдром. Артериальная Гипертензия. 2011;16(2):24-9].
- Garcia-Donaire A, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol*. 2011;2011:975782. DOI:10.4061/2011/975782.
- Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(2):99-111. DOI:10.1038/nrneph.2012.279.
- Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191592. DOI:10.1371/journal.pone.0191592.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/eurab065.

15. Wilke T, Bauer S, Mueller S, et al. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient*. 2017;10(1):17-37. DOI:10.1007/s40271-016-0185-9.
16. Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in international and Russian registries. *Good Clinical Practice*. 2019;(1):83-96 (In Russ.) [Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. *Качественная Клиническая Практика*. 2019;(1):83-96. DOI:10.24411/2588-0519-2019-10066.
17. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
18. Efimova OI, Sergeeva MA, Pavlova TV, et al. A patient with cardioembolic stroke: characteristics and features. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2):30-8 (In Russ.) [Ефимова О.И., Сергеева М.А., Павлова Т.В., и др. Пациент с кардиоэмболическим инсультом: характерные черты и особенности. *Фундаментальная и Клиническая Медицина*. 2020;5(2):30-8]. DOI:10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38.
19. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Pradaxa [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75b5e26e-ff3f-497b-a70f-18e99d17ceb1&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Прадакса [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75b5e26e-ff3f-497b-a70f-18e99d17ceb1&t=].
20. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Xarelto [cited 2021 Oct 10]. Available from: Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Eliquis (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Ксарелто [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Eliquis].
21. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Eliquis [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=291bccfb-6170-4654-bb0b-c492c5379eaf&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Эликвис [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=291bccfb-6170-4654-bb0b-c492c5379eaf&t=].
22. Instructions for use of the medicinal product for medical use of the medicinal product Warfarin [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd70e50d-f9aa-42c8-be0b-44d6562a0994&t= (In Russ.) [Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения лекарственного препарата Варфарин [цитировано 10.10.2021]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dd70e50d-f9aa-42c8-be0b-44d6562a0994&t=].
23. Pankratov YV, Pigarova EA, Dzeranova L.K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, the Gla-protein matrix and vnekostnyye effects. *Ozhirenie i Metabolizm* 2013;(2):11-8 (In Russ.) [Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. *Ожирение и Метаболизм* 2013;(2):11-8].
24. Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002665. DOI:10.1161/JAHA.115.002665.
25. Weijs B, Blaauw Y, Rennenberg RJ, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2555-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehr226.
26. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Chest*. 2016;149(4):951-9. DOI:10.1378/chest.15-1719.
27. Weir MR, Berger JS, Ashton V, et al. Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1891-900. DOI:10.1080/03007995.2017.1339674.
28. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):278-87. DOI:10.2215/CJN.02170218.
29. Brodsky SV, Satskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1121-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2009.04.024.
30. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation related nephropathy. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):461-7. DOI:10.1111/jth.13229.
31. Brodsky SV, Nadasy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80(2):181-9. DOI:10.1038/ki.2011.44.
32. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
33. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). *Am Heart J*. 2017;189:40-7. DOI:10.1016/j.ahj.2017.03.024.
34. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(5):410-9. DOI:10.21037/cdt.2019.07.09.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
36. Fox KA, Piccini JP, 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.
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
38. Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects 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.
39. Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26(1):27-32. DOI:10.1111/j.1472-8206.2011.00981.x.
40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
41. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2821-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehs274.
42. Hijazi Z, Hohnloser SH, 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(9):961-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
43. Hu L, Xiong Q, Chen Z, Fu L, et al. Factors Associated with a Large Decline in Renal Function or Progression to Renal Insufficiency in Hospitalized Atrial Fibrillation Patients with Early-Stage CKD. *Int Heart J*. 2020;61(2):239-48. DOI:10.1536/ihj.19-205.
44. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. DOI:10.1159/000180580.
45. Hijazi Z, Granger CB, Hohnloser SH, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(18):e017155. DOI:10.1161/JAHA.120.017155.
46. Fedorova DN, Lazarev PV. The role of various methods of kidney function assessment in dosing of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(3):21-4 (In Russ.) [Федорова Д.Н., Лазарев П.В. Значение методов оценки функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий для принятия решения о коррекции дозы прямых оральных антикоагулянтов. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2019;28(3):21-4]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-3-21-24.
47. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510. DOI:10.1136/bmj.j510.
48. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
49. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1162-71. DOI:10.1002/ejhf.614.
50. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(21):2621-32. DOI:10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
51. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
52. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619868535. DOI:10.1177/1076029619868535.
53. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety indicators of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologia*. 2020;60(11):94-100 (In Russ.) [Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94-100. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
54. Airy M, Schold JD, Jolly SE, et al. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Am J Nephrol*. 2018;48(1):36-45. DOI:10.1159/000491023.
55. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.
56. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(4):707-17. DOI:10.1111/bcp.12376.
57. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2013;24(8):628-35. DOI:10.1097/MCA.0000000000000031.
58. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.

59. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864-72. DOI:10.1093/eurheartj/ehu046.
60. Coppens M, Eikelboom J, Ezekowitz M, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Results from the RE-LY Trial. *Circulation*. 2012;126 (suppl 21):A15537
61. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-82. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
62. Bonnemeier H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany - A retrospective cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;23:100367. DOI:10.1016/j.ijcha.2019.100367.
63. Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of Stroke and Mortality in Atrial Fibrillation Patients Treated With Rivaroxaban and Warfarin. *Stroke*. 2020;51(2):549-55. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025554.
64. Factor XA – Inhibition in RENal Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation – Observational Registry (XARENO) [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663076>.
65. Kachkovskiy MA, Krasnoslobodskaya OV. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. *RUDN Journal of Medicine*. 2010;(4):229-33 (In Russ.) [Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина*. 2010;(4):229-33].
66. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76(10):914-22. DOI:10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
67. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
68. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7):e006014. DOI:10.1161/JAHA.117.006014.
69. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1556-1564. DOI:10.1016/j.cjca.2017.09.024.
70. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-46. DOI:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
71. Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184-95. DOI:10.1093/europace/eaab192.

About the Authors / Сведения об авторах:

Павлова Татьяна Валентиновна [Tatyana V. Pavlova]

ORCID 0000-0003-3301-1577