

*А. М. Борис, М. А. Савченко*

## **ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой частой тахикардией, встречающейся в клинической практике, и диагностируется у 20 % пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Также известно, что 40–50 % пациентов с ФП страдают ХБП [1]. Существует обратная зависимость между расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и риском смерти от любой причины: у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смерти почти в 6 раз выше, чем у пациентов с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Наиболее опасным осложнением ФП является ишемический инсульт, факторы риска которого (пожилой возраст, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет) широко распространены у пациентов с ХБП. Поэтому пациенты с ФП и нарушенной функцией почек часто нуждаются в антикоагулянтной терапии, а оценка ее пользы и риска вызывает большие трудности в клинической практике [2].

На первый взгляд может показаться, что лучшим антикоагулянтом для пациентов с ХБП может стать варфарин, который является антагонистом витамина К и не выводится почками. Его дозу можно корректировать независимо от степени нарушения функции почек для достижения целевого МНО 2,0–3,0. В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований было показано, что при ФП по сравнению с плацебо или аспирином варфарин снижает риск инсульта примерно на 60 %. Однако по сравнению с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) применение варфарина увеличивает число больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний на 30 % и 30–70 % соответственно. Это может иметь существенное значение для пациентов с выраженными нарушениями функции почек, у которых имеется исходно повышенный риск кровотечений. Иногда таким пациентам в качестве альтернативы назначают антитромбоцитарную терапию, применяя аспирин или его комбинацию с клопидогрелем. Однако необходимо помнить, что любая антитромбоцитарная терапия не является адекватной заменой антикоагулянтов из-за меньшей эффективности в профилактике инсульта и аналогичного общего риска кровотечений [1].

В настоящее время для профилактики кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП в качестве терапии первой линии используются прямые оральные антикоагулянты (ингибиторы Ха фактора и прямые ингибиторы тромбина). Широкое применение этих лекарственных средств обусловлено их

высокой эффективностью, простотой приема, отсутствием необходимости в мониторинге международного нормализованного отношения (МНО) и ограничений в диете, улучшением качества жизни. Однако все ПОАК частично выводятся почками, поэтому у пациентов с ХБП имеется обоснованный риск увеличения числа кровотечений. Снижение же дозы ПОАК в таких случаях может привести к росту вероятности тромбоэмболических осложнений [3].

Эффективность дабигатрана была установлена в ходе рандомизированного исследования RE-LY, в котором приняли участие 18113 пациентов с ФП с риском развития инсульта. Две разные дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в день и 110 мг 2 раза в день) изучались в сравнении с варфарином в рандомизации 1 : 1 : 1 [4]. Дабигатран в дозе 150 мг имел большую эффективность, чем варфарин, с аналогичной частотой больших кровотечений (частота инсульта или системной эмболии уменьшилась на 35 % при применении дабигатрана по сравнению с варфарином). Доза 110 мг имела такую же эффективность, как варфарин, но снижала риски кровотечений (снижение риска большого кровотечения и внутричерепного кровоизлияния составило 20 % и 70 % соответственно). Однако из-за преимущественно почечного пути выведения (80 % почечной элиминации) применение дабигатрана у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) приводит к повышению его уровня в плазме в 2–3 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [4].

Апиксабан изучался в исследовании ARISTOTLE, в котором 18201 пациентов с ФП были рандомизированы для приема апиксабана или варфарина [5]. Доза апиксабана составляла 5 мг 2 раза в сутки, а половинную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки назначали пациентам, у которых имелись 2 или 3 следующих критерия: возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л. Только 428 из 9120 пациентов, рандомизированных для получения апиксабана, соответствовали этим критериям и получали дозу 2,5 мг. Количество инсультов или системных эмболий была на 21 % ниже при приеме апиксабана, чем варфарина, в основном из-за снижения количества геморрагических инсультов. Частота ишемических инсультов и системных эмболий была одинаковой для обоих препаратов. При приеме апиксабана количество больших кровотечений снизилось на 31 % по сравнению с варфарином. Результаты эффективности апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, которую получали и пациенты с ХБП, соответствовали общим результатам исследования [5].

В исследование ROCKET-AF, в котором сравнивали эффективность ривароксабана с варфарином, включали пациентов с ФП и более высоким риском инсульта и кровотечений, чем в исследованиях RE-LY или ARISTOTLE. Средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> у пациентов исследования ROCKET-AF составил

3,5, а в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE — 2,1. Доза ривароксабана для 14264 рандомизированных пациентов определялась по функции почек. Стандартная доза составляла 20 мг 1 раз в сутки с уменьшением дозы до 15 мг 1 раз в сутки для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина CrCl 30–49 мл/мин). В этой группе высокого риска ривароксабан продемонстрировал такую же эффективность в предотвращении инсульта или системной эмболии и общую частоту кровотечений, как и варфарин, но со значительно более низкой частотой больших, фатальных и внутричерепных кровотечений [6].

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек пациенты с умеренным нарушением функции почек (CrCl 30–49 мл/мин) имеют повышенный риск как инсульта или системной эмболии, так и кровотечения. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал, что у пациентов с ФП и умеренной ХБП при назначении ПОАК отмечается снижение частоты инсульта или системной эмболии и риска кровотечения по сравнению с пациентами, принимающими варфарин. Однако между оральными антикоагулянтами прямого действия имеются существенные различия. Дабигатран выводится преимущественно почками, поэтому уровень препарата и антикоагулянтный эффект сильно зависят от функции почек. Аписабан и ривароксабан преимущественно метаболизируются в печени и имеют относительно низкую почечную экскрецию (25–35 %) и небольшое повышение уровня препарата при ухудшении функции почек. Следовательно, у пациентов с ХБП назначать дабигатран необходимо с осторожностью, а отдавать предпочтение следует аписабану или ривароксабану [3].

У пациентов с умеренной ХБП преимущество аписабана по сравнению с варфарином было продемонстрировано в исследовании ARISTOTLE, в которое было включено около 3000 пациентов с ФП и pCKФ  $\leq 50$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Аписабан снижал частоту инсульта или системной эмболии и вызывал меньше больших кровотечений, чем варфарин [7]. Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов получали аписабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, и только один из 10 (149 пациентов) соответствовал критериям снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки (необходимы были 2 из 3 критериев: возраст  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л).

Преимуществом ривароксабана является возможность индивидуальной коррекции дозы для пациентов с заболеванием почек: стандартная доза 20 мг 1 раз в сутки для пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (CrCl  $\geq 50$  мл/мин) и 15 мг 1 раз в сутки для пациентов с CrCl 15–49 мл/мин. Фармакокинетические данные показывают, что это снижение дозы на 25 %

(с 20 мг в день до 15 мг в день) приводит лишь к умеренному повышению уровня препарата у пациентов с ХБП [8].

По сравнению со всеми рандомизированными исследованиями в ROCKET-AF была включена наибольшая доля пациентов (21 %) с умеренным нарушением функции почек. Около 1500 пациентов с ФП и CrCl 30–50 мл/мин получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки. Несмотря на снижение дозы препарата и высокий риск инсульта у пациентов (средний балл CHADS<sub>2</sub> — 3,7), ривароксабан в дозе 15 мг не уступал варфарину в профилактике инсульта (ОР 0,84; ДИ 0,57–1,23). Частота больших кровотечений была одинаковой в обеих группах с тенденцией к увеличению числа желудочно-кишечных кровотечений, которая компенсировалась снижением смертельных кровотечений у пациентов, принимающих ривароксабан. У пациентов с ухудшением функции почек (снижение CrCl во время исследования более чем на 20 %) ривароксабан сохранял как минимум такой же хороший профиль эффективности и безопасности, как и варфарин [9].

Из-за критериев исключения в рандомизированных исследованиях имеется очень мало данных о применении ПОАК у пациентов с тяжелым поражением почек (CrCl 15–29 мл/мин). Тем не менее, анализ ретроспективных нерандомизированных исследований, фармакокинетических данных, экстраполяция результатов исследований пациентов с умеренной ХБП подтверждают целесообразность применения апиксабана и ривароксабана у данной категории пациентов [3].

С учетом преимущественно почечного механизма выведения применение дабигатрана у пациентов с CrCl < 30 мл/мин противопоказано. Апиксабан лицензирован для использования при клиренсе креатинина 25 мл/мин на основании критериев включения в исследование ARISTOTLE. Опубликованный субанализ 270 пациентов с CrCl от 25 до 29 мл/мин показал значительное снижение числа кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином [10]. Имеющиеся немногочисленные данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой ХБП свидетельствуют, что препарат имеет эффективность и безопасность по крайней мере эквивалентные варфарину. У пациентов на фоне терапии варфарином и ривароксабаном отмечено улучшение клубочковой фильтрации, более выраженное в группе ривароксабана [11, 12]. При начале антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой ХБП необходимо учитывать относительные риски и преимущества лечения, а также соблюдать осторожность при наличии неустраняемого высокого риска кровотечения.

В настоящее время нет единого мнения, следует ли продолжать (или начинать) антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП и терминальной стадией почечной недостаточности (CrCl < 15 мл/мин) или получающих заместительную

почечную терапию. Часто у этих пациентов риск инсульта представляется менее актуальной проблемой из-за тяжелых сопутствующих заболеваний, высокого риска кровотечений и наличия конкурирующих рисков. Мета-анализ обсервационных исследований варфарина в этой когорте пациентов свидетельствует о значительном увеличении частоты кровотечений (включая геморрагический инсульт) без явного снижения частоты ишемического инсульта или смертности [13]. Отдельной проблемой, связанной с применением варфарина у таких пациентов, является быстрое развитие кальцификации кровеносных сосудов, вплоть до фатального осложнения — кальцифилаксии [14]. Известно, что до 70 % пациентов с терминальной стадией болезни почек, начавших принимать варфарин, по разным причинам прекращают его в течение первого года [3].

Имеются ограниченные данные о применении ПОАК при терминальной ХБП. Предполагают, что они вызывают меньше кровотечений, чем варфарин, однако остается неясным, являются ли они более эффективными в снижении частоты инсульта, и перевешивает ли польза от профилактики инсульта риски больших кровотечений. В одном небольшом исследовании пациенты, находящиеся на гемодиализе, были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа принимала варфарин, 2-я группа — ривароксабан 10 мг 1 раз в день, 3-я группа — ривароксабан 10 мг 1 раз в день и витамин К2 2000 мкг 3 раза в неделю. Было показано отсутствие различий в частоте инсультов при приеме ривароксабана и варфарина и уменьшение числа кровотечений в группе пациентов, принимающих ривароксабан [15].

В исследование RENAL-AF были включены 154 пациента, которые имели ФП и находились на гемодиализе. Пациентам случайным образом назначали 1 : 1 до 5 мг апиксабана 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день для пациентов  $\geq 80$  лет, вес  $\leq 60$  кг или и то, и другое) или варфарин. Первичной конечной точкой было время до большого или клинически значимого малого кровотечения. Вторичные исходы включали инсульт, смертность и фармакокинетику апиксабана. Испытание было остановлено преждевременно из-за проблем с регистрацией. Отмечена недостаточность оснований для каких-либо выводов относительно частоты больших или клинически значимых малых кровотечений при сравнении апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе. Клинически значимые кровотечения были примерно в 10 раз чаще, чем инсульт или системная эмболия среди пациентов, получавших антикоагулянты [16].

В одном ретроспективном когортном исследовании оценивали эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП, находящихся на гемодиализе (521 пациент), по сравнению с пациентами, которые не получали антикоагу-

лянты (1561 пациент). У пациентов с почечной недостаточностью и ФП лечение апиксабаном не снижало частоту инсультов, транзиторных ишемических атак или системных тромбоэмболий, но увеличивало частоту фатальных или внутривенных кровотечений [17].

По данным мета-анализа пяти исследований с участием 34516 пациентов с ФП и терминальной стадией почечной недостаточности не было обнаружено существенных различий в частоте геморрагического инсульта, больших кровотечений, кровотечений в месте доступа для гемодиализа, ишемического инсульта и желудочно-кишечных кровотечений между ПОАК и варфарином. Однако частота системных эмболий, малых кровотечений и летальных исходов была выше у пациентов, получавших ПОАК, чем в группе варфарина [18].

Транскатетерное закрытие ушка левого предсердия может быть альтернативой пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с прогрессирующей ХБП и ФП, обеспечивая тем самым эффективную профилактику тромбоэмболий без увеличения риска угрожающих жизни кровотечений [19].

Таким образом, антикоагулянтная терапия настоятельно рекомендуется всем пациентам с ФП и умеренной ХБП (CrCl 30–49 мл/мин). При назначении ПОАК отмечается снижение частоты инсультов или системных эмболий и риска кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими варфарин. Пациентам с тяжелым заболеванием почек (CrCl 15–29 мл/мин) следует рассмотреть вопрос о назначении антикоагулянтов, если отсутствует неприемлемо высокий риск кровотечения, не поддающийся коррекции. Предпочтительными препаратами в этом случае являются апиксабан и ривароксабан. У пациентов с терминальной стадией ХБП применение антикоагулянтов может значительно повышать риски кровотечений и летальных исходов, что подчеркивает необходимость проведения новых рандомизированных исследований, оценивающих риск и пользу антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов. Транскатетерное закрытие ушка левого предсердия может быть альтернативой пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и прогрессирующей ХБП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks [et al.] // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. P. 373–498.

2. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization* / A. S. Go [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351 (13). P. 1296–305.

3. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / J. Steffel [et al.] // *Europace.* 2021. Vol. 23 (10). P. 1612–76.

4. *Dabigatran* versus warfarin in patients with atrial fibrillation / Connolly S. J. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361 (12). P. 1139–1151.
5. *Apixaban* versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger [et al.] // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365 (11). P. 981–992.
6. *Rivaroxaban* versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365 (10). P. 883–891.
7. *Efficacy* and Safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial / Z. Hijazi [et al.] // JAMA Cardio. 2016. Vol. 1 (4). P. 451–460.
8. *Rivaroxaban*: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention / W. Mueck [et al.] // Clin. Pharmacokinet. 2011. Vol. 50. P. 675–686.
9. *On-treatment* outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin / C. B. Fordyce [et al.] // Circulation. 2016. Vol. 134 (1). P. 37–47.
10. *Apixaban* versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease / J. W. Stanifer [et al.] // Circulation. 2020. Vol. 141 (17). P. 1384–1392.
11. *Rivaroxaban* versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV–V chronic kidney disease / M. R. Weir [et al.] // Am. Heart J. 2020. Vol. 223. P. 3–11.
12. *Safety* and efficacy of rivaroxaban compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced stages of chronic kidney disease / M. Chashkina [et al.] // Europ. Heart J. 2020. Vol. 41 (Issue Suppl\_2): ehaa946.3323.
13. *Association* between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis / M. S. Randhawa [et al.] // JAMA Netw Open. 2020. Vol. 3 (4): e202175.
14. *Vitamin K* antagonists, non-vitamin k antagonist oral anticoagulants, and vascular calcification in patients with atrial fibrillation / F. Peeters [et al.] // TH Open. 2018. Vol. 2: e391–e398.
15. *Safety* and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial / A. S. De Vriese [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2021. Vol. 32. P. 1474–1483.
16. *RENAL-AF* Investigators apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial / S. D. Pokorney [et al.] // Circulation. 2022. Vol. 146 (23). P. 1735–1745.
17. *Mavrakanas, T. A.* Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation / T. A. Mavrakanas, K. Garlo, D. M. Charytan // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020. Vol. 15. P. 1146–1154.
18. *Direct* oral anticoagulants vs. warfarin in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / S. Elfar [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. 2022. Vol. 9. P. 847286.
19. *Outcomes* on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis / S. Genovesi [et al.] // J. Nephrol. 2021. Vol. 34 (1). P. 63–73.