



## Особенности антикоагуляции при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

Загидуллин Н. Ш., Давтян П. А.

В связи со старением населения и накоплением сопутствующих заболеваний увеличивается распространённость самой частой аритмии — фибрилляции предсердий (ФП). С другой стороны, у 14% популяции определяется хроническая болезнь почек (ХБП). Эти состояния нередко сочетаются вместе и, вызывая протромбогенный эффект, значительно увеличивают количество неблагоприятных исходов в виде роста тромбоэмболий, инсультов, инфарктов и сердечно-сосудистых смертей. Особенно это касается последних стадий ХБП, так называемой терминальной болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации  $<29$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Ранее основным препаратом для антикоагулянтной терапии сочетания ФП + ХБП служил антагонист витамина К варфарин, однако в последнее десятилетие, по мере нарастания доказательной базы, широко стали применяться прямые пероральные антикоагулянты. В данной статье рассматривается доказательная база каждого из антикоагулянтов при сочетании ФП и ХБП по сравнению с варфарином, в т.ч. в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, прямые пероральные антикоагулянты, варфарин, кровотечения, тромбоэмболии.

**Отношения и деятельность.** Публикация подготовлена при поддержке компании Пфайзер.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Загидуллин Н. Ш.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707, Давтян П. А. — ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5972-6418.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): znaufal@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТБП — терминальная болезнь почек, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 08.09.2021

Рецензия получена 21.09.2021

Принята к публикации 22.09.2021



**Для цитирования:** Загидуллин Н. Ш., Давтян П. А. Особенности антикоагуляции при сочетании фибрилляции предсердий и хронической болезни почек. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4676. doi:10.15829/1560-4071-2021-4676

## Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Zagidullin N. Sh., Davtyan P. A.

Due to the population aging and the accumulation of concomitant diseases, the prevalence of atrial fibrillation (AF) as the most common arrhythmia is increasing. On the other hand, 14% of the population has chronic kidney disease (CKD). These conditions are often combined with each other causing a prothrombotic effect, which significantly increase the number of unfavorable outcomes such as thromboembolism, stroke, myocardial infarction and cardiovascular death. This is especially true for the last stages of CKD, the so-called end-stage renal disease with a glomerular filtration rate  $<29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Previously, the vitamin K antagonist warfarin was the central drug for anticoagulant therapy of AF + CKD combination, but in the last decade, direct oral anticoagulants became widely used. This article discusses the evidence base for using each of the anticoagulants in patients with AF+CKD combination compared with warfarin, including depending on the severity of glomerular filtration rate decrease.

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

**Relationships and Activities.** This study was supported by Pfizer.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Zagidullin N. Sh.\* ORCID: 0000-0003-2386-6707, Davtyan P. A. ORCID: 0000-0002-5972-6418.

\*Corresponding author:  
znaufal@mail.ru

Received: 08.09.2021 Revision Received: 21.09.2021 Accepted: 22.09.2021

**For citation:** Zagidullin N. Sh., Davtyan P. A. Specifics of anticoagulation in combination with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4676. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4676

С процессом старения населения и накоплением возраст-ассоциированных заболеваний в популяции на 2-4% увеличивается частота развития фибрилляции предсердий (ФП) [1] и на 14% хронической болезни почек (ХБП) [2]. Комбинация данных факторов риска (0,4-2,0% в популяции) увеличивает частоту тромбоэмболических осложнений, кровотечений и смертельных исходов, что требует обязательного

назначения антикоагулянтной терапии. Если раньше варфарин был препаратом выбора, то в настоящее время, в связи с появлением прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и накоплением научных данных по их применению, препараты этой группы вошли в клинические рекомендации и широко применяются во всём мире при ФП. Следует отметить, что ПОАК различаются по своим фармакокинети-

ческим свойствам и, соответственно, по параметрам эффективности и безопасности. Кроме того, показания к назначению различных ПОАК отличаются в зависимости от стадии ХБП. При развитии терминальной болезни почек (ТБП) необходимо корректировать их дозировки для предотвращения побочных явлений и кровотечений.

В данном обзоре мы рассматриваем возможности антикоагулянтной терапии при наличии у пациентов сочетания ФП и ХБП.

### К чему ведёт сочетание ФП и ХБП?

ХБП — повреждение почек, либо снижение их экскреторной функции в течение трех и более месяцев. Данное заболевание определяется у >14% населения [3].

Выделяют следующие стадии ХБП: I (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), II (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), IIIa (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), IIIb (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), IV (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), V (СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [4].

Последние две стадии относят к терминальной почечной недостаточности (ТПН). При V стадии больные при отсутствии противопоказаний переводятся на гемодиализ и/или им проводится трансплантация почек.

Во всем мире >500 млн человек страдают от ХБП [5], причем, например, в США из 530 тыс. пациентов с ХБП 370 тыс. имеют ТПН и получают программный гемодиализ [3]. ХБП также является ключевым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, и связана с другими важными факторами риска инсульта — сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка и артериальной гипертензией [6]. ФП является не только наиболее частой формой аритмии, но и вызывает большое количество неблагоприятных событий, прежде всего тромбоэмболических осложнений и ишемический инсульт [1].

Частота как ХБП, так и ФП увеличиваются с возрастом, и их сочетание составляет 0,4–2,0% в общей популяции. Soliman EZ, et al. [7] сообщили о распространенности ФП у 25% пациентов с ХБП 70 лет и старше, что вызывает прогрессирование хронической сердечной недостаточности и увеличивает частоту сердечно-сосудистых смертей в данной когорте. В эпидемиологическом исследовании с участием 26917 пациентов в США было продемонстрировано, что ХБП была связана с более высоким риском ФП, причём распространенность ФП у пациентов с I-II, III и IV-V стадиями ХБП в популяции составляла 2,8%, 2,7% и 4,2%, соответственно, по сравнению с 1,0% у пациентов без поражения почек [8]. Интересно, что факт наличия ХБП увеличивает риск возникновения ФП, а ФП, в свою очередь — ХБП.

Распространенность ФП увеличивается по мере ухудшения экскреторной функции почек и приближается к 15% при ТБП, что более чем в 3 раза больше, чем в контрольной группе [9].

ХБП не только связана с увеличением заболеваемости и распространенности ФП, но также с более высоким риском инсульта и системной эмболии [10]. Патогенез такого неблагоприятного сочетания связан с увеличением риска тромбоемболии посредством различных патофизиологических механизмов: нарушение релаксации и застой крови в предсердиях и ушке левого предсердия; хроническое воспаление, которое вызывает дисфункцию эндотелия; дисфункция тромбоцитов приводит к гиперреактивности тромбоцитов и связана с повышенным уровнем фактора VII и фибриногена; увеличивается прокоагуляционная активность, а фибринолитическая, наоборот, снижается, что приводит к тому, что фибриновый сгусток становится менее восприимчив к фибринолизу [11]. Таким образом, гиперкоагуляция в сочетании с эндотелиальной дисфункцией и застоем в левом предсердии создает протромботический фон, приводящий к высокому риску инсульта и системной эмболии [12].

### В поиске лучшего антикоагулянта при ФП и ХБП

Антагонист витамина К варфарин исторически был краеугольным камнем антикоагулянтной терапии пациентов с ХБП [13]. Он продемонстрировал благоприятные эффекты, снижая смертность в данной категории пациентов [14, 15]. У пациентов с ХБП III варфарин приводил к снижению относительного риска ишемического инсульта и системной эмболии на 76% [16]. Несколько других небольших исследований показали снижение частоты инсультов при приеме данного препарата по сравнению с плацебо [11, 14, 17]. Метаанализ, охватывающий 11 когорт пациентов с ХБП с ФП (n=48000), в т.ч. >11 тыс. пациентов, принимающих варфарин, выявил на 30% меньший риск ишемического инсульта и тромбоемболии среди пациентов с ХБП, кто принимал данный препарат [18].

В то же время использование варфарина имеет ряд недостатков. При ХБП варфарин, в связи с узким терапевтическим диапазоном, требует постоянного мониторинга международного нормализованного отношения и корректировки дозы для поддержания его концентрации в “терапевтическом окне” [6, 19]. Кроме того, продукты, содержащие витамин К, могут вызывать недостаточную антикоагуляцию, а некоторые лекарства, конкурирующие за метаболизм общих ферментов, могут, наоборот, способствовать чрезмерной антикоагуляции [20]. Эти проблемы достоверно увеличивают риск кровотечений. В частности, в ретроспективном исследовании у данных па-

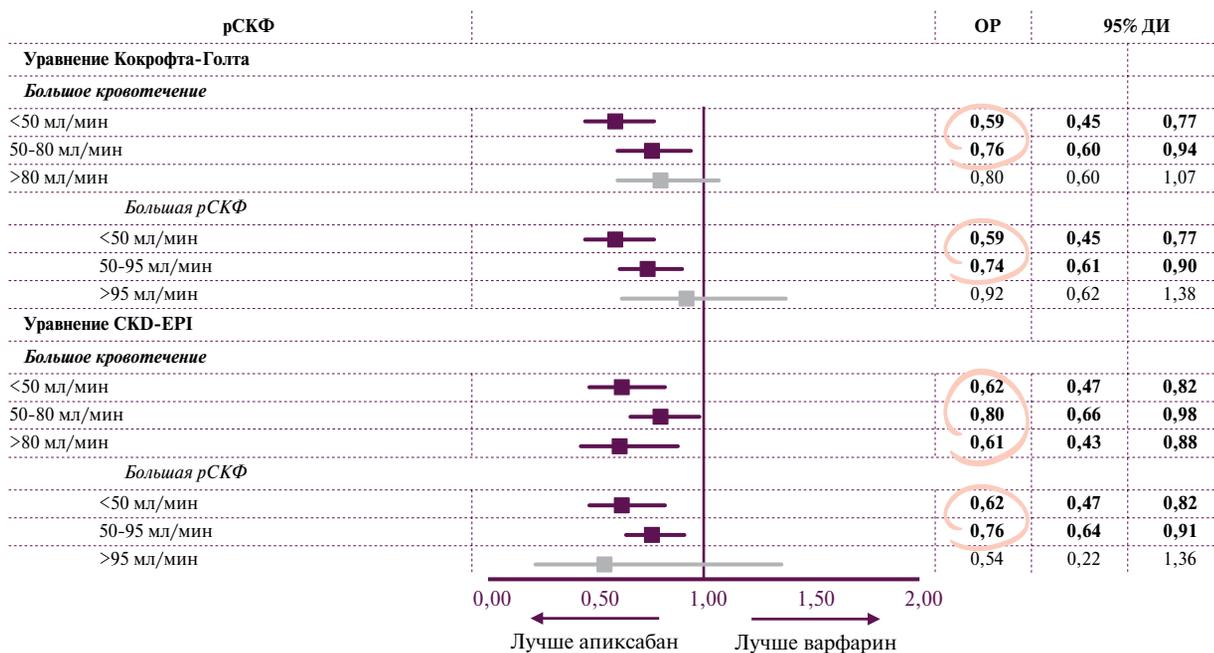


Рис. 1. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и ХБП (по результатам субанализа РКИ ARISTOTLE) [27].  
 Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Относительный риск инсульта/СЭ

Подгруппа (ХБП)	Апиксабан vs ривароксабан		Апиксабан vs дабигатран	
	0	1,7	0	1,7
Нет	0,79	(0,70-0,89)	0,69	(0,56-0,84)
Да	0,84	(0,70-1,00)	0,81	(0,58-1,14)

0 1 1,7 Апиксабан лучше Ривароксабан лучше 0 1 1,7 Апиксабан лучше Дабигатран лучше

Относительный риск Большого кровотечения

Подгруппа (ХБП)	Апиксабан vs ривароксабан		Апиксабан vs дабигатран	
	0	1,7	0	1,7
Нет	0,52	(0,49-0,56)*	0,80	(0,70-0,92)
Да	0,61	(0,56-0,67)*	0,74	(0,61-0,89)

0 1 1,7 Апиксабан лучше Ривароксабан лучше 0 1 1,7 Апиксабан лучше Дабигатран лучше

Рис. 2. Сопоставление ОР между собой при приеме трех ПОАК (апиксабана, ривароксабана и дабигатрана) в подгруппах как без, так и с ХБП в отношении риска инсульта/серьезных нежелательных явлений и больших кровотечений в крупном наблюдательном исследовании ARISTOPHANES [30].

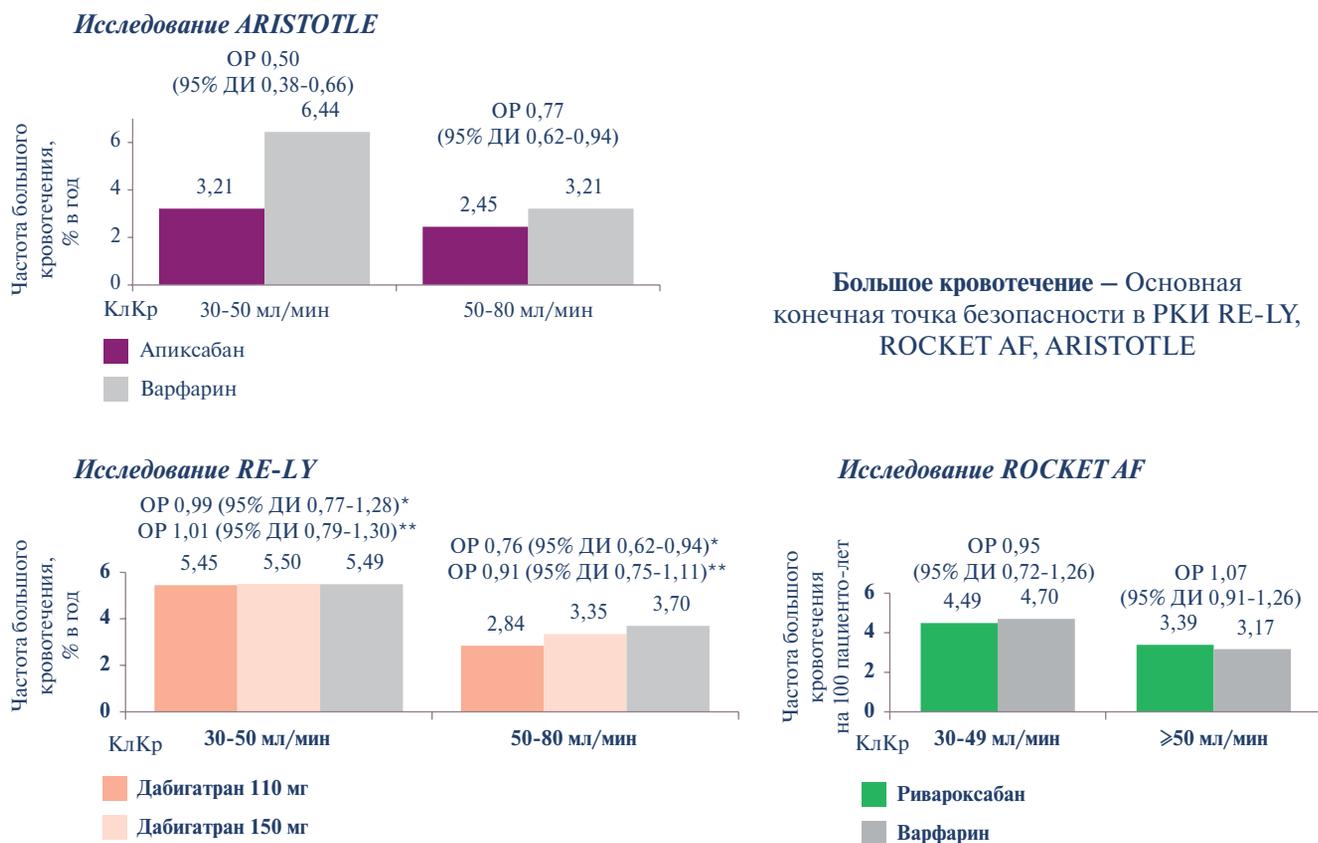
Примечание: \* — p<0,05.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СЭ — системные эмболии, ХБП — хроническая болезнь почек.

циентов варфарин, по сравнению с плацебо, удвоил риск геморрагического инсульта [21].

Поиск оптимальных препаратов для антикоагуляции привёл к синтезу ПОАК — дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана. Дабигатран является прямым ингибитором тромбина, а остальные — ингибиторами Ха фактора свёртывания. Каждый из них уникальным образом влияет на профиль коагуляции как *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, ПОАК в разной степени выводится через почки: дабигатран

примерно в 80%, ривароксабан — 33% и апиксабан — 26%, что имеет ключевое значение при наличии ХБП. Действительно, апиксабан в основном выводится с помощью непочечных механизмов, таких как цитохром P450, из кишечника и желчных путей и меньше всего экскретируется через мочеполовую систему. Данная фармакокинетика апиксабана объясняет, почему среди других ПОАК именно его у пациентов с ХБП IV и V стадий можно рассматривать как альтернативу варфарину [22].



**Рис. 3.** Влияние основных ПОАК на частоту развития больших кровотечений в исследованиях ARISTOTLE (апиксабан), RE-LY (дабиатран) и ROCKET AF (ривароксабан), по сравнению с варфарином.

**Примечание:** \* — дабиатран 110 мг vs варфарин, \*\* — дабиатран 150 мг vs варфарин.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, КИ — клиническое исследование, КлКр — клиренс креатинина, ОР — отношение рисков.

### Антикоагуляция при ФП и ХБП I-III стадий

На данный момент отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых ПОАК сравнивались бы напрямую между собой. Поэтому обычно они в РКИ, регистрах и метаанализах у пациентов с неклапанной ФП сравниваются с “золотым стандартом” — варфарином. Так, в РКИ RE-LY с варфарином сравнивался дабиатран в дозировке 150 и 110 мг 2 раза/сут. [23]; в ROCKET-AF — ривароксабан в дозе 20 или 15 мг/сут. [24, 25]; в ARISTOTLE — апиксабан 5 мг или 2,5 мг 2 раза/сут. [26]. В данные РКИ включались пациенты только I-III стадий ХБП, и если в ROCKET, RE-LY критериями исключения был СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то в ARISTOTLE <25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В RE-LY в когорте с ХБП дабиатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. не уступал варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии, но имел меньший риск больших кровотечений. Дабиатран в дозировке 150 мг уменьшил риск тромбоэмболии и больших кровотечений, но увеличил частоту желудочно-кишечных и опасных для жизни кровотечений. В ROCKET-AF ривароксабан не уступал варфарину в профилактике инсульта, но был сравним по частоте больших кровоте-

ний. В ARISTOTLE апиксабан превзошел варфарин в профилактике инсульта и тромбоэмболий и показал меньший риск больших кровотечений [27] (рис. 1). В дальнейшем анализ эффективности и безопасности ПОАК у больных с ХБП проводился в большей степени в регистрах, систематических обзорах и метаанализах. В частности, в регистре INSigHT все ПОАК продемонстрировали хороший профиль безопасности и эффективности как у пациентов с ХБП, так и у пациентов без ХБП. У пациентов с ХБП более высокая частота тромбоэмболических событий наблюдалась в группе ривароксабана, в то время как низкая доза дабиатрана (110 мг 2 раза/сут.) показала превышение числа тромбоэмболических событий [28].

В крупном систематическом обзоре Feldberg J, et al. на основе анализа 10 крупных РКИ не было показано существенной разницы между ПОАК и варфарином в снижении частоты инсультов у пациентов с умеренной ХБП, за исключением дабиатрана в дозировке 150 мг и апиксабана, которые были лучше в снижении риска инсульта или других неблагоприятных исходов. У пациентов с умеренной ХБП эдоксабан и апиксабан, по сравнению с варфарином, значительно ограничивали число больших кровоте-

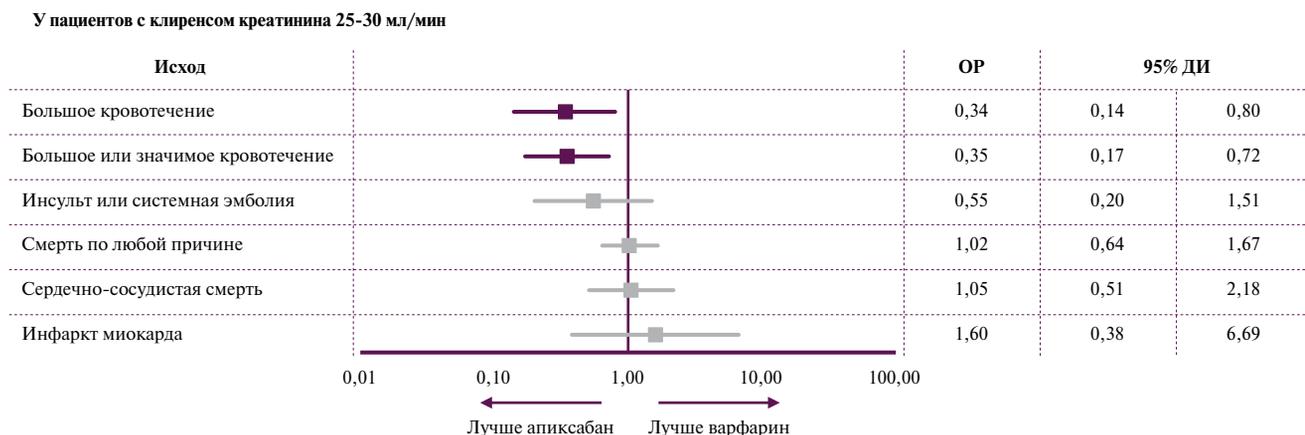


Рис. 4. Превосходство аликсабана перед варфарином по числу кровотечений у больных с ТБП в исследовании Stanifer JW, et al. [35].

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

чений, тогда как ривароксабан и дабигатран таких различий не показали [29].

В масштабном обсервационном исследовании реальной клинической практики ARISTOPHANES сравнивались варфарин, аликсабан, дабигатран и ривароксабан у почти 500 тыс. пациентов в 2013-2015гг. Аликсабан (отношение рисков (ОР) =0,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54-0,69), дабигатран (ОР =0,80; 95% ДИ 0,68-0,94) и ривароксабан (ОР =0,75; 95% ДИ 0,69-0,82) ассоциировались с меньшей частотой инсульта или серьезных нежелательных событий по сравнению с варфарином. Аликсабан (ОР =0,58; 95% ДИ 0,54-0,62) и дабигатран (ОР =0,73; 95% ДИ, 0,66-0,81) показали меньший риск больших кровотечений по сравнению с варфарином, а ривароксабан (ОР =1,07; 95% ДИ 1,02-1,13) — больший. Несмотря на то, что в данном исследовании ПОАК не сравнивались между собой напрямую, впервые когорты с разными ПОАК сопоставлялись между собой в подгруппах как с ХБП, так и без данной болезни. Было показано, что аликсабан имел определенное преимущество перед ривароксабаном и дабигатраном в обеих подгруппах, как по количеству рисков инсультов и нежелательных серьезных кровотечений, так и больших кровотечений (рис. 2) [30].

В целом можно констатировать, что ПОАК были безопасны для пациентов со средней-легкой формой ХБП, что также подтверждается метаанализами. Частота возникновения тромбоэмболий и кровотечений была значительно ниже при применении ПОАК по сравнению с варфарином (рис. 3). Преимущество ПОАК перед варфарином в долгосрочных регистрах может быть в т.ч. связано и с отсутствием характерного для варфарина усиления кальцификации сосудов [31].

#### Антикоагуляция при ТБП (IV и V стадии ХБП)

К сожалению, РКИ у пациентов с ФП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не проводилось, поэтому срав-

нивать ПОАК и варфарин в данной категории пациентов можно только в обсервационных исследованиях, метаанализах и регистрах. В метаанализе Chokesuwattanaskul R, et al. [13] были включены 5 крупных исследований с общим количеством пациентов 43850 с ТБП. Были показаны значительное снижение риска кровотечений при приеме ПОАК (отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% ДИ 0,28-0,6) по сравнению с варфарином и недостоверные различия в профилактике тромбоэмболий (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,23-1,39). Частота любых кровотечений при приеме аликсабана была достоверно меньше, чем варфарина, а частота тромбоэмболических событий между данными группами не различалась. Похожие данные у больных с ТПН и ФП в ретроспективном когортном исследовании получили Siontis KC, et al. (n=25523) [32], где не было показано различий в частоте инсультов или системных эмболий между варфарином и аликсабаном, но последний показал достоверно более низкий риск больших кровотечений. Herndon K, et al. в когорте пациентов ТБП (в т.ч. на диализе) в ретроспективном исследовании за 6 лет проанализировали частоту больших кровотечений, вторичных кровотечений, инсультов, тромбоэмболий у пациентов при приеме аликсабана или варфарина [33]. В итоге достоверная разница в частоте “больших” кровотечений между группами отсутствовала (14% vs 7%, соответственно, p=0,362). В исследовании Jang SM, et al. (n=495) у пациентов с ТПН с ФП данный ПОАК также не увеличивал риск кровотечений при сравнении безопасности и эффективности с варфарином [34], а дабигатран достоверно увеличил частоту тромбоэмболических осложнений, по сравнению с группой аликсабана. В крупном систематическом обзоре по применению антикоагулянтной терапии при ФП и ХБП Feldberg J, et al. у пациентов с плановым гемодиализом не отмечалось существенной разницы в снижении частоты инсультов между

ПОАК и варфарином, однако у диализных пациентов приём ривароксабана и дабигатрана в отличие от апиксабана увеличил частоту кровотечений [29]. Схожие данные были получены и в исследованиях Jang SM, et al. [34] и Stanifer JW, et al. [35] (рис. 4).

### Корректировка дозировки ПОАК при ХБП

Поскольку ПОАК выводятся в большей части через почки, то необходимо корректировать дозировки препаратов в зависимости от СКФ. Рекомендации по изменению дозировок ПОАК основаны на данных основных 4-х вышеуказанных РКИ, а также исследований по фармакокинетике [23-26, 36]. Доза дабигатрана 75 мг перорально 2 раза/сут. рекомендуется пациентам с СКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Согласно европейским и американским рекомендациям, дабигатран должен назначаться по 150 мг 2 раза/сут. для пациентов с клиренсом креатинина 50 мл/мин и 110 мг 2 раза/сут. — от 30 до 49 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Рекомендуемая доза ривароксабана для пациентов с ФП с СКФ >50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составляет 20 мг и с СКФ 15 до 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 15 мг/сут. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ривароксабан следует назначать больным с СКФ 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в дозировке 20 мг/сут., при 30 до 49 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 15 мг/сут. Рекомендуемая доза апиксабана составляет 5 мг перорально 2 раза/сут. и необходимо снижать дозу до 2,5 мг 2 раза/сут. для пациентов при наличии 2 из 3 параметров: возраст >80 лет, вес <60 кг и креатинин сыворотки >133 ммоль/л. Также Европейское медицинское агентство рекомендует снижать дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза/сут. для пациентов с клиренсом креатинина от 15 до 29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Обсуждение

ФП и ХБП нередко сочетаются друг с другом и являются серьезным вызовом врачебному сообществу. Данная комбинация вызывает протромботический эффект, приводит к прогрессирующему снижению функции почек, увеличивает частоту тромбоэмболий различной локализации, больших кровотечений и смертности, поэтому требует назначения антикоагулянтной терапии. Несмотря на повышенный риск тромбоэмболии, многие пациенты с ХБП не получают пероральную антикоагулянтную терапию, в основном из-за боязни кровотечения, вызванного передозировкой варфарина. Данный препарат исторически назначался весьма широко и до сих пор при всех стадиях ХБП в большинстве рекомендаций остаётся препаратом выбора. Однако значительное неудобство дозирования и поэтому высокий риск кровотечений при его передозировке привели к появлению ПОАК, которые практически не требуют

лабораторного контроля и легко дозируются. В крупных РКИ, а также в метаанализах при сравнении с варфарином было показано, что ПОАК у больных с умеренным снижением СКФ (ХБП I-III) по крайней мере не уступали варфарину в предотвращении тромбоэмболий. Более того, апиксабан по сравнению с варфарином при одинаковой антитромботической активности, показал значимое снижение частоты кровотечений. В рекомендациях Европейского общества кардиологов указывается превосходство имеющихся ПОАК над варфарином с классом доказательности 1A [1].

У больных с ХБП IV-V (ТБП) метаанализы с большим количеством пациентов продемонстрировали, что варфарин и апиксабан предотвращали тромбоэмболии примерно одинаково, а последний был связан со значительно более низким риском кровотечения [27, 32]. Если в европейских и американских рекомендациях 2014г при ФП для данной категории пациентов рекомендовался варфарин, то уже в более поздних — Американской кардиологической ассоциацией (АНА), Американским колледжем кардиологов (ACC) и Обществом ритма сердца (HRS) (2019г) — уже апиксабан [37]. Однако в европейских рекомендациях и аннотации апиксабана указывается IV стадия ХБП. Не случайно в метаанализах Chokesuwattanaskul R, et al. [13] и Godino C, et al. [28] апиксабан был наиболее часто используемым ПОАК при всех стадиях ХБП, что отражает доверие врачей и пациентов к выбору ПОАК при данном сочетании болезней.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- 1) Сочетание ФП и ХБП значительно увеличивает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (тромбоэмболий, кровотечений и сердечно-сосудистых смертей).
- 2) У пациентов с ФП и ХБП антикоагуляция показана при всех степенях ХБП. Для данной цели варфарин является препаратом выбора, однако сложность дозирования и повышение риска кровотечений осложняют применение данного лекарственного препарата. В последних рекомендациях при ФП и ХБП I-III постулируется превосходство ПОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран, эдоксабан) перед варфарином. При этом апиксабан показал меньшую частоту кровотечений, чем варфарин. При ХБП IV стадии с антикоагулянтной целью помимо варфарина можно использовать апиксабан.
- 3) При наличии ХБП необходимо корректировать дозировку ПОАК для предотвращения кровотечений, согласно имеющимся рекомендациям.

**Отношения и деятельность.** Публикация подготовлена при поддержке компании Пфайзер.

## Литература/References

1. 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. *European Heart Journal*. 2021;42:5:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. 2021;24:1-4. doi:10.1159/000516647.
3. Health Nlo. (2010) United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland, USA.
4. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572-86. doi:10.1038/ki.2011.223.
5. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125:2649-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084996.
6. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009;20:705-11. doi:10.1681/ASN.2007111207.
7. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027.
8. Baber U, Howard VJ, Halperin I, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2011;4:26-32. doi:10.1161/CIRCEP.110.957100.
9. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
10. Engelbertz P, Reinecke H. Atrial fibrillation and oral anticoagulation in chronic kidney disease. *J Atrial Fib*. 2012;4:89-100. doi:10.4022/jafib.445.
11. Lai HM, Aronow WS, Kalen P, et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009;2:33-7. doi:10.2147/ijnrd.s7781.
12. Ng KP, Edwards NC, Lip GY, et al. Atrial fibrillation in CKD: Balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:615-32. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.381.
13. Chokesuwattanasakul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41:878. doi:10.1111/pace.13394.
14. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;64:2471-82. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.051.
15. Friberg L, Benson L, Lip G. 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.
16. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2599-604. doi:10.2215/CJN.02400311.
17. Jun M, James MT, Ma Z, et al. Alberta Kidney Disease Network. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):734-43. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.018.
18. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2016;149(4):951-9. doi:10.1378/chest.15-1719.
19. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:912-21. doi:10.1681/ASN.2008070802.
20. Reardon G, Nelson WW, Patel AA, et al. Warfarin for prevention of thrombosis among long-term care residents with atrial fibrillation: Evidence of continuing low use despite consideration of stroke and bleeding risk. *Drugs Aging*. 2013;30:417-42. doi:10.1007/s40266-013-0067-y.
21. Yalamanchili V, Reilly RF. Does the risk exceed the benefit for anticoagulation in end-stage renal disease patients with nonrheumatic atrial fibrillation? *Semin Dial*. 2011;24:387-8. doi:10.1111/j.1525-139X.2011.00885.x.
22. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7:55-61. doi:10.15420/aer.2017.50.1.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa1300615.
24. 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;32:2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
27. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60. doi:10.1001/jamacardio.2016.1170.
28. Godino C, Melillo F, Rubino F, et al. INSIGHT investigators. Real-world 2-year outcome of atrial fibrillation treatment with dabigatran, apixaban, and rivaroxaban in patients with and without chronic kidney disease. *Intern Emerg Med*. 2019;14(8):1259-70. doi:10.1007/s11739-019-02100-9.
29. Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;134(2):265-77. doi:10.1093/ndt/gfy031.
30. Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933-44. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020232.
31. Peeters FECM, Dudink EAMP, Kimenai DM, et al. Vitamin K Antagonists, Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, and Vascular Calcification in Patients with Atrial Fibrillation. *TH Open*. 2018;10(2(4)):e391-e398. doi:10.1055/s-0038-1675578.
32. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
33. Herndon K, Guidry TJ, Wassell K, Elliott W. Characterizing the Safety Profile of Apixaban Versus Warfarin in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease at a Veterans Affairs Hospital. *Ann Pharmacother*. 2020;54(6):554-60. doi:10.1177/1060028019897053.
34. Jang SM, Bahjri K, Tran H. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Patients with Renal Impairment. *Pharmacy (Basel)*. 2020;8(1):30. doi:10.3390/pharmacy8010030.
35. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020;28:141(17):1384-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
36. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:162-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.303.
37. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(6):e285.