

## Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени

Кобалава Ж. Д.<sup>1</sup>, Лазарев П. В.<sup>1</sup>, Вацик М. В.<sup>2</sup>

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются широко распространенными и взаимосвязанными заболеваниями, сочетание которых ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП, может зависеть от функции почек ввиду особенности фармакокинетики указанных препаратов. В обзоре рассмотрены актуальные сведения о роли почек в патогенезе ишемических и геморрагических событий, методах оценки функции почек и связанных с ними классификационных вопросах, а также сравнительных особенностях применения варфарина и ППОАК, включая отдельные препараты, у пациентов с ФП и различной степенью нарушения функции почек на основании результатов рандомизированных контролируемых исследований и реальной клинической практики. Отдельно обсуждается использование ППОАК в контексте ухудшения функции почек в динамике, супранормальной функции почек, их влияние на почечные исходы. Проанализировано содержание международных рекомендательных документов по антикоагулянтной терапии при ФП и нарушении функции почек.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, гемодиализ, фармакокинетика.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д.\* — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Лазарев П. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института, ORCID: 0000-0003-4769-5834, Вацик М. В. — к.м.н., зам. главного врача по анестезиологии и реанимации, ORCID: нет.

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

ДИ — доверительный интервал, КлКр — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СКр — сыровоточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

**Рукопись получена** 19.10.2020

**Рецензия получена** 03.11.2020

**Принята к публикации** 10.11.2020



**Для цитирования:** Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Вацик М. В. Новые аспекты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в условиях нарушения функции почек различной степени. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4175. doi:10.15829/1560-4071-2020-4175

## New aspects of anticoagulant therapy in atrial fibrillation in patients with renal dysfunction

Kobalava Zh. D.<sup>1</sup>, Lazarev P. V.<sup>1</sup>, Vatsik M. V.<sup>2</sup>

Atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) are common and interrelated diseases, the combination of which is associated with a poor prognosis. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) used to prevent thromboembolic complications of AF may depend on renal function due to the specific pharmacokinetics of these drugs. This review considers current data on the role of kidneys in the pathogenesis of ischemic and bleeding events, methods of renal function assessment and related classification issues, as well as comparison of warfarin and DOAC therapy, in patients with AF and renal dysfunction of different stages based on the results of randomized controlled trials and actual clinical practice. DOAC use in the context of dynamic deterioration of renal function, supranormal renal function, and their effect on renal outcomes is discussed. International guidelines on anticoagulant therapy in AF and renal dysfunction were analyzed.

**Key words:** atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulants, hemodialysis, pharmacokinetics.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>2</sup>V. V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D.\* ORCID: 0000-0003-1126-4282, Lazarev P. V. ORCID: 0000-0003-4769-5834, Vatsik M. V. ORCID: none.

\*Corresponding author:

zkobalava@mail.ru

**Received:** 19.10.2020 **Revision Received:** 03.11.2020 **Accepted:** 10.11.2020

**For citation:** Kobalava Zh. D., Lazarev P. V., Vatsik M. V. New aspects of anticoagulant therapy in atrial fibrillation in patients with renal dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4175. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4175

### Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: эпидемиология и взаимосвязи

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым часто встречающимся хроническим нарушением ритма

сердца [1], а хроническая болезнь почек (ХБП) диагностируется у 10–15% взрослого населения планеты [2]. Оба указанных заболевания независимо друг от друга увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений

и смерти от всех причин [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что ФП регистрируется у каждого пятого пациента с ХБП, не получающего диализ [4], и у каждого третьего больного на гемодиализе [5]. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) распространенность ФП увеличивается: среди пациентов ( $n=235828$ ), наблюдавшихся в течение 6 лет, случаи впервые выявленной ФП регистрировались на 57% и 32% чаще при снижении СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и в диапазоне 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно [6]. В крупном когортном исследовании ( $n=16769$ ) увеличение риска развития ФП имело независимую ассоциацию с более низкими значениями СКФ и высокими показателями альбуминурии [7].

С другой стороны, появление мерцательной аритмии увеличивает риск прогрессирования ХБП ( $n=206229$ ) до терминальной стадии на 67% в течение 5-летнего срока [8]. В регистре ORBIT-AF ( $n=9019$ ) частота случаев снижения клиренса креатинина (КлКр)  $<60$  мл/мин среди пациентов с ФП составила 39%, в подавляющем большинстве из которых (2930 (84,0%)) отмечалось умеренное нарушение функции почек [9]. В другом проспективном регистровом исследовании ( $n=33024$ ) ХБП была диагностирована у 9208 (27,9%) больных ФП, однако лишь у 3613 (10,9%) участников отмечалось снижение фильтрационной способности почек [10]. Согласно отечественным данным, частота регистрации значений СКФ  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с ФП, госпитализированных в кардиологический стационар ( $n=2983$ ), составляет 27%, причем у 35% из них диагностируется впервые выявленное снижение СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [11].

Патогенетически развитие аритмий при ХБП связывают с формированием аритмогенного субстрата

в виде интерстициального фиброза и апоптоза кардиомиоцитов в предсердиях путем активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12], а также с процессами воспаления [13] и оксидативного стресса [3]. Также в качестве потенциальных механизмов возникновения ФП обсуждаются нарушения минерального обмена и электролитного баланса, увеличение активности симпатической нервной системы и субклиническая гиперволемика [14, 15]. Реализация всех этих механизмов происходит на фоне воздействия общих для возникновения ФП и ХБП клинических состояний (рис. 1) [16]. Единообразие факторов риска ФП и ХБП может быть проиллюстрировано тем фактом, что высокие баллы по шкале расчета риска тромбоэмболических осложнений CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ассоциированы с более низкой функцией почек и отрицательной динамикой СКФ у пациентов ( $n=36779$ ) с ФП [17].

#### Нарушение функции почек как предиктор неблагоприятных исходов ФП

Наличие ХБП является независимым фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения: существует линейная взаимосвязь между значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и риском инсульта — с каждым снижением показателя почечной функции на 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> вероятность возникновения указанного осложнения увеличивается на 7% [18]; похожие ассоциации описаны для альбуминурии [15]. Также на фоне снижения функции почек отмечается соразмерное увеличение риска крупных кровотечений при назначении антикоагулянтов пациентам с ФП: в регистре ORBIT-AF их частота составила 2,7% у пациентов без ХБП



Рис. 1. Возможные механизмы ассоциации ФП и ХБП.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

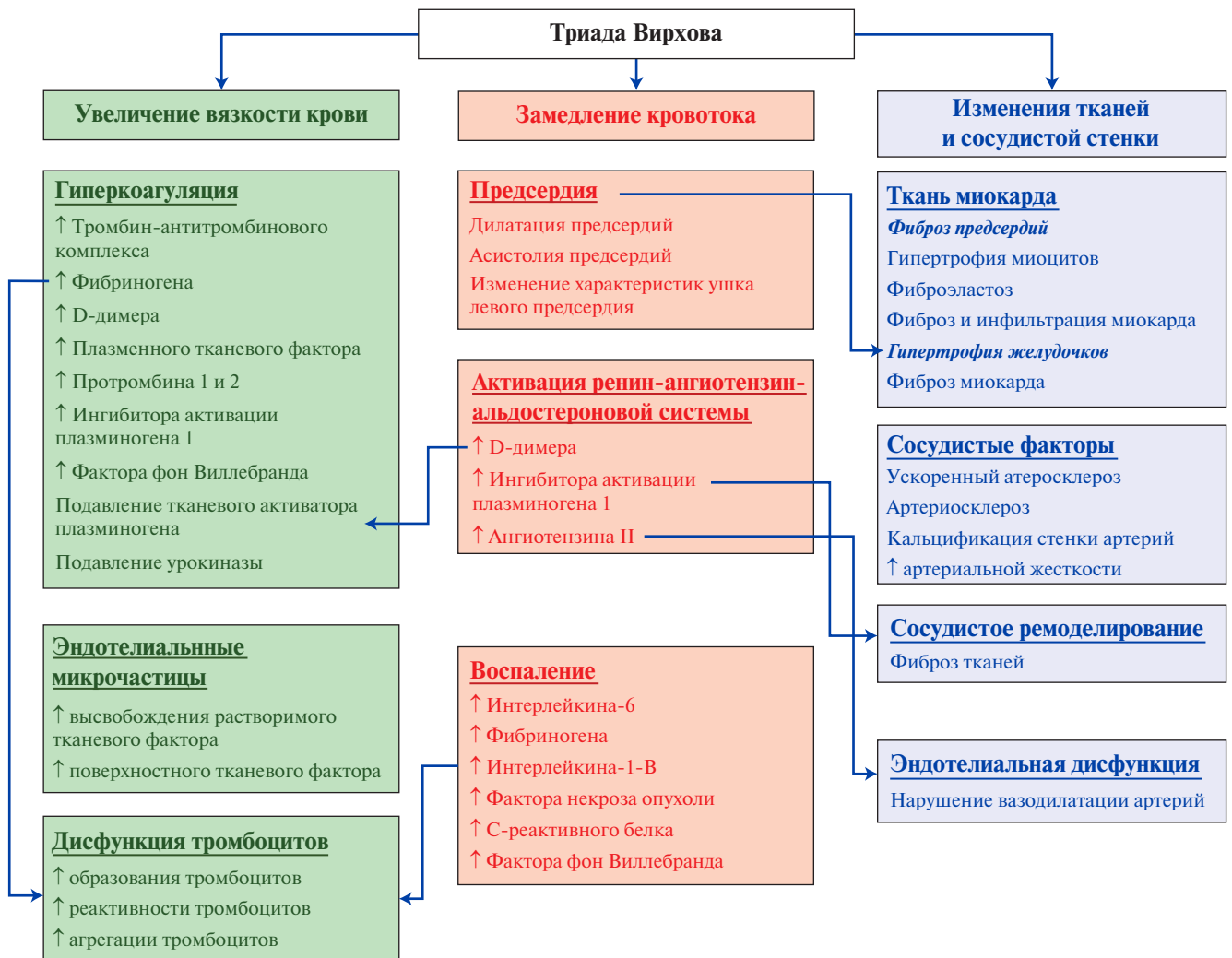


Рис. 2. Механизмы увеличения риска тромбоземболических событий при ФП и ХБП.

и 7,1% у больных ХБП С4-С5 стадий на протяжении 3 лет наблюдения [9]. В регистре GARFIELD-AF у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП отмечалось двукратное увеличение риска инсультов и системных эмболий, а вероятность смерти от всех причин и крупных кровотечений возрастала в  $\approx 3$  раза. После корректировки с учетом других факторов риска была подтверждена независимая взаимосвязь ХБП с перечисленными исходами: общая смертность (отношение рисков (ОР) 1,82; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,59-2,09), инсульт и системные эмболии (ОР 1,56; 95% ДИ 1,18-2,06) и крупные кровотечения (ОР 1,89; 95% ДИ 1,36-2,61) [10].

Вероятность осложнений увеличивается по мере ухудшения функции почек: так, среди пожилых пациентов с ФП и ХБП ( $n=198280$ ), наличие ХБП С5 стадии было ассоциировано с увеличением риска смерти (ОР 1,47; 95% ДИ 1,42-1,52), инфаркта миокарда (ОР 1,48; 95% ДИ 1,33-1,64), инсульта (ОР 1,23; 95% ДИ 1,11-1,37), а также крупных кровотечений (ОР 1,44;

95% ДИ 1,36-1,53) по сравнению с более ранними стадиями ХБП [19].

Считается, что учет функции почек при стратификации риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП увеличивает точность оценки прогноза: так, среди пациентов, включенных в исследования ROCKET-AF ( $n=14264$ ) и ATRIA ( $n=13559$ ), использование шкалы RCHADS<sub>2</sub>, включающей снижение рСКФ или КлКр  $<60$  мл/мин, приводило к реклассификации до 17,4% пациентов по сравнению с традиционно применяемыми шкалами CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [20]. Вместе с тем прогнозирование тромбоземболических и геморрагических осложнений осложняется тем фактом, что ни одна из распространенных шкал оценки риска (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HASBLED, CHADS<sub>2</sub>, RCHADS<sub>2</sub>, ATRIA, ORBIT, HEMORR<sub>2</sub>HAGES) не была валидирована в популяции пациентов с ФП и ХБП [16], а их стратификационная способность выше среди лиц с нормальной функцией почек [21]. К примеру, шкала RCHADS<sub>2</sub> не изучалась среди лиц с тяжелыми наруше-

Таблица 1

## Механизмы увеличения риска геморрагических событий при ФП и ХБП

Группа причин	Отдельные механизмы
Нарушения синтеза, состава и активации тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Нарушение регуляции метаболизма простагландинов, снижение концентрации тромбоксана A2</li> <li>— Снижение синтеза фактора активации тромбоцитов</li> <li>— Активация тромбоцитов и тромбоцитопения на фоне гемодиализа</li> <li>— Увеличение оксидативного стресса, ведущего к инактивации тромбоцитов</li> <li>— Нарушение мобилизации кальция и увеличение его внутриклеточной концентрации</li> <li>— Изменение состава α-гранул тромбоцитов</li> </ul>
Нарушение взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Протеолиз гликопротеиновых рецепторов IIb</li> <li>— Нарушение взаимодействия с фактором фон Виллебранда</li> </ul>
Снижение агрегации тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Конкурентное подавление гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa циркулирующими фрагментами молекул фибриногена</li> <li>— Дисфункция комплекса гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa</li> </ul>
Анемия	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Нарушение взаимодействия тромбоцитов и сосудистой стенки</li> <li>— Снижение высвобождения аденозиндифосфата</li> <li>— Уменьшение активации простагландина I2</li> <li>— Снижение доступности оксида азота</li> </ul>
Применение лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Антикоагулянты</li> <li>— Антиагреганты</li> <li>— Нестероидные противовоспалительные средства</li> <li>— Бета-лактамы антибактериальные препараты</li> </ul>
Инвазивные процедуры	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Гемодиализ (введение гепарина, активация тромбоцитов)</li> <li>— Установка центрального венозного катетера</li> <li>— Установка артериовенозной фистулы</li> <li>— Хирургические операции</li> </ul>

ниями фильтрационной способности почек (КлКр <30 мл/мин), а шкала ATRIA имеет лишь одно пороговое значение рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сигнализирующее о наличии высокого риска. Шкалы оценки вероятности кровотечений включают в себя нарушение функции почек без количественных критериев. Немаловажно, что все используемые шкалы не учитывают ухудшения функции почек в динамике и получения пациентами заместительной почечной терапии [15]. Также следует отметить, что >90% пациентов на гемодиализе имеют ≥2 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, что затрудняет отбор больных с терминальной ХБП, которым антикоагулянтная терапия может оказать существенную пользу [22, 23]. Среди этих пациентов прогнозирование риска кровотечений также невозможно с использованием существующих шкал [24].

#### Патофизиологические основы рисков тромбозов и кровотечений, применения антикоагулянтов при ХБП

Нарушение функции почек способно приводить как к развитию протромботических сдвигов в системе гемостаза (рис. 2), так и к повышению вероятности кровотечений путем целого ряда патофизиологических механизмов (табл. 1), причем риски геморрагических и тромбоэмболических событий могут увеличиваться параллельно друг другу [15].

Применение антикоагулянтов при ХБП характеризуется изменением их фармакокинетики и увеличением вероятности развития кровотечений [25]. На этом фоне недостатками варфарина является медлен-

ное развитие эффекта, длинный период полувыведения и наличие множественных лекарственных взаимодействий [26]. Результаты ретроспективных исследований применения антагонистов витамина К в популяциях пациентов с ФП и низкой функцией почек являются сомнительными даже в отношении снижения риска инсультов [27]. В частности, в Великобритании среди пациентов с ФП и ХБП (рСКФ <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ≥65 лет (n=6977) назначение антикоагулянтов (преимущественно — варфарина) ассоциировалось с увеличением частоты ишемических инсультов (1,2%/год vs 0,4%/год; ОР 2,60; 95% ДИ 2,00-3,38), кровотечений (4,6%/год vs 1,5%/год; ОР 2,42; 95% ДИ 1,44-4,05), но более низкой летальностью (ОР 0,82; 95% ДИ 0,74-0,91) по сравнению с больными, не получавшими данные препараты и подобранными с использованием метода псевдорандомизации [28]. Низкая функция почек ассоциирована с более частой коррекцией дозы варфарина и меньшей долей времени нахождения в целевом диапазоне значений международного нормализованного отношения (МНО) [16, 29]. Вместе с тем в метаанализе наблюдательных исследований, включившем >48 тыс. пациентов с ФП и нетерминальной ХБП, варфарин ассоциировался со снижением риска инсультов (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54-0,89) и смерти от любых причин (ОР 0,65; 95% ДИ 0,59-0,82) при отсутствии значимого повышения вероятности геморрагических событий (ОР 1,15; 95% ДИ 0,88-1,49). Эти эффекты оказались менее благоприятными среди больных с терминальной

ХБП, а риск кровотечений среди таких пациентов увеличивался (ОР 1,30; 95% ДИ 1,08-1,56) [30].

Необходимо отметить риски ускоренного отложения кальция в стенках сосудов на фоне назначения варфарина путем подавления активности витамин К-зависимых факторов, например, матричного белка Gla, особенно, у пациентов с терминальной ХБП [31], когда может наблюдаться развитие кальцифилаксии — синдрома, характеризующегося появлением болезненных язв на коже вследствие кальцификации артерий мелкого и среднего калибра. Угнетение другого белка, остеокальцина, способно приводить к снижению минеральной плотности костной ткани и теоретически увеличивать риск развития переломов среди пациентов, получающих варфарин, хотя это было продемонстрировано не во всех работах. Сообщалось также об увеличении темпов кальцификации клапанов сердца среди больных, принимающих варфарин [14].

Нефротоксичность варфарина заключается в возможности развития тяжелого клубочкового кровоизлияния с последующей обструкцией канальцев, а также повреждения эпителия канальцев среди пациентов, получающих избыточную дозу этого препарата [14]. Среди 15258 больных ФП, начавших прием варфарина, в течение 5 лет предполагаемая нефропатия (повышение сывороточного креатинина (СКр) на  $>26,5$  ммоль/л в течение 1 нед. после регистрации значений МНО  $>3$ ) развивалась в 20,5% случаев при наличии избыточной гипокоагуляции, ее частота достигала 33,0% у больных ХБП, что ассоциировалось с увеличением риска летальных исходов [32]. Среди пациентов с ФП и ХБП С3-С4 стадий ( $n=14432$ ) более стремительное снижение СКФ в течение 5 лет наблюдалось на фоне документированного приема варфарина ( $-1,5$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p=0,002$ ), чем при его отсутствии [33].

С другой стороны, участие почек в выведении прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) на 77-80% в зависимости от конкретного препарата также может влиять на эффективность и безопасность указанных лекарственных средств [27]. Например, концентрация дабигатрана в плазме крови между приемами препарата является вариabельным показателем и увеличивается у пациентов с ХБП С3b стадии, особенно, в пожилом возрасте и при наличии сопутствующих заболеваний [34].

#### **Применение ППОАК у пациентов с ФП и снижением функции почек в рандомизированных контролируемых исследованиях**

Учитывая ассоциацию снижения функции почек и неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП, при сравнении ППОАК с варфарином в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), для каждого из них были проведены дополнительные анализы в подгруппах пациентов с разной степенью

нарушения функции почек. Однако общей чертой всех исследований ППОАК является практически полное исключение больных ХБП С4-С5 стадий, что не позволяет ориентироваться на их результаты при назначении антикоагулянта и подборе дозы для таких пациентов. Основные сведения о дизайне, характеристиках популяций и результатах крупных РКИ для дабигатрана, ривароксабана, апиксабана и эдоксабана по отношению к функции почек приведены в таблице 2.

Дабигатран является единственным ППОАК, обе дозы которого были изучены в популяции пациентов с умеренным снижением функции почек в рандомизированном формате [35]. Для остальных препаратов применялись заранее разработанные критерии снижения дозы [36-38]; несмотря на возможное уменьшение рисков неблагоприятных побочных эффектов, эти правила существенно ограничивают доказательную базу таких, более щадящих по сравнению со стандартными, режимов дозирования, поскольку статистическая мощность РКИ рассчитывалась для общих выборок, в которых большинство составляли пациенты с нормальной функцией почек.

В целом эффективность и безопасность ППОАК в сравнении с варфарином оказались сопоставимыми в группах пациентов с умеренным нарушением функции почек и без него. Отдельно следует отметить сохраняющееся статистически значимое преимущество дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. по снижению частоты тромбоэмболических событий (1,53%/год vs 2,70%/год) [39], а также уменьшение кровотечений среди пациентов, принимавших апиксабан и эдоксабан, по отношению к варфарину (3,2%/год vs 6,4%/год и 4,0%/год vs 5,3%/год, соответственно) [40, 41]. Вместе с тем дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. был менее эффективен в профилактике смерти от любых причин (ОР 1,16; 95% ДИ 0,59-1,24,  $p$ -взаимодействие = 0,0074) и жизнеугрожающих кровотечений (ОР 0,86; 95% ДИ 0,60-1,24,  $p$ -взаимодействие = 0,0169), чем у больных с КЛКр  $\geq 50$  мл/мин, хотя увеличения рисков в сравнении с варфарином зафиксировано не было [39]. К тому же абсолютная клиническая польза (снижение суммарной частоты инсультов, системных эмболий, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркта миокарда, смерти или крупных кровотечений) от назначения дабигатрана в обеих дозах была схожей с варфарином (110 мг 2 раза/сут.: ОР 0,93; 95% ДИ 0,78-1,10; 150 мг 2 раза/сут.: ОР 0,88; 95% ДИ 0,75-1,04) [39].

Согласно результатам сетевого метаанализа РКИ среди пациентов с ФП и умеренной ХБП ( $n=13878$ ) назначение ППОАК сопровождалось снижением риска как инсульта/системных эмболий (ОР 0,79; 95% Байесовский ДИ 0,67-0,94), так и крупных кровотечений (ОР 0,74; 95% Байесовский ДИ 0,65-0,85) в сравнении с варфарином. При расположении от-

дельных препаратов в порядке вероятного увеличения эффективности с использованием метода SUCRA на первом месте оказался дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут., а наибольшую вероятную безопасность имел апиксабан [26]. К похожим выводам пришли авторы Кохрановского обзора, дополнительно включившие работу по изучению эффектов ривароксабана в японской популяции: ППОАК, вероятно, умень-

шают частоту тромбоэмболических событий (2,3% vs 2,9%, ОР 0,81; 95% ДИ 0,65-1,00, умеренная убедительность данных, n=12545, 5 исследований) и больших кровотечений (4,3% vs 5,5%; ОР 0,79; 95% ДИ 0,59-1,04, умеренная убедительность данных, n=12521, 5 исследований) по сравнению с варфарином в популяции больных ФП и умеренной ХБП [42]. Общим ограничением всех РКИ по изучению ППОАК яв-

Таблица 2

Результаты сравнения ППОАК и варфарина в РКИ в зависимости от функции почек

Препарат	Дабигатран [35, 39, 52, 55]	Ривароксабан [38, 54, 79]	Апиксабан [36, 40, 53]	Эдоксабан**** [37, 41]
Название исследования	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Количество участников	18113	14264	18201	21105
“Почечный” критерий включения	КлКр >30 мл/мин	КлКр ≥30 мл/мин	КлКр ≥25 мл/мин и СКр ≤221 мкмоль/л	КлКр ≥30 мл/мин
Дозы у пациентов с нарушением функции почек (КлКр <50 мл/мин)	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут.; Дабигатран 110 мг 2 раза/сут.; Варфарин (1:1:1)	Ривароксабан 15 мг 1 раз/сут.; Варфарин (1:1)	Апиксабан 2,5 мг 2 раза/сут. или 5 мг 2 раза/сут.***; Варфарин (1:1)	Эдоксабан 30 мг; Эдоксабан 15 мг; Варфарин
Количество пациентов с исходным нарушением функции почек*	КлКр <50 мл/мин: 3554 (19,8%)	КлКр <50/мин: 2950 (20,7%)	КлКр ≤50/мин: 3017 (15%)	КлКр ≤50/мин: 2740 (19,5%)*
Первичная конечная точка	Инсульт/системные эмболии	Инсульт/системные эмболии	Инсульт/системные эмболии	Инсульт/системные эмболии
Оценка безопасности	Крупные кровотечения	Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	Крупные кровотечения	Крупные кровотечения
Риски наступления первичной конечной точки у пациентов с исходным нарушением функции почек**	2,16%/год	2,32%/год	Инсульт: 2,39%/год	2,3-2,7%/год
Риски геморрагических событий у пациентов с исходным нарушением функции почек**	7,13%/год	18,02%/год	4,80%/год	11,4-13,4%/год
Эффективность ППОАК vs варфарина у пациентов с исходно низкой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 0,85 (95% ДИ 0,59-1,24), p-взаимодействие =0,9108 150 мг 2 раза/сут.: ОР 0,56 (95% ДИ 0,37-0,85), p-взаимодействие =0,7522	ОР 0,84 (95% ДИ 0,57-1,23), p-взаимодействие =0,81	ОР 0,79 (95% ДИ 0,55-1,14), p-взаимодействие =0,705	ОР 0,87 (95% ДИ 0,72-1,04), p-взаимодействие =0,94
Безопасность ППОАК vs варфарина у пациентов с исходно низкой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 0,99 (95% ДИ 0,77-1,28), p-взаимодействие =0,0607 150 мг 2 раза/сут.: ОР 1,02 (95% ДИ 0,79-1,30), p-взаимодействие =0,15	ОР 0,98 (95% ДИ 0,85-1,15), p-взаимодействие =0,70 Крупные кровотечения: ОР 0,98 (95% ДИ 0,73-1,70), p-взаимодействие =0,17	ОР 0,50 (95% ДИ 0,38-0,66), p-взаимодействие =0,03	ОР 0,76 (95% ДИ 0,58-0,98), p-взаимодействие =0,62
Определение снижения функции почек	1) Снижение КлКр на 20% от исходных значений (при условии снижения <80 мл/мин) 2) Снижение СКФ (СКД-EPI) на 25% от исходных значений	Снижение КлКр на 20% от исходных значений	Снижение КлКр на 20% от исходных значений	Н/Д
Частота снижения функции почек в группах	Всего 4106 (24,2%)* 110 мг 2 раза/сут. vs варфарин: ОР 0,81 (95% ДИ 0,69-0,96), p=0,017 150 мг 2 раза/сут. vs варфарин: ОР 0,79 (95% ДИ 0,68-0,93), p=0,006	Всего 3320 (26,3%) Ривароксабан vs варфарин: 1632 (27%) vs 1688 (26%), p=0,09	Всего 2294 (13,6%)	Н/Д

Таблица 2. Продолжение

Скорость снижения функции почек	30 мес.***** 110 мг 2 раза/сут.: -2,57±0,24 Конечные значения на 1,1±0,33 выше по сравнению с варфарином (p=0,0009) 150 мг 2 раза/сут.: -2,46±0,23 Конечные значения на 1,221±0,33 (p=0,0002) выше по сравнению с варфарином	24 мес. Ривароксабан vs варфарин: -4,3±14,6 vs -3,5±15,1 мл/мин, p<0,0001	12 мес. Апиксабан vs варфарин: -1,42±10,12 vs -0,92±10,27 мл/мин, p=0,01	Н/Д
Риски тромбозмболических событий у пациентов с ухудшением функции почек	ОР 1,11 (95% ДИ 0,82-1,51) Общая смертность: ОР 2,17 (95% ДИ 1,81-2,59)	ОР 1,25 (95% ДИ 0,89-1,75) Общая смертность: ОР 1,49 (95% ДИ 1,12-1,98)	ОР 1,53 (95% ДИ 1,17-2,01) Общая смертность: ОР 2,31 (95% ДИ 1,98-2,68)	Н/Д
Риски геморрагических событий у пациентов с ухудшением функции почек	ОР 1,43 (95% ДИ 1,19-1,71)	ОР 1,05 (95% ДИ 0,90-1,21) Крупные кровотечения: ОР 1,08 (95% ДИ 0,83-1,40)	ОР 1,56 (95% ДИ 1,17-1,93)	Н/Д
Эффективность ППОАК vs варфарина у пациентов с ухудшением функции почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 1,17 (95% ДИ 0,60-2,27), p-взаимодействие =0,32 150 мг 2 раза/сут.: ОР 0,80 (95% ДИ 0,39-1,64), p-взаимодействие =0,36	ОР 0,50 (95% ДИ 0,27-0,93), p-взаимодействие =0,05	Инсульт/системные эмболии: ОР 0,83 (95% ДИ 0,52-1,32), p-взаимодействие =0,70	Н/Д
Безопасность ППОАК vs варфарина у пациентов с ухудшением функции почек**	110 мг 2 раза/сут.: ОР 1,28 (95% ДИ 0,85-1,92), p-взаимодействие =0,02 150 мг 2 раза/сут.: ОР 1,14 (95% ДИ 0,76-1,73), p-взаимодействие =0,15	ОР 1,06 (95% ДИ 0,80-1,39), p-взаимодействие =0,13	ОР 0,78 (95% ДИ 0,54-1,11), p-взаимодействие =0,15	Н/Д
Доля пациентов с высокой функцией почек (>95 мл/мин)	В динамике: 1487 (8,8%)	Исходно: 2486 (17,5%)	В динамике: 1038 (6,2%)	Исходно: 3123 (22,2%)
Эффективность ППОАК vs варфарина у пациентов с высокой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: Инсульт/системные эмболии: ОР 0,36 (95% ДИ 0,07-1,86), p-взаимодействие =0,20 150 мг 2 раза/сут.: Инсульт/системные эмболии: ОР 0,35 (95% ДИ 0,07-1,78), p-взаимодействие =0,062	ОР 1,47 (95% ДИ 0,81-2,68), p-взаимодействие =0,033	Инсульт/системные эмболии: ОР 0,93 (95% ДИ 0,56-1,56), p-взаимодействие =0,69	Инсульт/системная эмболия: ОР 1,36 (95% ДИ 0,88-2,10), p-взаимодействие =0,08
Безопасность ППОАК vs варфарина у пациентов с высокой функцией почек**	110 мг 2 раза/сут.: Крупные кровотечения: ОР 0,40 (95% ДИ 0,10-1,53), p-взаимодействие =0,0116 150 мг 2 раза/сут.: Крупные кровотечения: ОР 0,13 (95% ДИ 0,02-1,02), p-взаимодействие =0,0146	ОР 1,07 (95% ДИ 0,89-1,30), p-взаимодействие =0,67	>80 мл/мин Крупные кровотечения: ОР 0,80 (95% ДИ 0,60-1,07), p-взаимодействие =0,26 >95 мл/мин Крупные кровотечения: ОР 0,92 (95% ДИ 0,62-1,38), p-взаимодействие =0,17	Крупные кровотечения: ОР 0,60 (95% ДИ 0,42-0,85), p-взаимодействие =0,11

**Примечание:** \* — приведенные значения p (%) рассчитаны по отношению к пациентам, для которых были известны значения креатинина и которые были включены в соответствующие анализы; \*\* — результаты для первичных конечных точек по безопасности и эффективности, если не указано иное; \*\*\* — критерии снижения дозы для апиксабана: наличия ≥2 из перечисленного: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л; \*\*\*\* — приведены данные только для группы получавшей высокую дозу эдоксабана — 60 (30) мг; \*\*\*\*\* — использование критерия № 2 для определения снижения функции почек.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, КЛкр — клиренс креатинина, ОР — относительный риск, ППОАК — прямые пероральные антикоагулянты, СКр — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ляется отсутствие данных о наличии и выраженности альбуминурии у включенных пациентов.

Исследования ППОАК при тяжелых нарушениях функции почек малочисленны. При сравнении апиксабана в дозе 5 (2,5) мг 2 раза/сут. (n=82) и варфарина (n=72) в рамках открытого РКИ у пациентов с ФП, находящихся на гемодиализе, частота кровотечений не отличалась между препаратами, однако исследование

было закончено преждевременно из-за отсутствия финансирования [43]. Другое исследование по изучению эффектов апиксабана 2,5 мг 2 раза/сут. и антагонистов витамина К в схожей популяции пациентов еще не завершено [44], а изучение окклюзии ушка левого предсердия в сравнении с антикоагулянтной терапией у больных ФП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (NCT02885545) прекращено из-за сложностей набора пациентов.

### Классификационные вопросы

Одной из рутинных проблем при ведении пациентов с ФП и ХБП является отсутствие полной взаимозаменяемости между несколькими расчетными формулами, используемыми для оценки фильтрационной функции почек [45]. В настоящее время чаще всего для определения наличия и стадии ХБП применяется формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основе значений СКР и/или цистатина С [46, 47], однако критериями включения и коррекции дозы ППОАК в РКИ являлись значения, полученные при расчете КлКр по Кокрофту-Голту [35-38]. Использование иных формул для оценки функции почек может потенциально привести к назначению избыточной или недостаточной дозы ППОАК (т.е. гипо- или гиперкоагуляции), а также применению этих препаратов при наличии противопоказаний к их приему. Если рассматривать количественные значения СКФ и КлКр в качестве категориальных величин (<30 мл/мин, 30-49 мл/мин, ≥50 мл/мин), применяемых у пациентов с ФП, то частота несоответствия формул СКД-EPI и Кокрофта-Голта может достигать 27,6-35,8% [48, 49]. Следовательно, чтобы избежать ошибок при дозировании ППОАК, рекомендуется использовать формулу расчета КлКр по Кокрофту-Голту.

Недавно опубликованные результаты анкетирования 306 врачей из 56 стран показали существенную гетерогенность клинической практики в отношении методов расчета фильтрационной способности почек: например, среди кардиологов/аритмологов большинство специалистов (69/160, 43,1%) рутинно пользуются оценкой КлКр, в то время как существенная доля опрошенных применяют уравнение СКД-EPI или иные методы (21,9% и 35,0%, соответственно) [50]. Вместе с тем в ходе сравнения прогностической ценности различных формул оценки функции почек при анализе данных исследования ARISTOTLE было показано, что формулы СКД-EPI, основанные на цистатине С, в большей степени ассоциируются с неблагоприятным прогнозом: как со смертью от сердечно-сосудистых причин, так и с геморрагическими осложнениями. Кроме того, корреляция этих формул с КлКр была лишь умеренной ( $r=0,49-0,64$ ,  $p<0,001$ ) [51]. Это говорит о возможном пересмотре существующих положений и вероятном отказе от применения формулы Кокрофта-Голта в будущем у пациентов с ФП. Однако имеющаяся на сегодняшний день доказательная база не позволяет это сделать.

### Применение ППОАК у пациентов с ухудшающейся функцией почек

Как видно из таблицы 2, функция почек у пациентов с ФП имеет тенденцию к постепенному ухудшению даже на фоне современной фармакотерапии, причем у некоторой части пациентов (>10% в год)

снижение фильтрационной способности почек, оцененной при помощи КлКр, в динамике превышает 20 мл/мин, исходя из данных РКИ [52-54]. Как правило, больные с ухудшавшейся функцией почек были старше и чаще имели анамнез сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, а также лабильных значений МНО [52, 53, 55].

Во всех исследованиях ухудшение функции почек в динамике ассоциировалось с увеличением риска смерти от любых (в т.ч. сердечно-сосудистых в исследовании ROCKET-AF) причин в 1,5-2,5 раза, а при сравнении апиксабана с плацебо — еще и с повышением вероятности тромбоэмболических осложнений в 1,53 раза по сравнению с больными, имевшими относительно стабильную функцию почек на протяжении периода наблюдения [52-54]. Также в двух исследованиях отмечалось статистически значимое увеличение риска крупных кровотечений среди пациентов с ухудшающейся функцией почек в 1,43-1,56 раза [52, 53].

В крупном анализе наблюдательных и рандомизированных исследований ( $n=189483$ ) пациенты, принимавшие ППОАК, имели меньшую вероятность развития ухудшения функции почек по сравнению с больными, которым назначались антагонисты витамина К или ацетилсалициловая кислота: ОР 0,67; 95% ДИ 0,62-0,73, причем такая закономерность отмечалась индивидуально для дабигатрана (ОР 0,64; 95% ДИ 0,56-0,72), ривароксабана (ОР 0,66; 95% ДИ 0,55-0,77) и апиксабана (ОР 0,89; 95% ДИ 0,59-0,87), но не эдоксабана (ОР 0,79; 95% ДИ 0,30-1,27) [56].

В то же время среди трех РКИ, где оценивалось влияние ППОАК на динамику функции почек у пациентов с ФП, для ривароксабана ( $p<0,001$ ) и апиксабана ( $p=0,01$ ) отмечалось ухудшение фильтрационной способности по сравнению с варфарином в виде более быстрого снижения КлКр [53, 54]. Дабигатран оказался единственным антикоагулянтом, применение которого в РКИ на протяжении 30 мес. замедляло риск прогрессирования дисфункции почек на ≈20% или 1,1-1,2 мл/мин в абсолютных величинах [52]. Предполагаемые механизмы этого явления включают блокаду II фактора свертывания и опосредованные ей благоприятные сосудистые эффекты в виде уменьшения явлений воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия и объема атеросклеротических бляшек на фоне назначения дабигатрана [14, 52].

Действие ППОАК было сопоставимо среди пациентов со стабильной и ухудшающейся функцией почек за исключением отсутствия протективного эффекта дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. и увеличением эффективности ривароксабана в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов со снижением КлКр в динамике по сравнению с варфарином [53-55]. Для эдоксабана данные об изменении функции

почек в динамике и его прогностическом значении, а также эффектах препарата в соответствующей группе пациентов отсутствуют.

#### **Применение ППОАК у пациентов с высокими показателями функции почек**

Проблему возможной низкой эффективности ППОАК с почечными механизмами выведения из организма начали широко обсуждать в свете результатов РКИ с эдоксабаном ENGAGE AF-TIMI 48 (табл. 2) [37]. Было отмечено количественное увеличение относительного риска инсультов и системных эмболий среди лиц ( $n=3123$ , 22%) с КлКр  $>95$  мл/мин, получавших высокую (60/30 мг) дозу препарата, несмотря на более низкую частоту тромбоэмболических событий в данной категории больных ( $<1,1\%$ ): ОР 1,36 (95% ДИ 0,88–2,10) [41]. Эти данные легли в основу рекомендаций Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) по ограничению применения данного ППОАК у пациентов с высокими показателями функции почек путем предостережения о недостаточной эффективности в инструкции по применению для специалистов [57]. В интерпретации этих результатов нельзя исключить роль случайного совпадения, учитывая небольшое число пациентов ( $n=13$ ), достигших первичной конечной точки, а также сравнительно большую безопасность и эффективность варфарина, однако наиболее логичной выглядит концепция быстрого снижения концентрации эдоксабана в крови за счет его ускоренного выведения почками [41]. Это объясняет интерес, который представляют аналогичные данные в отношении остальных ППОАК.

В исследовании ROCKET-AF выявлена похожая тенденция в виде гетерогенности эффекта в зависимости от функции почек и статистически незначимого увеличения частоты инсульта и системных эмболий в 1,47 раза при исходных значениях КлКр  $>95\%$  [54]. Для апиксабана был проведен анализ эффективности и безопасности препарата среди участников исследования ARISTOTLE со стабильно высокой функцией почек в течение периода наблюдения, который не выявил сигналов в отношении сниженной эффективности и безопасности [53].

Тем не менее, во время регуляторных слушаний FDA (архивные данные, NDA 206316) по эдоксабану были представлены результаты дополнительных анализов РКИ, где было показано статистически значимое увеличение вероятности ишемического инсульта на фоне назначения эдоксабана при объединении всех пациентов, получавших этот препарат, в одну группу, а также исключении геморрагических cerebrovasкулярных событий (ОР 1,54; 95% ДИ 1,25–1,90). Более того, частота первичных ишемических инсультов при использовании ППОАК в популяции с высо-

ким КлКр  $\geq 80$  мл/мин по сравнению с варфарином была численно выше для ривароксабана (0,94%/год vs 0,87%/год, ОР 1,07) и апиксабана (0,69%/год vs 0,51%/год, ОР 1,35), но не для дабигатрана 150 мг 2 раза/сут.; 0,61%/год vs 0,72%/год, ОР 0,84) [57].

При дополнительном изучении результатов исследования RE-LY было показано, что высокая безопасность дабигатрана среди пациентов со стабильно хорошей фильтрационной способностью почек не сопровождается снижением эффективности, причем как при выделении группы больных с КлКр  $\geq 80$  мл/мин, так и  $\geq 95$  мл/мин, а среди последних снижение числа больших кровотечений по сравнению с варфарином наблюдалось даже у принимавших препарат в дозе 150 мг 2 раза/сут. [55]. Благоприятные эффекты дабигатрана в популяции пациентов с высокими показателями клубочковой фильтрации могут объясняться относительно низкой биодоступностью (вследствие чего концентрация препарата в крови зависит не только от функции почек), специфическими эффектами ингибирования тромбина (II фактора), а также двукратным дозированием при схожем периоде полувыведения с ингибиторами X фактора, назначаемыми 1 раз/сут. [55].

Необходимо отметить, что несмотря на соответствие значений КлКр  $>95$ /мин норме, у части пациентов высокие цифры данного показателя могут являться признаком гиперфильтрации — патологического компенсаторного состояния, развивающегося при гибели части клубочков на начальных стадиях ХБП и сигнализирующего о высоком риске ее прогрессирования и неблагоприятном прогнозе [58]. Данное состояние наиболее изучено у пациентов с сахарным диабетом и метаболическими нарушениями; поэтому в пользу наличия гиперфильтрации у части пациентов с супранормальной функцией почек в исследовании RE-LY свидетельствует то, что они характеризовались более молодым возрастом и наличием избыточного веса, чем больные с более низкими значениями КлКр [55]. Исходя из косвенных сравнений результатов РКИ, можно предположить протективный эффект дабигатрана в отношении ухудшения функции почек именно у таких пациентов.

#### **Исследования реальной клинической практики**

Большинство наблюдательных исследований, посвященных пользе и рискам антикоагулянтной терапии при ФП и ХБП, имеют ретроспективный характер и выполнены в эпоху применения антагонистов витамина К до внедрения в практику ППОАК. Например, в регистре ORBIT-AF назначение антикоагулянтов среди пациентов с ФП и ХБП ( $n=3490$ , КлКр  $<60$  мл/мин) не оказывало значительного эффекта на смертность (в т.ч. от сердечно-сосудистых причин), а также частоту крупных кровотечений и тромбоэмболических событий (инсульты, системные эмболии,

транзиторные ишемические атаки) с тенденцией к их увеличению после корректировки с учетом других факторов риска. В этом исследовании подавляющее большинство пациентов также получали варфарин и лишь небольшая доля (<5%) дабигатран, поэтому его результаты могут лишь подтвердить неблагоприятные эффекты антагонистов витамина К при нарушении функции почек [9]. Об этом свидетельствуют и результаты метаанализа 7 наблюдательных исследований среди пациентов пожилого возраста с ФП и ХБП (n=24794): у больных, не получающих гемодиализ, применение антикоагулянтов характеризовалось снижением общей смертности (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54-0,79) при отсутствии эффекта в отношении риска церебральных событий (ОР 0,91; 95% ДИ 0,46-1,79) и кровотечений (ОР 1,17; 95% ДИ 0,86-1,60); в то время как у диализных пациентов антикоагулянтная терапия сопровождалась увеличением риска кровотечений по сравнению с ее отсутствием (ОР 1,37; 95% ДИ 1,09-1,74) [59].

В регистре GARFIELD-AF антикоагулянты назначались более часто при наличии ХБП (73,7% vs 69,1%), а предпочтение у таких больных скорее отдавалось варфарину, чем ППОАК (40,0% vs 33,5% пациентов), что может быть связано с окончанием набора пациентов в 2016г и малым накопленным опытом назначения ППОАК, а также включением в регистр пациентов с ХБП С4-С5 стадий [10]. Сейчас же в нашей стране антикоагулянты назначаются большинству (89%) госпитализированных пациентов (n=794) с ФП и снижением СКФ <45 мл/мин, из них 53% приходится на долю ППОАК, которые не назначаются при ХБП С5 стадии, но используются даже у лиц с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 42% случаев [11]. Согласно международному опросу нефрологов и кардиологов, решение о назначении антикоагулянтов принимается не только на основе расчета рисков тромбоэмболических осложнений, но и в ходе совместной беседы с пациентом, страдающим ХБП. Среди респондентов 78,0-82,1% готовы рассмотреть применение апиксабана, 60,5-76,9% — ривароксабана, и 56,9-61,2% дабигатрана у пациентов с тяжелой ХБП или получающих гемодиализ [50].

При изучении пациентов страховой программы Medicare в США (n=198380 пациентов с ФП и ХБП, 79681 — с ХБП С4-С5 стадий) установлено, что назначение варфарина (ОР 0,73; 95% ДИ 0,71-0,75) и в большей степени ППОАК (ОР 0,52; 95% ДИ 0,49-0,56) сопровождалось уменьшением вероятности летальных исходов в течение 1 года наблюдения по сравнению с больными, не принимавшими антикоагулянтов, которые составили ~68% участников исследования. Повышение риска кровотечений было статистически значимым только среди больных, принимавших варфарин (ОР 1,11; 95% ДИ 1,04-1,17), но не ППОАК, хотя отсутствие статистической значимости

можно объяснить небольшой долей пациентов, получавших новые антикоагулянты [19].

В работе, выполненной на популяции псевдорандомизированных пациентов с ФП, получавших первичную амбулаторную помощь в Великобритании, назначение ППОАК и антагонистов витамина К характеризовалось схожими рисками развития ишемического инсульта/системных эмболий (ОР 0,79; 95% ДИ 0,40-1,58), а также крупных кровотечений (ОР 0,88; 95% ДИ 0,47-1,62) у больных (n=5192) с ХБП С2-С3 стадии, что подтверждает эффективность и безопасность ППОАК, выявленные в РКИ [60]. В другом американском исследовании с использованием псевдорандомизации (n=6412) было подтверждено отсутствие различий между ППОАК и варфарином в отношении риска ишемического инсульта (ОР 1,02; 95% ДИ 0,76-1,37), но отмечалось небольшое увеличение частоты кровотечений (ОР 1,23; 95% ДИ 1,02-1,48) у пациентов со снижением КлКр <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [61].

В национальном когортном исследовании, включавшем пациентов с ФП и ХБП, начавших прием антагонистов витамина К (n=1008, 64,6%) и ППОАК (n=1008, 64,6%), не находящихся на гемодиализе, новые препараты характеризовались снижением риска крупных кровотечений (ОР 0,47; 95% ДИ 0,26-0,84), при отсутствии различий по частоте инсульта/системных эмболий (ОР 0,83; 95% ДИ 0,39-1,78) или общей смертности (ОР 0,99; 95% ДИ 0,77-1,26) по сравнению с варфарином [62]. Крупное наблюдательное исследование среди пациентов с ФП и ХБП (n=21733) показало, что применение ППОАК при нарушении функции почек разной степени характеризовалось снижением смертности (ОР 0,76 (95% ДИ 0,70-0,84) при СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ОР 0,74 (95% ДИ 0,68-0,81) при СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ОР 0,76 (95% ДИ 0,63-0,91) при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и кровотечений, требующих госпитализации в стационар (ОР 0,93 (95% ДИ 0,82-1,04) при СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ОР 0,83 (95% ДИ 0,74-0,94) при СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ОР 0,69 (95% ДИ 0,50-0,93) при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [63].

Преимущества отдельных ППОАК, исходя из имеющихся данных, установить довольно сложно. В небольшом одноцентровом исследовании среди пациентов с КлКр 15-59/мин (n=219, 11% с КлКр <30 мл/мин) при сравнении отдельных ППОАК между собой наблюдалось увеличение риска тромбоэмболических событий (ОР 6,3; 95% ДИ 1,1-38,1) на фоне назначения ривароксабана (n=44) по сравнению с дабигатраном (n=73) и апиксабаном (n=102) при отсутствии различий по частоте кровотечений [64]. При изучении свойств отдельных антикоагулянтов в той же популяции (n=22739 пациентов с ХБП С3-С5 стадий) большего размера наблюдалось уменьшение риска инсультов и системных эмболий при назначении

апиксабана (29,6%) в сравнении с варфарином (ОР 0,70; 95% ДИ 0,51-0,96); для дабигатрана (6,9%; ОР 1,15; 95% ДИ 0,69-1,94) и ривароксабана (17,2%; ОР 0,80; 95% ДИ 0,54-1,17) подобной закономерности не наблюдалось. Похожие результаты были получены в отношении вероятности развития крупных кровотечений: ОР для апиксабана, дабигатрана и ривароксабана составили 0,47 (95% ДИ 0,37-0,59), 0,95 (95% ДИ 0,70-1,31) и 1,05 (95% ДИ 0,85-1,30), соответственно [65]. Следует отметить, что в США дабигатран может применяться в дозе 75 мг 2 раза/сут., определенной на основе фармакокинетического моделирования и не изученной в РКИ, что может объяснять имеющиеся различия с данными, полученными в других странах. По данным открытого рандомизированного исследования с небольшим количеством участников (n=51), страдавших ФП и ХБП С2-С3b стадий, ривароксабан в дозе 15 (10) мг не оказывал влияния на степень альбуминурии по сравнению с варфарином в течение трех месяцев, а в других работах выраженность экскреции белка с мочой на фоне терапии ППОАК не изучалась [66].

По данным систематического обзора 10 исследований, назначение дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. и апиксабана больным с умеренной ХБП сопровождалось снижением вероятности инсультов и системных эмболий (ОР 0,55 (95% ДИ 0,34-0,78) и ОР 0,61 (95% ДИ 0,39-0,94), соответственно); для других антикоагулянтов отличия по эффективности от варфарина отсутствовали. В этой же популяции эдоксабан и апиксабан характеризовались меньшими геморрагическими рисками по сравнению с варфарином. У пациентов на гемодиализе достоверных различий в частоте инсультов между разными антикоагулянтами выявлено не было, а использование ривароксабана и варфарина характеризовалось тенденцией к увеличению риска кровотечений в 1,45-1,76 раза по отношению к антагонисту витамина К [67]. С другой стороны, в еще одной ретроспективной работе ривароксабан (n=1896), напротив, характеризовался снижением риска кровотечений (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-0,99) по сравнению с варфарином (n=4848) у пациентов с ФП и ХБП С5 стадии или на гемодиализе при отсутствии различий по частоте тромбоэмболических событий [68].

Опыт применения ППОАК на тяжелых стадиях ХБП крайне ограничен. При изучении страховых данных пациентов с ФП и ХБП С4-С5 стадий, большинство из которых находились на гемодиализе, на предмет сравнения ривароксабана (n=1896, 61,3% в дозе 20 мг/сут.) и варфарина (n=4848), назначение ППОАК не уменьшало вероятность развития ишемических инсультов (ОР 0,67; 95% ДИ 0,30-1,50), но ассоциировалось со статистически значимым ростом числа крупных кровотечений (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-0,99) [69]. В другом наблюдательном исследовании

среди пациентов с ХБП С3b-С4 стадии (n=347) наблюдалось уменьшение количества инсультов (0 vs 25 событий) на фоне назначения ривароксабана (n=247) в сравнении с варфарином (n=100), однако небольшое количество событий не позволяло провести коррекцию с учетом вмешивающихся факторов или оценить различия с использованием статистических тестов [70]. Среди 3771 пациентов с ФП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в тайваньском исследовании назначение ППОАК (n=280) характеризовалось сравнимыми рисками ишемических осложнений с отсутствием антикоагулянтной терапии (n=2971, ОР 1,1; 95% ДИ 0,3-3,4), в отличие от варфарина (n=520, ОР 3,1; 95% ДИ 2,1-4,6). Как ППОАК (ОР 2,8; 95% ДИ 2,0-3,8), так и антагонисты витамина К (ОР 3,1; 95% ДИ 1,9-5,2) ассоциировались с увеличением риска кровотечений [71].

У пациентов с терминальной ХБП (n=25523) и ФП назначение апиксабана (n=2351) характеризовалось сравнимой с варфарином частотой инсультов и тромбоэмболий (ОР 0,88; 95% ДИ 0,69-1,12) и снижением риска кровотечений (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59-0,87), с преимуществом дозы 5 мг 2 раза/сут. [72]. В небольшой работе по изучению эффектов ривароксабана (n=731) и варфарина (n=1536) у пациентов с ФП и ХБП С4-С5 стадий отмечались схожие риски ишемического инсульта и тромбоэмболических событий (ОР для ривароксабана 0,93; 95% ДИ 0,46-1,90), а также крупных кровотечений (ОР 1,48; 95% ДИ 1,21-1,81) [69]. Вместе с тем ретроспективный анализ применений дабигатрана (ОР 1,48; 95% ДИ 1,21-1,81) и ривароксабана (ОР 1,38; 95% ДИ 1,18-2,68) в популяции больных с терминальной ХБП (n=29977) показал увеличение вероятности госпитализаций и смерти, хотя количество пациентов, получавших указанные препараты, было крайне небольшим (n=281 и n=244, соответственно) [73]. В метаанализе наблюдательных когортных исследований (n=43850) по изучению эффектов апиксабана и варфарина при ХБП С4-С5 стадии, апиксабан ассоциировался с более низкой вероятностью крупных кровотечений (отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% ДИ 0,28-0,61), особенно у пациентов на гемодиализе, но не уменьшал риски развития тромбоэмболических осложнений (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,23-1,39) [74].

В наиболее крупном на сегодняшний день систематическом обзоре (7 исследований по сравнению ППОАК с варфарином, 8 исследований по сравнению варфарина с отсутствием антикоагулянтной терапии в популяции больных ХБП, большинство из которых имели ФП), отмечено достоверное снижение вероятности развития ишемического инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,84) и смерти (ОР 0,70; 95% ДИ 0,62-0,78) при использовании варфарина. Применение ППОАК сопровождалось снижением риска внутричерепных кровоизлияний (ОР 0,43; 95% ДИ

Таблица 3

## Дозирование ППОАК у пациентов с нарушением функции почек разной степени

Категория КлКр (СКФ)	Дабигатран*	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
>95 мл/мин	150 мг 2 раза/сут.	20 мг	5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут.**	60 мг (с осторожностью)
50-94 мл/мин				60 мг***
30-49 мл/мин	150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут. (риск кровотечений)	15 мг		30 мг
15-29 мл/мин	Применение не рекомендовано	15 мг (с осторожностью)	2,5 мг 2 раза/сут. (с осторожностью)	30 мг (с осторожностью)
Диализ	Применение не рекомендовано	Применение не рекомендовано	Применение не рекомендовано	Применение не рекомендовано

**Примечание:** \* — доза 150 мг 2 раза/сут. не рекомендована для пациентов ≥80 лет; \*\* — снижение дозы при наличии ≥2 из перечисленных критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л; \*\*\* — снижение дозы с 60 мг/сут. до 30 мг/сут. при наличии ≥1 из перечисленных критериев: КлКр 30-50 мл/мин, масса тела ≤60 кг, одновременное применение варфарина, хинидина или дронедарона.

**Сокращения:** КлКр — клиренс креатинина, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

0,33-0,56), инсультов (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72-0,96), инсультов/системных эмболий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62-0,85) и крупных кровотечений (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,90) в сравнении с варфарином, причем различия по частоте внутричерепных кровоизлияний и тромбоэмболических событий оставались значимыми даже после корректировки с учетом других факторов риска [75].

При изучении влияния варфарина и дабигатрана, в основном, назначавшегося в дозе 110 мг 2 раза/сут., на вероятность развития острого почечного повреждения в азиатской популяции было выявлено превосходство ингибитора II фактора как среди пациентов с ХБП (n=4345, ОР 0,56; 95% ДИ 0,46-0,69), так и у больных без известных заболеваний почек (n=15887, ОР 0,62; 95% ДИ 0,49-0,77), подобранных методом псевдорандомизации. Данные различия объясняются в основном увеличением рисков декомпенсации функции почек у больных, принимающих варфарин и имеющих высокий тромбоэмболический (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥4) и геморрагический риск (HAS-BLED ≥3) [76]. Анализ административной базы данных в США подтвердил, что частота ухудшения функции почек у пациентов с ФП (n=9769) на фоне назначения ППОАК ниже, чем с применением варфарина: в частности, реже наблюдается снижение рСКФ на ≥30% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89), удвоение креатинина сыворотки (ОР 0,62; 95% ДИ 0,40-0,95) и острого почечного повреждения (ОР 0,68; 95% ДИ 0,58-0,81), при этом указанные различия были обусловлены назначением дабигатрана и ривароксабана, в то время как апиксабан не оказывал влияния на почечные исходы в сравнении с антагонистами витамина К [77].

### Практические рекомендации

Согласно новым рекомендациям Европейского Общества Кардиологов (2020), оценку функции почек необходимо проводить у всех пациентов с ФП, а для

подбора дозы антикоагулянта рекомендовано использовать формулу расчета КлКр по Кокрофту-Голту. Применение иных формул, определяющих СКФ, может привести к неправильному дозированию препаратов, поскольку в РКИ для всех ППОАК критериями включения и снижения дозы были именно значения клиренса креатинина. Подчеркивается, что эффективность и безопасность ППОАК среди пациентов с КлКр в диапазоне 30-49 мл/мин не отличается от действия этих препаратов у больных ФП с нормальной функцией почек в сравнении с варфарином. Обращается внимание на отсутствие данных РКИ в популяции пациентов со снижением СКФ до 15-29 мл/мин, а также у больных с трансплантированной почкой, в то время как результаты исследований при терминальной ХБП противоречивы, и ни один препарат в Европе не зарегистрирован для применения при КлКр ≤15 мл/мин [1]. Рекомендации по дозированию ППОАК у пациентов с нарушением почек разной степени обобщены в таблице 3.

В практическом руководстве Европейской Ассоциации нарушений ритма сердца дополнительно обращается внимание на возможность оценки функции почек только при отсутствии острых нарушений, а в случае наличия острого почечного повреждения рекомендуется отмена ППОАК с возможной их заменой на парентеральные антикоагулянты. В этом документе частоту измерения уровня креатинина (т.е. количество месяцев между повторными анализами) при ХБП определяют путем деления значений КлКр на 10, допуская более частый контроль функции почек при наличии факторов риска их ухудшения (пожилой возраст, синдром старческой астении, многие сопутствующие заболевания). При значениях КлКр >95 мл/мин рекомендовано рассмотреть отказ от назначения эдоксабана и сделать выбор в пользу других ППОАК [45].

Рекомендации Американской Ассоциации сердца в целом согласуются с европейскими документами,

однако в Северной Америке дабигатран в дозе 75 мг 2 раза/сут. на основе фармакокинетических симуляционных исследований зарегистрирован для применения при снижении КлКр в диапазоне 15–29 мл/мин, использование апиксабана в полной дозе допускается у пациентов на гемодиализе, в то время как назначение эдоксабана возможно лишь при КлКр от 30 до <95 мл/мин [78].

### Заключение

Применение ППОАК среди пациентов с ФП и умеренным снижением функции почек является безопасным и эффективным при условии динамического контроля почечных лабораторных показателей. Дабигатран является единственным ППОАК, сведения об эффектах обеих доз которого в указанной

популяции пациентов получены в РКИ без применения предварительных критериев снижения дозы. Накопленные данные позволяют также предположить ренопротективное действие дабигатрана в виде замедления прогрессирования ХБП и сохранение его эффективности при высоких значениях клубочковой фильтрации. Применение антикоагулянтов у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек требует дальнейшего изучения, а на практике должно осуществляться на основе индивидуального подхода и быть крайне осторожным ввиду увеличения риска кровотечений и неоднозначной эффективности.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European. *Eur Heart J*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- 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.
- Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J*. 2018;2314–25e. doi:10.1093/eurheartj/ehy060.
- Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):173–81. doi:10.2215/CJN.03170509.
- Wetmore JB, Mahnen JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int*. 2012;81(5):469–76. doi:10.1038/ki.2011.416.
- Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629–36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
- Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of the Jackson Heart Study, the multi-ethnic study of atherosclerosis, and the cardiovascular health study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1386–98. doi:10.2215/CJN.01860217.
- Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation*. 2013;127(5):569–74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.23992.
- Washam JB, Holmes DN, Thomas LE, et al. Pharmacotherapy for atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: Insights from ORBIT-AF. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(18). doi:10.1161/JAHA.118.008928.
- Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, et al. Management and 1-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation and chronic kidney disease: Results from the prospective Garfield-AF registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(3). doi:10.1161/JAHA.118.010510.
- Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of Advanced Chronic Kidney Disease in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Hospitalized in Cardiology Departments. *Kardiologiya*. 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.
- Burstein B, Nattel S. Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;802–9. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.064.
- Crandall MA, Horne BD, Day JD, et al. Atrial fibrillation and chads2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. *PACE — Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(5):648–52. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02339.x.
- Ravera M, Bussalino E, Fusaro M, et al. Systematic DOACs oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: the nephrologist's perspective. *J Nephrol*. 2020;483–95. doi:10.1007/s40620-020-00720-5.
- Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;2204–15. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
- Tapoi L, Ureche C, Sascau R, et al. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. *J Nephrol*. 2019;909–17. doi:10.1007/s40620-019-00630-1.
- Beyer-Westendorf J, Kreutz R, Posch F, Ay C. The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2018;253:71–7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.110.
- Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1162–9. doi:10.1093/ndt/gfv009.
- Wilson LE, Luo X, Li X, et al. Clinical outcomes and treatment patterns among Medicare patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) and chronic kidney disease. *PLoS One*. 2019;14(11). doi:10.1371/journal.pone.0225052.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF. *Circulation*. 2013;127(2):224–32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
- McAlister FA, Wiebe N, Jun M, et al. Are Existing Risk Scores for Nonvalvular Atrial Fibrillation Useful for Prediction or Risk Adjustment in Patients With Chronic Kidney Disease? *Can J Cardiol*. 2017;33(2):243–52. doi:10.1016/j.cjca.2016.08.018.
- Corrales-Medina VF, Mushar DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040766.
- Shen JJ, Montez-Rath ME, Lenihan CR, et al. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):677–88. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.019.
- Ocak G, Ramspek C, Rookmaaker MB, et al. Performance of bleeding risk scores in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1223–31. doi:10.1093/ndt/gfy387.
- Kobalava ZD, Shavarov AA. Nuances in anticoagulation treatment in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2018;58(10):59–70. doi:10.18087/cardio.2018.10.10185.
- Andó 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.
- Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiovasc Res*. 2020. doi:10.1093/cvr/cvaa258.
- Kumar S, De Lusignan S, McGovern A, et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: A population based study from UK primary care. *BMJ*. 2018;360. doi:10.1136/bmj.k342.
- Yang F, Hellyer JA, Than C, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103(11):818–26. doi:10.1136/heartjnl-2016-309266.
- 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.
- Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-Dependent carboxylation of matrix gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1717–22. doi:10.1681/ASN.2016060651.

32. Brodsky SV, Nadasdy 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.
33. Posch F, Ay C, Stöger H, et al. Exposure to vitamin K antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(2):207-16. doi:10.1002/rth.212189.
34. Skripka A, Sychev D, Bochkov P, et al. Factors Affecting Trough Plasma Dabigatran Concentrations in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(2):151-6. doi:10.1007/s40292-020-00373-2.
35. 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.
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
37. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation.* 2016;134(1):24-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
42. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. doi:10.1002/14651858.CD011373.pub2.
43. Belley-Cote EP, Eikelboom JW. Anticoagulation for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease—First, Do No Harm. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202237. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2237.
44. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022690. doi:10.1136/bmjopen-2018-022690.
45. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
46. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
47. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932-43. doi:10.1056/NEJMoa1214234.
48. Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, et al. Variability in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Dose Adjustment in Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction: The Influence of Renal Function Estimation Formulae. *Can J Cardiol.* 2018;34(8):1010-8. doi:10.1016/j.cjca.2018.04.019.
49. 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. doi:10.32756/0869-5490-2019-3-21-24.
50. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, et al. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: A joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace.* 2020;22(3):496-505. doi:10.1093/europace/euz358.
51. Hijazi Z, Granger C, Hohnloser S, et al. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18). doi:10.1161/JAHA.120.017155.
52. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: An analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2481-93. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.577.
53. 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.
54. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lohnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. *Circulation.* 2016;134(1):37-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021890.
55. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time — A RE-LY trial analysis. *Am Heart J.* 2018;198:169-77. doi:10.1016/j.ahj.2017.10.015.
56. Zhang C, Gu ZC, Ding Z, et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *Thromb Res.* 2019;16:23. doi:10.1016/j.thromres.2018.12.010.
57. Faniotis J, Burnett AE, Mahan CE, Dobesh PP. Renal Function Considerations for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2017;1015-23. doi:10.1016/j.amjmed.2017.04.015.
58. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B, et al. Renal hyperfiltration defined by high estimated glomerular filtration rate: A risk factor for cardiovascular disease and mortality. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;2368-83. doi:10.1111/dom.13831.
59. He W, Zhang H, Zhu W, Xue Z. Effect of anticoagulation therapy in older patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(42):e17628. doi:10.1097/MD.00000000000017628.
60. Loo SY, Coulombe J, Dell'Aniello S, et al. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants in UK patients with non-valvular atrial fibrillation and chronic kidney disease: A matched cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(1). doi:10.1136/bmjopen-2017-019638.
61. Shin JI, Secora A, Caleb Alexander G, et al. Risks and benefits of direct oral anticoagulants across the spectrum of GFR among incident and prevalent patients with atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1144-52. doi:10.2215/CJN.13811217.
62. Laugesen EK, Staerk L, Carlson N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. vitamin-K antagonists in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A nationwide cohort study. *Thromb J.* 2019;17(1). doi:10.1186/s12959-019-0211-y.
63. Makani A, Saba S, Jain SK, et al. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2020;125(2):210-4. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.033.
64. Godino C, Melillo F, Rubino F, et al. 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.
65. Wetmore JB, Roetker NS, Yan H, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Medicare Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2020;51(8):2364-73. doi:10.1161/STROKEAHA.120.028934.
66. Tanaka A, Suzuki M, Matsunaga K, et al. Effect of rivaroxaban on urinary albumin excretion in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a randomized trial (X-NOAC). *Hypertens Res.* 2020;57:1-4. doi:10.1038/s41440-019-0384-6.
67. 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;34(2):265-77. doi:10.1093/ndt/fty031.
68. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med.* 2019;132(9):1078-83. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
69. Weir MR, Ashton V, Moore KT, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2020;223:3-11. doi:10.1016/j.ahj.2020.01.010.
70. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. *J Nephrol.* 2018;31(5):751-6. doi:10.1007/s40620-018-0501-7.
71. Chang SH, Wu CC V, Yeh YH, et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Stages 4 or 5 Chronic Kidney Disease. *Am J Med.* 2019;132(11):1335-43.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2019.06.006.
72. 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(15):1519-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
73. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation.* 2015;131(11):972-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
74. Chokesuwattanasakul R, Thongprayoon C, Tanawattiat T, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(6):627-34. doi:10.1111/pace.13331.
75. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2019;92(21):e2421-31. doi:10.1212/WNL.0000000000007534.
76. Chan YH, Yeh YH, See LC, et al. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2272-83. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.063.
77. 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.
78. 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. *Circulation.* 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
79. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, et al. Treatment consistency across levels of baseline renal function with rivaroxaban or warfarin. *Circulation.* 2017;1001-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666.