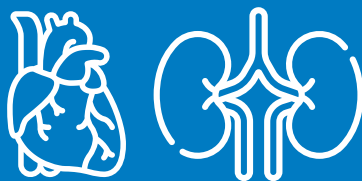




РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ



Современные аспекты
антикоагулянтной терапии
в терапевтической и кардиоло-
гической практике у пациентов
с нарушением функции почек

Научно-практический материал
для медицинских специалистов

WWW.EUAT.RU
2018



Научно-практический материал для медицинских специалистов

www.euat.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ:

О ЕАТ	2
Список экспертов	3
Список сокращений	4
1. Критерии постановки диагноза ХБП	5
2. Расчет скорости клубочковой фильтрации	6
3. Назначение терапии ОАК пациентам с ФП и нарушением функции почек	9
4. Особенности выбора ПОАК у пациентов с ФП и нарушением функции почек	10
5. Данные субанализов РКИ ПОАК у пациентов с ФП и нарушением функции почек	12
6. Данные субанализов РКИ ПОАК у пациентов с ФП и УФФП	16
7. Тактика выбора ОАК для пациентов со сниженной функцией почек	19
8. Рекомендации по антикоагулянтной терапии пациентам с ФП с КлКр менее 15 мл/мин и/или на гемодиализе	22
9. Рекомендации по контролю функции почек у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию	22
Приложение 1. Схема дозирования ПОАК согласно инструкции по медицинскому применению, зарегистрированной на территории РФ	25
Приложение 2. Классификация ХБП по уровню СКФ	27
Список литературы	28



Евразийская Ассоциация Терапевтов — это независимая ассоциация, представляющая возможность участникам евразийского медицинского сообщества обмениваться мнениями и делиться опытом.

Миссией ассоциации является создание международных медицинских, исследовательских и образовательных проектов между странами Европы, Азии и СНГ.

Одной из основных задач ассоциации является донесение передовых достижений в области терапии за счет предоставления доступа к зарубежным медицинским практикам и знаниям.

Ассоциация считает важным поднимать актуальные вопросы сегодняшнего дня:

- Необходимость проведения исследований в масштабах всего континента в условиях растущей миграции населения;
- Оказание медицинской помощи в условиях различных климатических зон Евразии от крайнего севера до юга;
- Изучение генетических предрасположенностей в условиях растущей миграции населения;
- Изучение адаптационных механизмов организма при постоянной миграции со сменой широт и часовых поясов;
- Проблема антибактериальной резистентности, угрожающая полной потерей эффективности антибиотиков в течение 20-30 лет;

Для решения поставленных задач Ассоциация проводит образовательные мероприятия в рамках НМО и привлекает ведущих экспертов в своей специальности:

- Проведение телемостов в условиях однородной медицинской среды;
- Проведение единых образовательных модулей, включающих в себя самые передовые знания в области медицины;
- Проведение конференций с привлечением участников из большинства стран Евразии для обмена опытом.

ЭКСПЕРТЫ:

Арутюнов Григорий Павлович
Фомин Игорь Владимирович
Тарловская Екатерина Иосифовна
Арутюнов Александр Григорьевич
Аляви Анис Лютфуллаевич
Вышлов Евгений Викторович
Кастанаян Александр Алексианосович
Козиолова Наталья Андреевна
Лопатин Юрий Михайлович
Васюк Юрий Александрович
Орлова Яна Артуровна
Ситникова Мария Юрьевна
Татарский Борис Алексеевич
Котенко Олег Николаевич
Терещенко Сергей Николаевич
Привалова Елена Витальевна
Гендлин Геннадий Ефимович
Сугралиев Ахметжан Бегалиевич
Митьковская Наталья Павловна
Соколова Анна Викторовна
Гиляревский Сергей Руджерович
Фомин Виктор Викторович

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонист витамина К

Ал/Кр – отношение альбумина к креатинину

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

КлКр – клиренс креатинина

МНО – международное нормализованное отношение

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты

ОАК – пероральные антикоагулянты

ОПП – острое почечное повреждение

ОР – относительный риск

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЭ – системная эмболия

УФФП – ухудшение фильтрационной функции почек

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ И КАРДИОЛО- ГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) – это коморбидные пациенты, имеющие повышенный риск смертности и развития неблагоприятных событий. Наличие фибрилляции предсердий способствует развитию ХБП и наоборот – у пациентов с нарушением функции почек чаще встречается ФП [1-4]. Результаты крупного европейского регистра AURICULA свидетельствуют о том, что средняя распространенность ХБП у больных ФП составляет 35% [5]. Для российских пациентов с ФП характерна большая распространенность коморбидности – согласно данным регистра РЕКВАЗА, почти половина пациентов с ФП имеют сопутствующую почечную патологию [6]. Нарушение функции почек у пациентов с ФП связано с повышением риска как тромбоемболических осложнений, так и кровотечений, что затрудняет выбор подходящей антикоагулянтной терапии [7,8]. Хроническая болезнь почек относится к потенциально корректируемым факторам риска кровотечений, которые, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, должны быть выявлены и модифицированы [9]. Таким образом, диагностика сопутствующей ХБП и оценка степени нарушения функции почек имеет важное значение для принятия правильного клинического решения о назначении антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий.

1. КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ХБП

Хроническая болезнь почек – это наднозологическое понятие, которое объединяет несколько хронических почечных заболеваний различной природы, приводящих к общему исходу – терминальной почечной недостаточности. Диагностика

ХБП является универсальным инструментом для определения степени нарушения функции почек и риска развития осложнений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы [10]. Согласно национальным рекомендациям Научного общества нефрологов России, наличие ХБП следует устанавливать на основании следующих критериев [11]:

1. Наличие любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных дважды (временной интервал между исследованиями не менее 3-х месяцев).

Маркеры почечного повреждения:

- Альбуминурия [экскреция альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)]
- Изменения мочевого осадка (прежде всего гематурия, цилиндрурия)
- Канальцевая дисфункция
- Гистологические изменения
- Структурные изменения почек при визуализирующих методах исследования
- Трансплантация почки в анамнезе

2. Любые маркеры необратимых структурных изменений почек, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании (биоптат) либо при визуализации почек.

3. Снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3-х и более месяцев, вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек.

Термин ХБП следует указывать в диагнозе после описания основной нозологической формы.

2. РАСЧЕТ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Перед назначением антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий необходимо оценить функцию почек. В связи с различными подходами к оценке СКФ и клиренса креатинина, а также для исключения риска получения некорректного результата (результат расчета клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта может быть ошибочным

у лиц с избыточной массой тела и/или выраженным отечным синдромом), для назначения и выбора дозы ПОАК рекомендуется всегда использовать оба метода оценки.

Пациент должен быть оценен и по формуле СКД-ЕРІ (Оценка СКФ) и по формуле Кокрофта-Голта (Определение клиренса креатинина). Для выбора дозы и повышения безопасности антикоагулянтной терапии рекомендуется использовать наименьшее полученное значение.

Формула Кокрофта-Голта позволяет определять клиренс креатинина (КлКр), а не СКФ [12].

В настоящее время существуют более точные формулы для оценки функции почек и расчета СКФ – уравнения СКД-ЕРІ (в том числе с оценкой уровня цистатина С), предложенные в 2009 и 2012 годы [13]. Эти формулы применимы на любой стадии ХБП и у представителей всех рас. Следует обратить внимание на то, что формулы СКД-ЕРІ, MDRD, Кокрофта-Голта были разработаны и могут использоваться только для взрослых. При необходимости провести оценку функции почек у детей следует применять формулу Шварца [11].

Следует помнить о некоторых случаях, когда расчетные формулы неприменимы, а для расчета СКФ рекомендовано выполнение пробы Реберга-Тареева или определение цистатина С в сыворотке крови:

1. Нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры);
2. Выраженные истощение и ожирение ($ИМТ < 17 \text{ кг/м}^2$ или $ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$);
3. Беременность;
4. Заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии);
5. Паралегия и квадрилегия;
6. Строгая вегетарианская диета;
7. Быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое повреждение почек);
8. Необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапия);
9. При решении вопроса о начале заместительной почечной терапии;

10. Больные с почечным трансплантатом.

Уровень сывороточного креатинина не является идеальным показателем почечной функции. В отличие от других почечных маркеров, таких как инулин и йоталамат, креатинин подвергается не только клубочковой ультрафильтрации, но и секреции в проксимальных канальцах, которая составляет приблизительно 10% у здоровых людей и может достигать 40% у пациентов с ХБП стадий С3б-С5. Оценка функции почек

Небольшие отклонения креатинина в сторону увеличения (до 30 единиц) возможны

- у мужчин крупного телосложения
- у спортсменов

Пониженные значения креатинина:

- Пожилые (из уменьшения количества нефронов с возрастом)
- люди с астенической комплекцией
- строгие вегетарианцы
- во время беременности

Высокий уровень креатинина может быть связан не только с нарушением работы почек, но с другими факторами:

- интоксикацией организма
- дисфункцией щитовидной железы
- обезвоживанием
- стремительным увеличением мышечной массы
- интенсивными тренировками или тяжелой физической нагрузкой накануне обследования
- преобладанием в рационе белковой пищи

Низкие значения креатинина:

- болезни печени – холангит, цирроз, гепатит;
- ухудшение кровоснабжения почек из-за бактериальных и вирусных инфекций, опухолей
- нехватка гормона вазопрессина
- лечение кортикостероидами
- гипергидратация

в соответствии с уровнем креатинина сыворотки также связана с ограничениями, так как при этом не учитываются важные факторы, влияющие на кинетику креатинина: секреция в канальцах, а также мышечная масса, пол и возраст пациента. Данные погрешности не позволяют использовать уровень сывороточного креатинина для оценки наличия или стадии ХБП. Более того, при его использовании существенно возрастает риск недооценки нарушения функции почек. В случае, если уровень креатинина превышает нормальные значения, можно говорить о наличии у пациента дисфункции почек. Однако даже при нормальных значениях уровня креатинина сыворотки крови у пациента может быть существенно снижена СКФ.

3. НАЗНАЧЕНИЕ ТЕРАПИИ ОАК ПАЦИЕНТАМ С ФП И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В силу увеличения риска тромбэмболических событий у пациентов с ФП и нарушением функции почек целесообразно применение пероральных антикоагулянтов, при наличии факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc [14]. Согласно большинству международных рекомендаций, а также российским рекомендациям РКО, ВНОА, АССХ по диагностике и лечению фибрилляции предсердий, ПОАК являются предпочтительным выбором перед варфарином у пациентов с ФП [9,15]. ПОАК имеют преимущества перед назначением антагонистов витамина К: предсказуемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости постоянного контроля показателей свертывающей системы крови, меньшая степень взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания, более благоприятное соотношение эффективности и безопасности. По сравнению с терапией ПОАК, применение варфарина и других АВК у пациентов с ФП при наличии сопутствующего нарушения функции почек может ограничиваться рядом негативных факторов, таких как риск кальцификации почечных артерий, развитие варфарин-ассоциированной нефропатии и трудность удержания МНО в целевом диапазоне [16-18].

4. ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ПОАК У ПАЦИЕНТОВ С ФП И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Для пациентов с ФП и нарушением функции почек при выборе антикоагулянтной терапии предпочтение необходимо отдавать препаратам с преимущественно непочечным путем выведения, с наилучшим нефрологическим профилем и серьезной доказательной базой для пациентов данной группы. В настоящее время в России зарегистрированы 3 прямых пероральных антикоагулянта: дабигатран, ривароксабан, апиксабан, имеющие различные фармакокинетические характеристики [19-21].

Прямой ингибитор тромбина

Дабигатран – это конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина. Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема внутрь в капсулах, покрытых оболочкой из гипромеллозы, составляет около 6,5%. Максимальная концентрация дабигатрана (C_{max}) достигается в течение 0,5-2 ч после приема препарата. Период полувыведения (T_{1/2}) в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста). Конечный T_{1/2} после многократного применения препарата составляет около 12-14 ч. T_{1/2} не зависит от дозы, но в случае нарушений функции почек T_{1/2} удлиняется. Выводится в неизменном виде преимущественно почками (85%), и только 6% - через ЖКТ.

Прямые ингибиторы фактора Ха

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь (80-100 %). Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2-4 часа после приема таблетки. Период полувыведения ривароксабана составляет 5-9 ч у молодых и 11-13 ч – у пожилых людей. При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник. Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за

счет активной почечной секреции.

Апиксабан - это ингибитор фактора свертывания крови Ха (FXa), обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Абсолютная биодоступность апиксабана достигает 50% при его применении в дозах до 10 мг. Апиксабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная его концентрация (C_{max}) достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Приблизительно 25 % принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть - через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса. Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3,3 л/час, период полувыведения (T_{1/2}) - около 12 часов.

Таким образом, для всех трех ПОАК характерно быстрое начало действия, однако наблюдаются различия в метаболизме

ТАБЛИЦА. РАЗЛИЧИЯ ПОАК ПО ФАРМАКОКИНЕТИКЕ

Препарат	Время достижения максимальной концентрации в плазме крови	Время полувыведения	Биодоступность	Связь с белками плазмы крови
Дабигатран	0,5 - 2 ч При приеме пищи увеличивается на 2 ч; при применении через 1-3 ч после оперативного лечения T _{Cmax} составляет 6 ч.	12-14 ч	6,5%	34-35%
Ривароксабан	2-4 ч	5-9 ч; У пожилых пациентов 11-13 ч.	80-100%	92-95%
Апиксабан	3-4 ч	12 ч	50%	87%

и выведении препаратов. В отличие от прямых ингибиторов фактора Ха, ривароксабана и апиксабана, дабигатран имеет преимущественно почечный путь выведения (85%). Применение дабигатрана у пациентов с ФП и нарушением функции почек может приводить к увеличению концентрации препарата в плазме крови, а, соответственно, к повышению риска развития кровотечений. Следует также отметить, что в силу вышеописанных фармакокинетических свойств, дабигатран противопоказан у пациентов с ФП и тяжелым нарушением функции почек при КлКр < 30 мл/мин.

5. ДАННЫЕ СУБАНАЛИЗОВ РКИ ПОАК У ПАЦИЕНТОВ С ФП И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

При решении о назначении конкретного ПОАК пациенту с ФП и нарушением функции почек следует ориентироваться на доказательную базу препаратов у данной категории пациентов. Каждое из регистрационных исследований ПОАК при ФП предполагало изучение эффективности и безопасности препаратов у подгруппы пациентов с нарушением функции почек [22-27].

Среди 14264 пациентов в исследовании ROCKET AF, 20.7% (2950 пациентов) имели нарушение функции почек (КлКр 30-49 мл/мин). Профили эффективности и безопасности ривароксабана оставались благоприятными у пациентов с КлКр 30-49 мл/мин и пациентов с КлКр \geq 50 мл/мин. В субанализе исследования ROCKET AF у больных с ФП и нарушением функции почек было показано статистически значимое снижение количества фатальных кровотечений на 61% (ОР 0.39 при 95% ДИ 0.15-0.99), а также снижение риска кровотечений в жизненно-важные органы на 45% (ОР 0.55 при 95% ДИ 0.30-1.00) в группе ривароксабана в сравнении с варфарином.

В исследовании ARISTOTLE 15% (3017 пациентов) имели КлКр \leq 50 мл/мин. Относительная эффективность апиксабана и варфарина в профилактике инсульта/СЭ была одинакова у пациентов с нарушением функции почек и без него. Апиксабан показал статистически значимое снижение больших кро-

вотечений в сравнении с варфарином у пациентов с КлКр <50 мл/мин и КлКр 50–80 мл/мин.

Субанализ исследования RE-LY включал 3554 пациентов с КлКр ≤50 мл/мин. Показатели эффективности и безопасности обеих дозировок дабигатрана в отношении частоты инсульта/СЭ и больших кровотечений не зависели от наличия сопутствующего нарушения функции почек.

Популяции пациентов, проспективно включенные в субанализы РКИ ПОАК, существенно различались. В отличие от исследований ARISTOTLE (CHADS2 2,6 баллов) и RE-LY (нет

ТАБЛИЦА. РАЗЛИЧИЯ ДИЗАЙНОВ ИССЛЕДОВАНИЙ РКИ ПОАК И ПОПУЛЯЦИЙ ПАЦИЕНТОВ С ФП С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК [22-27]

	Ривароксабан ROCKET AF (n=14 264)	Апиксабан ARISTOTLE (n=18 201)	Дабигатран RE-LY (n=18 113)
Изучалась особая почечная доза с целью обоснования безопасности	✓	✗	✗
Средний балл по шкале CHADS2 у пациентов с КлКр <50 мл/мин)	3,7	2,6	Нет данных
Доля пациентов с нарушением функции почек	21%*	15%‡	20%§
Число пациентов, у которых изучалась сниженная доза	15 мг 1 р/с: 1474	2,5 мг 2 р/с: 428	110 мг 2 р/с: 6015
Доля пациентов с нарушением функции почек, получавших сниженную дозу прямого ОАК, # (%)	1474 (21%)	149 (1,6%)	1196 (10%)
Критерии по КлКр по данным РКИ: *КлКр 30–49 мл/мин; †КлКр ≤50 мл/мин; §рСКФ <50 мл/мин; почечная недостаточность определялась как уровень сывороточного креатинина ≥1,5 мг/дл; #Доля пациентов с нарушением функции почек, получавших сниженную дозу нового ОАК, относительно всех пациентов в группе ПОАК			

данных по CHADS₂) в исследование ривароксабана ROCKET AF включались коморбидные пожилые пациенты с нарушением функции почек и высоким риском инсульта (средняя оценка CHADS₂ составила 3,7 баллов, средний возраст 79 лет) [25-27]. Этот факт является существенным в свете опубликованных данных по клиническим характеристикам пациентов с ФП в Российской Федерации. По данным российского регистра РЕКВАЗА пациенты с ФП в российской клинической практике имеют несколько сопутствующих заболеваний и высокий риск инсульта (средний CHA₂DS₂-VASc 4,6 балла) [6]. Из чего можно заключить, что популяции пациентов, изученные в субанализе ROCKET AF, и пациентов в реальной практике в РФ имеют сопоставимые профили риска. Соответствие популяций позволяет предположить, что показатели эффективности и безопасности ривароксабана, продемонстрированные в РКИ, будут сохраняться и у реальных пациентов в практике врача. Напротив, различия в профиле риска у пациентов с нарушением функции почек, включенных в RE-LY и ARISTOTLE, и пациентов в российской клинической практике ограничивают возможность экстраполяции результатов этих исследований.

Помимо изученных популяций, следует также обращать внимание на методологию регистрационных исследований ПОАК, а именно – позволяет ли дизайн исследования адекватно оценить эффективность и безопасность препарата у пациентов с ФП с нарушением функции почек. Интересно отметить, что почечная дозировка ривароксабана была специально подобрана для пациентов с нарушением функции почек на основании фармакокинетического моделирования [28]. У больных с умеренным нарушением функции почек концентрация ривароксабана в плазме крови после приема одной дозы 15 мг была идентична концентрации ривароксабана в плазме крови у людей с нормальной функцией почек после однократного приема 20 мг. Изучение почечной дозы было также специально запланировано в дизайне ROCKET AF, где все пациенты с КлКр 30-49 мл/мин получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/д. Это значительно отличается от дизайна исследования

RE-LY, в котором стандартная и сниженная доза дабигатрана распределялись между пациентами случайным образом в ходе рандомизации, без учета нарушения функции почек [23]. В исследовании ARISTOTLE при выборе дозы апиксабана врачи-исследователи руководствовались более сложным алгоритмом – сниженная дозировка апиксабана назначалась пациентам при наличии 2-х из 3-х критериев, включавших вес, возраст и уровень креатинина сыворотки [24]. Таким образом, несмотря на то, что функции почек учитывалась при выборе дозы апиксабана, она не была единственным критерием, что допускало назначение сниженной дозы апиксабана 2,5 мг 2 р/д даже пациентам без почечной дисфункции. Этот факт свидетельствует в пользу необходимости дальнейшего изучения сниженной дозы апиксабана у пациентов с ФП и нарушением функции почек.

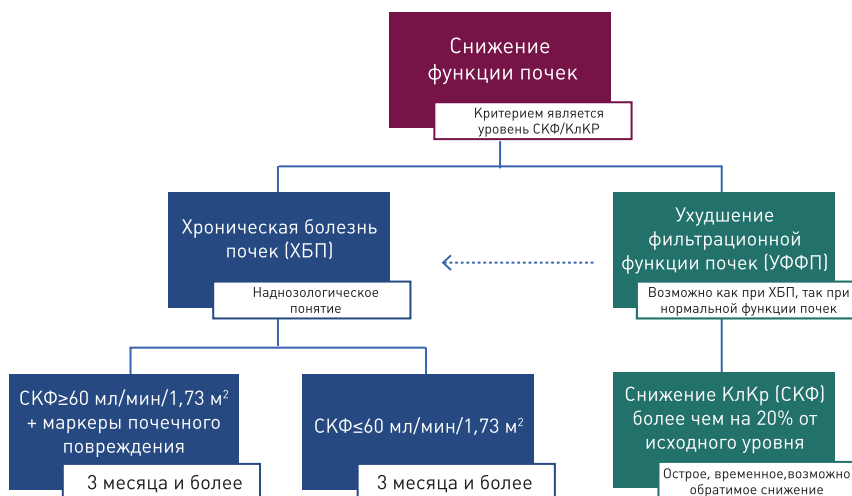
ТАБЛИЦА. КРИТЕРИИ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ РАЗЛИЧАЛИСЬ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПОАК ПРИ ФП

Исследование	Обычная доза	Сниженная доза	Критерии для снижения дозы в РКИ
RE-LY Дабигатран	150 мг 2 р/д	110 мг 2 р/д	Нет. Доза определялась случайным образом при рандомизации
ROCKET AF Ривароксабан	20 мг 1 р/д	15 мг 1 р/д	Клиренс креатинина 30-49 мл/мин
ARISTOTLE Апиксабан	5 мг 2 р/д	2.5 мг 2 р/д	Снижение дозы при наличии 2-х из 3-х критериев: <ul style="list-style-type: none">• возраст \geq 80 лет• вес \leq 60 кг.• креатинин сыворотки \geq 133 мкмоль/л

6. ДАННЫЕ СУБАНАЛИЗОВ РКИ ПОАК У ПАЦИЕНТОВ С ФП И УФФП

Даже при отсутствии ХБП у пациентов с фибрилляцией предсердий может развиваться менее выраженное ухудшение функции почек, имеющее временный или устойчивый характер. К возможным причинам снижения СКФ у пациентов с ФП относятся эмболизация внутрпочечных артерий тромбами из левого предсердия, ухудшение внутрпочечной гемодинамики и другие факторы, связанные с коморбидными заболеваниями – осложнения сердечной недостаточности, развитие ишемической или диабетической нефропатии [29]. Снижение клиренса креатинина на 10 мл/мин может способствовать повышению относительного риска инсульта у пациента с ФП на 12% [35]. Таким образом, ухудшение фильтрационной функции как клиническое состояние связано с повышением риска неблагоприятных исходов и требует особого внимания при назначении антикоагулянтной терапии.

РИСУНОК. ОТЛИЧИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП) ОТ УХУДШЕНИЯ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК (УФФП)

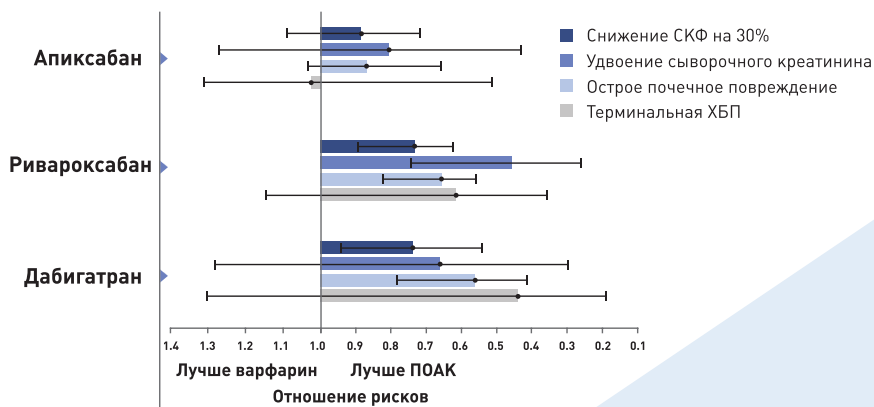


Подгруппа пациентов с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек была отдельно изучена в рамках рандомизированных исследований ПОАК 3 фазы [30-32]. В рамках субанализа исследования ROCKET AF ухудшение фильтрационной функции почек (УФФП) определялось как снижение КлКр в любое время в течение исследования более чем на 20% по сравнению со значением при скрининге [30]. Всего было проанализировано 3320 пациентов с УФФП и 9292 пациента со стабильной функцией почек. У пациентов с ФП и УФФП ривароксабан был связан с преимуществом в отношении частоты инсульта/СЭ в сравнении с варфарином, причем это преимущество было более выраженным у пациентов с максимальным снижением фильтрационной функции почек. Специально запланированный анализ по изучению динамики изменения СКФ у пациентов ФП был также проведен для исследования дабигатрана RE-LY [31]. Оценка относительной эффективности и безопасности дабигатрана у данной группы пациентов не проводилась. В субанализе исследования ARISTOTLE 2294 пациентов имели ухудшение фильтрационной функции почек, которое определялось как снижение рСКФ в течение года более чем на 20% по сравнению со значением при скрининге, а остальные 14575 пациентов в анализе имели стабильную функцию почек [32]. Показатели эффективности и безопасности апиксабана не различались у пациентов с УФФП и пациентов со стабильной функцией почек: значение r для взаимодействия было статистически незначимым для клинических исходов: инсульт/СЭ, ишемический инсульт, большие кровотечения и смерть.

Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что терапия ПОАК может снижать риск нежелательных явлений со стороны почек в сравнении с АВК [25]. Так, в анализе Yao и соавт., проведенном в США (2017г.) и включающем 9 769 пациентов с ФП, было проведено сравнение ОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, варфарин) в отношении влияния на частоту неблагоприятных почечных исходов (снижение СКФ, удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, развитие ОПП). Результаты двухлетнего исследования показали, что применение ПОАК, в частности дабигатрана и ривароксабана, было связано с более низким риском развития почечных неблагоприятных исходов по сравнению с терапией варфарином. Ривароксабан продемонстрировал преимущества над варфарином по трем позициям: большее снижение риска уменьшения СКФ на 30% (ОР 0,77 95% ДИ 0,66-0,89), развития острого почечного повреждения (ОР 0,62 95% ДИ 0,40-0,95), а также удвоения сывороточного креатинина (ОР 0,98 95% ДИ 0,58-0,82). В то же время статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек при применении апиксабана не было установлено.

Благоприятное влияние терапии ПОАК на исходы со стороны почек у пациентов с ФП было отмечено ведущими американскими экспертами. Согласно тексту рекомендаций АНА/АСС/НRS 2019 года, с течением времени ПОАК (а именно дабигатран и ривароксабан) могут ассоциироваться со снижением риска неблагоприятных событий со стороны почек в сравнении с варфарином у пациентов с ФП.

ТАБЛИЦА. РАЗЛИЧИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РКИ ПОАК У ПАЦИЕНТОВ С ФП И УХУДШЕНИЕМ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК [30-32]



7. ТАКТИКА ВЫБОРА ОАК ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

При подборе корректной дозы ОАК пациентам с ФП и сопутствующим нарушением функции почек необходимо руководствоваться инструкцией по медицинскому применению, зарегистрированной в РК. Согласно практическому руководству Европейской ассоциации аритмологов, оценка функции почек при назначении ПОАК должна проводиться по формуле Кокрофта-Голта, в соответствии с протоколом РКИ, а также у пациентов на терапии ПОАК необходимо регулярно оценивать функцию почек и корректировать дозу при необходимости [34].

Однако в связи с высокой вероятностью ошибки при расчете по формуле Кокрофта-Голта, согласованная позиция экспертов Евразийской Ассоциации Терапевтов рекомендует выполнять расчет по обеим формулам СКД-ЕРІ и Кокрофта-Голта и использовать наименьшее значение при выборе дозы.

Прямые ингибиторы фактора Ха, ривароксабан и апиксабан, могут применяться у пациентов с ФП и КлКр > 15 мл/мин, а прямой ингибитор тромбина дабигатран – у пациентов с ФП и КлКр > 30 мл/мин по причине вышеописанных фармакокинетических свойств [19-21]. Выбор дозы дабигатрана у пациентов с КлКр > 30 мл/мин не зависит от функции почек, но учитывает несколько факторов риска кровотечений, указанных в инструкции. Так, дабигатран в сниженной дозе 110 мг 2 р/день может быть назначен пациенту пожилого возраста старше 80 лет, даже при нормальной функции почек. Схема дозирования апиксабана предполагает учет 3-х различных критериев при выборе дозы: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 лет, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л.

Пациент, у которого имеются ≥ 2 из вышеуказанных критериев должен получать апиксабан 2,5 мг 2 р/день, согласно инструкции. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) следует назначать апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг даже при отсутствии других критериев. В отличие от дабигатрана и апиксабана, основным критерием подбора дозы ривароксабана является клиренс креатинина (КлКр), что упрощает процесс назначения препарата. Пациентам с КлКр > 50 мл/мин назначают ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/день, а пациентам с КлКр 15-49 мл/мин – в дозе 15 мг 1 р/день. Необходимо соблюдать некоторую степень осторожности при применении препарата у пациентов с КлКр 15-29 мл/мин. Таблетку ривароксабана принимают 1 раз в день, в то время как дабигатран и апиксабан имеют двукратный режим приема. Однократный прием может положительно сказываться на приверженности лечению у пациентов с ФП и нарушением функции почек, что, в свою очередь, является важным фактором эффективности и безопасности назначенной терапии.

ТАБЛИЦА. ВЫБОР ДОЗЫ ПОАК В СООТВЕТСТВИИ С ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК (КЛКР)

ОАК со сниженной СКФ			
ПОАК			АВК
Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан	Варфарин
КлКр > 50 мл/мин			
Доза 150 мг х 2 раза/сут или 110 мг х 2 раза/сут. при возрасте >80 лет или наличии других факторов риска кровотечения*	Доза 5 мг х 2 раза/сут. Или доза 2,5 мг х 2 раза/сут. при наличии 2 и более критериев из трех: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л	Доза 20 мг х 1 раз/сут.	Титрация дозы под контролем МНО
КлКр 30-49 мл/мин			
Доза 150 мг х 2 раза/сут или 110 мг х 2 раза/сут. при возрасте >80 лет или наличии других факторов риска кровотечения*	Доза 5 мг х 2 раза/сут. или доза 2,5 мг х 2 раза/сут. при наличии 2 и более критериев из трех: возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥133 мкмоль/л	Доза 15 мг х 1 раз/сут.	Титрация дозы под контролем МНО
КлКр 15-30 мл/мин			
Не показан к применению	Доза 2,5 мг х 2 раза/сут.	Доза 15 мг х 1 раз/сут.	Титрация дозы под контролем МНО
КлКр < 15 мл/мин			
Не показан к применению	Не показан к применению	Не показан к применению	Титрация дозы под контролем МНО

* - по усмотрению врача возможно снижение дозы до 110 мг 2 раза в день.

8. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ФП С КЛКР МЕНЕЕ 15 МЛ/МИН И/ИЛИ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

В Российских и Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ФП нет конкретных указаний, как действовать врачу при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, находящихся на диализе [9, 15].

На данный момент существует ограниченное число исследований, оценивавших эффективность ОАК в этой подгруппе пациентов. Учитывая высокий риск неблагоприятных событий у пациентов с ФП и терминальной ХБП или на диализе выбор антикоагулянтной терапии у данной категории больных должен быть сделан на основе персонализированного мультидисциплинарного подхода с учетом предпочтений больного.

Согласно инструкциям ПОАК в России нет данных о применении ривароксабана, апиксабана и дабигатрана у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин или находящихся на диализе, в связи с чем не рекомендуется использовать эти препараты у данной категории пациентов [19-21].

9. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ ТЕРАПИЮ

Согласно практическим рекомендациям Европейской ассоциации нарушений ритма сердца необходимо регулярно оценивать функцию почек у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от ее исходного уровня с целью коррекции дозы антикоагулянта [34]:

- при клиренсе креатинина более 60 мл/мин рекомендуется контролировать функцию почек ежегодно всем пациентам с ФП;
- у больных старше 75 лет, у больных, принимающих дабигатран, контроль функции почек необходим не реже 1 раз в 6 месяцев;

- при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин контроль функции почек необходим 1 раз в 6 месяцев или чаще (1 раз в 5 месяцев при КлКр 50 мл/мин, 1 раз в 4 месяца при КлКр 40 мл/мин и 1 раз в 3 месяца при КлКр 30 мл/мин);
- кроме того, проверять функцию почек необходимо каждый раз у больных с ФП при подозрении на ее ухудшение: инфекция, использование нефротоксичных препаратов, при наличии признаков гиповолемии и дегидратации.

ТАБЛИЦА. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙКОЙ АССОЦИАЦИИ АРИТМОЛОГОВ (ЕНРА) ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЯМЫХ ОАК У ПАЦИЕНТОВ С ФП

Частота контроля функции почек	Группы пациентов, получающие ОАК
Ежегодно	Все пациенты с ФП
1 раз в «КлКр/10» месяц	Пациенты с ФП и КлКр ≤ 60 мл/мин
Как минимум 1 раз в 6 месяцев	Пациенты ≥ 75 лет (особенно при терапии дабигараном) или у ослабленных пациентов (определяется при наличии 3 или более критериев: беспричинная потеря веса; жалобы на утомляемость; снижение мышечной силы рук; замедленная ходьба или низкая физическая активность)
По потребности	Каждый раз при подозрении на ухудшение функции почек: <ul style="list-style-type: none">• инфекция• использование нефротоксичных сопутствующих препаратов• признаки гиповолемии и дегидратации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

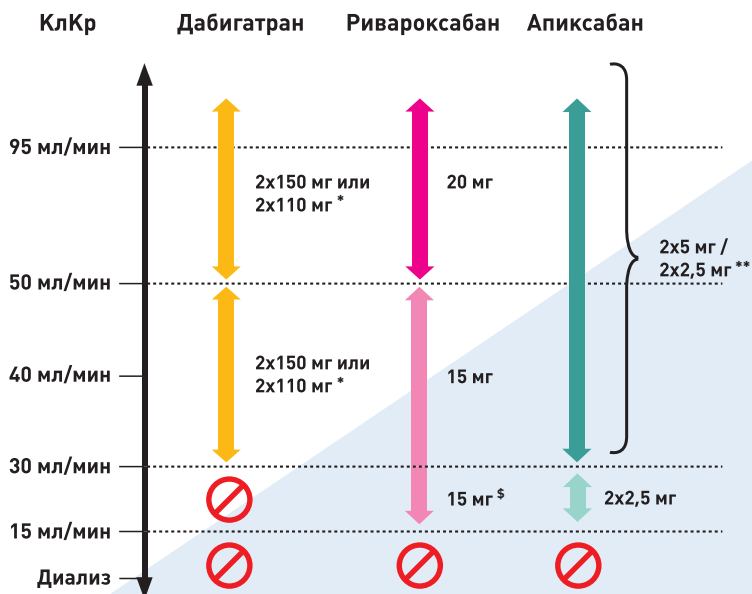
В заключение требуется еще раз акцентировать внимание на проблеме терапии пациентов с ФП и ХБП. Нарушение функции почек является частой сопутствующей патологией у пациентов с ФП, в связи с чем у таких больных необходимо регулярно проводить оценку функции почек. К диагностическим критериям ХБП относятся структурные или клинические маркеры повреждения почек, а также устойчивое снижение СКФ ниже 60 мл/мин в течение как минимум 3 месяцев.

Согласно современным рекомендациям, ПОАК рассматриваются в качестве предпочтительной терапии для профилактики инсульта у пациентов с ФП. Применение ПОАК у пациентов с ФП и нарушением функции почек было изучено в рамках субанализов рандомизированных исследований. Все ПОАК продемонстрировали благоприятные профили эффективности и безопасности в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и нарушением функции почек, при этом в исследовании ROCKET AF изучались пациенты с наибольшим риском тромбоэмболических осложнений. Результаты исследований реальной клинической практики также показали, что ПОАК могут снижать риск развития неблагоприятных событий со стороны почек в сравнении с терапией варфарином. В наблюдательном исследовании ривароксабан был единственным из ПОАК, который в сравнении с варфарином продемонстрировал значимое снижение риска развития ухудшения функции почек, удвоения креатинина или развития острого повреждения почек. Механизмы влияния ПОАК на функцию почек требует дальнейшего изучения в более крупных исследованиях.

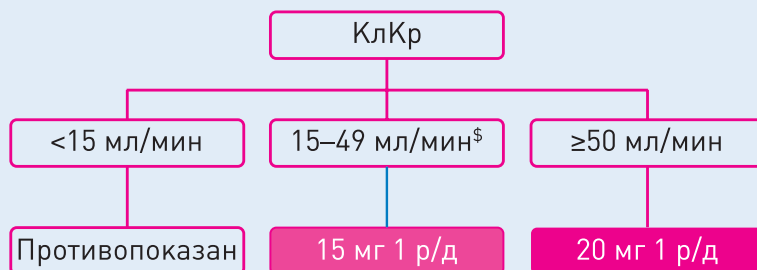
Выбор корректной дозы ПОАК пациенту с ФП и нарушением функции почек осуществляется на основании критериев, указанных в инструкции по медицинскому применению. Принимая в расчет индивидуальные характеристики пациента, представляется рациональным отдавать выбор в пользу препарата с простым и надежным алгоритмом дозирования при нарушении функции почек и, предпочтительно, однократным приемом.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ ПОАК СОГЛАСНО ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННОЙ НА ТЕРРИТОРИИ РФ

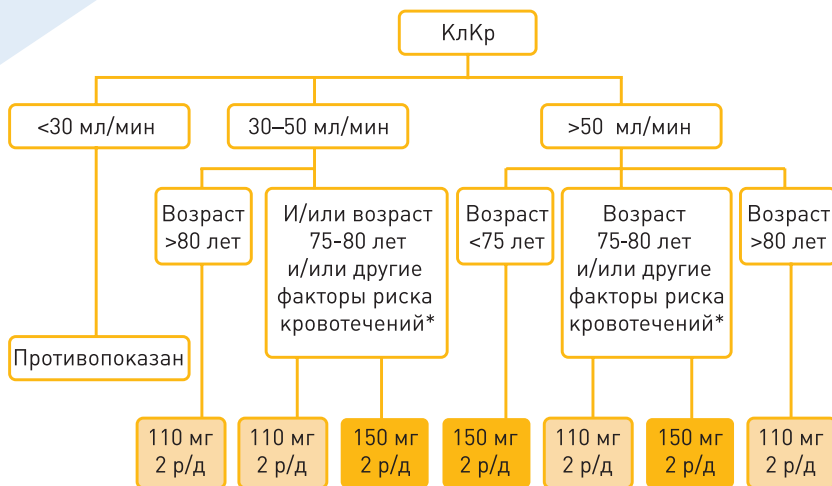
ВЫБОР ДОЗЫ ПОАК В СООТВЕТСТВИИ С ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК (КЛКР)



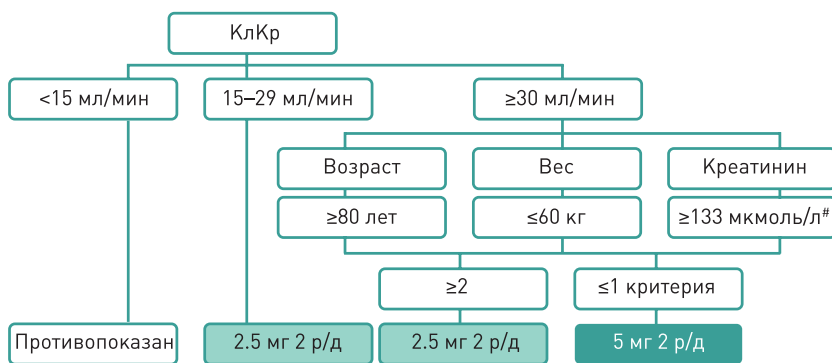
РИВАРОКСАБАН¹⁹



ДАБИГАТРАН²¹



АПИКСАБАН²⁰



Примечание:

* - по усмотрению врача возможно снижение дозы до 110 мг 2 раза в день;
 # - 1,5 мг/дл; \$ - КлКр 15-29 мл/мин – применять с осторожностью. **Апиксабан: снижение дозы при наличии критериев, указанных в инструкции по медицинскому применению.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ХБП ПО УРОВНЮ СКФ

Стадия	СКФ (мл/мин/1,73 м2)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Примечание: *без признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; **если пациент получает заместительную почечную терапию, следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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;12:1386–1398.177.
2. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.178.
3. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107. 179.
4. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629–636.
5. Jonsson K.M., Wieloch M., Sterner G. et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden. *Thromb Res* 2011;128:341–345. doi: 10.1016/j.thromres.2011.04.022.
6. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВаскулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА) Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014; 10(4): 366–377.
7. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:705–711.

8. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur Heart J* 2012;33:2766–2768.
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. Published online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
10. Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевальде С. В., Козловская Л. В. и др. Сердечно-Сосудистый Риск И Хроническая Болезнь Почек: Стратегии Кардио-Нефропротекции. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;8 (112):7–37.
11. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Санкт-Петербург: Левша;2012. 52 с.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16 (1):31–41.
13. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–163.
14. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation // *Chest*. 2010. Vol. 138, № 5. P. 1093–1100.
15. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017 год

16. Cranenburg E.C.M. et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification // *J. Vasc. Res.* 2008. Vol. 45, № 5. P. 427–436.
17. Yang F. et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Heart Br. Card. Soc.* 2017. Vol. 103, № 11. P. 818–826.
18. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M et al. Acute Kidney Injury During Warfarin Therapy Associated With Obstructive Tubular Red Blood Cell Casts: A Report of 9 Cases. *American Journal of Kidney Diseases.* 2009;54 (6):1121–6.
19. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15 / 20 мг ЛП-001457 [Интернет]. [цитируется по 15 август 2018 г.].
Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a80355f3-299b-4ff2-ac03-2ba27235c453&t=
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эликвис® ЛП-002007 [Интернет]. [цитируется по 15 август 2018 г.].
Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de6b807f-2bf4-4fb2-b083-6b77e859f090&t=
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® ЛП-000872 [Интернет]. [цитируется по 15 август 2018 г.].
Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4c9b50d6-b4e8-40d4-8d9b-bd386b1a6578&t=
22. Patel M.R. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(10):883–891.
23. Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12): 1139–1151.

24. Granger C.B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11):981–992.
25. Fox K.A.A. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2387–2394.
26. Hohnloser S.H. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2012; 33: 2821–2830.
27. Hijazi Z. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014; 129: 961–970.
28. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(10):675–686.
29. Weinstein J.R., Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jul; 17(4): 302–307
30. Fordyce C.B., Hellkamp A.S, Lokhnygina Y. et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin. *Circulation*. 2016;134:37-47.
31. Bohm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493
32. Hijazi Z, Hohnloser S.H., 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):451-460
33. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal Outcomes in

Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation.
J Am Coll Cardiol 2017;70:2621–2632

34. Steffel J, Verhamme P, Potpara T.S. 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. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 16, 21 April 2018, Pages 1330–1393
35. Piccini JP et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013 Jan 15;127(2):224–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128

Напечатано при поддержке АО «БАЙЕР»
107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 12 00, www.pharma.bayer.ru
Номер одобрения материала: PP-XAR-RU-0305-1
Тираж 15 000 экземпляров.
ISBN код: 978-5-9908622-1-0



Научно-практический материал для медицинских специалистов

www.euat.ru