

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Даабуль Ирина Сергеевна

**ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С
НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА РАЗЛИЧНОЙ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 — кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Д.А. Напалков

Москва — 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность проблемы.....	4
Степень разработанности темы.....	6
Цель исследования.....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна исследования.....	7
Практическая значимость исследования.....	8
Краткая характеристика методов исследования.....	8
Основные положения, выносимые на защиту.....	8
Степень достоверности и апробация результатов.....	9
Личный вклад автора.....	9
Внедрение результатов исследования в практику.....	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности	10
Публикации.....	10
Объем и структура диссертации.....	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и хронической болезни почек.....	12
1.2 Антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта/ТИА и ТЭО при фибрилляции предсердий.....	21
1.3 Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий.....	26
1.4 Стратификация ишемических и геморрагических рисков у пациентов с ФП и ХБП.....	28
1.5 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП....	30

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	43
2.2 Критерии включения и исключения из исследования.....	43
2.3 Дизайн исследования.....	46
2.4 Оценка фильтрационной функции почек.....	52
2.5 Статистическая обработка данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	55
3.1 Клинические характеристики всех включенных в исследование пациентов.....	55
3.2 Сравнительный анализ пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия ХБП.....	60
3.3 Оценка динамики фильтрационной функции почек в зависимости от назначенного антикоагулянта.....	77
3.4 Анализ по группам пациентов с ФП и ХБП, принимающих варфарин или ПОАК.....	85
3.5 Клиническое наблюдение.....	90
ГЛАВА 4.	
ОБСУЖДЕНИЕ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным Росстата в 2017 году болезни системы кровообращения остаются ведущей причиной смертности в РФ [9]. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной предсердной аритмией, характеризующейся наличием серьезных осложнений и значительными затратами на их лечение [39, 128]. Фибрилляция предсердий – значимый фактор риска развития ишемического инсульта, который в достаточно большом проценте случаев может быть первым проявлением данной аритмии [108]. Именно церебральная эмболия является ведущей причиной ишемического инсульта в 25-30% всех случаев [87]. Ишемические инсульты, связанные с фибрилляцией предсердий, как правило, влекут за собой тяжелую инвалидизацию либо заканчиваются летально.

Для профилактики ишемического инсульта/транзиторных ишемических атак (ТИА) и системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) используется антикоагулянтная терапия (АКТ). В течение многих лет для этих целей применялись антагонисты витамина К (АВК), наиболее часто - варфарин. С 2009 года для профилактики инсультов/ТИА и ТЭО при ФП используются также прямые (новые) оральные антикоагулянты (ПОАК). Согласно Государственному реестру лекарственных средств на апрель 2018 года в РФ зарегистрированными ПОАК являются дабигатран (прямой ингибитор тромбина), ривароксабан и апиксабан (прямые ингибиторы фактора Ха) [1]. Все они были одобрены к применению после завершения крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), где сравнивались с варфарином и доказали свою эффективность и безопасность [43, 72, 120].

Хроническая болезнь почек (ХБП) наряду с ФП является одной из основных проблем здравоохранения в мире. Ее распространенность в общей популяции превышает 10% [6, 55] и неуклонно растет с возрастом. Пациенты с ХБП предрасположены к развитию нарушений ритма сердца, включая

фибрилляцию/трепетание предсердий, суправентрикулярные тахикардии, желудочковые аритмии, а также имеют высокий риск внезапной сердечной смерти [154]. Распространенность ФП в популяции с ХБП значительно превышает ее распространенность в общей популяции и составляет, по приблизительным оценкам от 16 до 21% среди пациентов, не нуждающихся в заместительной почечной терапии [11, 12, 71, 117, 145]. Количество пациентов с сочетанием ФП и ХБП ежегодно увеличивается.

ФП сопровождается повышенным риском ишемического инсульта и системных ТЭО [158]. В масштабном Фрамингемском исследовании риск развития инсульта при ФП возрастал от 1,5% в возрасте 50–59 лет до 23,5% в возрасте 80–89 лет [161]. При сочетании ФП и ХБП этот риск еще возрастает. В работе Olesen J.B. и соавт. при сочетании ФП и ХБП риск инсульта был в 1,5 раза (отношение рисков (ОР) 1,49, 95% ДИ 1,38 – 1,59), а общая смертность - почти в 2,5 раза (ОР 2,37, 95% ДИ 2,30 – 2,44) выше, чем в популяции с нормальной функцией почек [120]. Сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурия независимо коррелировали с высокой частотой ТЭО у пациентов с ФП после коррективки по другим факторам риска развития инсульта в исследовании ATRIA [70].

Антикоагулянтная терапия снижает риск инсульта и ТЭО при ФП в популяции с нормальной функцией почек. В мета-анализе Hart R.G. и соавт. было продемонстрировано преимущество использования АВК варфарина с нахождением МНО в целевом диапазоне перед антитромботической терапией для профилактики инсульта при ФП [78]. Преимущества ПОАК перед антагонистами витамина К заключаются в более быстром начале действия, меньшем количестве лекарственных и пищевых взаимодействий, предсказуемом антикоагулянтном эффекте, который не требует рутинного лабораторного мониторинга [57].

Использование современной антикоагулянтной терапии при ХБП, особенно при далеко зашедших стадиях, ограничено [120], так как такие пациенты не включались в крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) [43,

72, 121], а все ПОАК в той или иной степени выводятся почками: дабигатран - в наибольшей степени (80%), в меньшей степени - ривароксабан (35%) и апиксабан (27%). В официальных инструкциях к препаратам апиксабан и ривароксабан могут использоваться в сниженных дозах (2,5 мг 2 раза в день и 15 мг/сутки, соответственно) при КК 15–29 мл/мин, а дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день (или 110 мг 2 раза в день) при КК $\geq$ 30 мл/мин. В последней редакции рекомендаций EHRA 2018 г. [150] ни один ПОАК не разрешен к применению при КК < 15 мл/мин. В США одобрено использование дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза в день при КК 15–29 мл/мин и апиксабана 5 мг 2 раза в день у пациентов с 5 стадией ХБП, находящихся на диализе, однако данные режимы дозирования основываются только на данных фармакокинетического моделирования и не подтверждены в РКИ [150].

До настоящего времени не проводилось прямых сравнительных исследований, оценивающих эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов. Нет таких исследований и у пациентов с ФП, имеющих сниженную функцию почек.

В нашем проспективном когортном исследовании сравниваются эффективность и безопасность различных антикоагулянтов (как варфарина, так и класса ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ), имеющих хроническую болезнь почек разных стадий.

Степень разработанности темы

В ходе исследования проведено клиническое обследование и наблюдение за 127 пациентами с ФПНЭ в сочетании с ХБП и с нормальной функцией почек. Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений за пациентами с ФПНЭ и ХБП. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными.

Цель исследования

Оценить влияние оральных антикоагулянтов (варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) на основные показатели функции почек в рутинной клинической практике у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек.

Задачи исследования

1. Выявить распространенность различных стадий хронической болезни почек в популяции пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получающих различную антикоагулянтную терапию.
2. Изучить динамику функционального состояния почек у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии на фоне антикоагулянтной терапии в зависимости от наличия хронической болезни почек или сахарного диабета.
3. Проанализировать изменения фильтрационной функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью почек в зависимости от принимаемого орального антикоагулянта (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан).
4. Оценить эффективность и безопасность различной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.
5. Сравнить частоту возникновения малых геморрагических событий на различных антикоагулянтах у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек.

Научная новизна исследования

- Впервые в РФ в параллельных группах проведено проспективное наблюдение и прямое сравнение эффективности и безопасности

различных оральных антикоагулянтов с оценкой в динамике почечной функции у пациентов с хронической болезнью почек.

- Впервые в анализ включены пациенты с начальными стадиями ХБП (C1-C2), выявление которых в повседневной практике происходит редко.
- Впервые продемонстрировано отсутствие значимых различий в динамике фильтрационной способности почек у пациентов с ФПНЭ и ХБП на фоне различной антикоагулянтной терапии (АВК и ПОАК) при сопутствующей адекватной медикаментозной нефропротекции.

Практическая значимость исследования

Продemonстрированы отсутствие значимой динамики функции почек на фоне приема различных антикоагулянтных препаратов пациентами с ФПНЭ и ХБП при сопутствующей медикаментозной нефропротекции, а также безопасность и эффективность длительного приема прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью почек 1 – 4 стадий (диабетической и недиабетической этиологии).

Краткая характеристика методов исследования

Проведено открытое нерандомизированное неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование в параллельных группах. В ходе работы использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В реальной клинической практике в популяции пациентов с ФПНЭ наиболее часто встречаются пациенты с умеренно выраженной ХБП (3 стадия, СКФ 30 – 60 мл/мин/1,73 м²);

2. Антикоагулянтная терапия как ПОАК, так и АВК варфарином в течение в среднем 10 месяцев наблюдения не приводила к достоверному ухудшению почечной функции, оцениваемой по уровню сывороточного креатинина, СКФ (СКД-ЕРІ) и КК (по Кокрофту-Голту), у пациентов с ФПНЭ и ХБП при условии осуществления адекватной медикаментозной нефропротекции (назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, статинов и антагонистов кальция);
3. Любые из доступных оральных антикоагулянтов (как варфарин, так и ПОАК) могут быть назначены пациентам с ФПНЭ и ХБП 1-4 стадий при условии осуществления надлежащего контроля за пациентами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается проведенной статистической обработкой. Также проведена проверка достоверности первичной документации (журнал учета больных, результаты лабораторных и инструментальных исследований, копии выписок из историй болезней, база данных). Апробация диссертации состоялась 02 ноября 2018 г. на очередном научно-методическом заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования. Автором самостоятельно проводился подбор пациентов, осуществлялось динамическое наблюдение за ними, при необходимости – коррекция проводимой терапии, по показаниям назначалось дообследование. Автору также принадлежит ведущая роль в статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Самостоятельно проделана работа по донесению результатов исследования до медицинского сообщества путем публикаций в научных изданиях и выступлений на конференциях по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в работе терапевтического отделения Клиники факультетской терапии №1 им. В. Н. Виноградова, а также лечебно-диагностического отделения УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 — «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно — пунктам паспорта кардиологии 13, 14, 15.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, 3 из которых представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий», а также представлены в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), в международных базах данных Web of Science и Scopus, 1 статья представлена в PubMed. Также опубликованы тезисы в сборниках Российского конгресса кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), конгресса Кардиостим-2018 (Санкт-Петербург, 2018), Европейского конгресса по профилактической кардиологии (ESC Europrevent 2018, Любляна, Словения), COITH 2018 (Санкт-Петербург, 2018). Материалы диссертации были доложены на Российском конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017), Европейском конгрессе по профилактической кардиологии (ESC Europrevent 2018, Любляна, Словения), на объединенном международном конгрессе «Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis» совместно с 9-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы.

Диссертация написана на русском языке в объеме 133 страниц, иллюстрирована 25 таблицами и 30 рисунками. В списке литературы указано 165 источников: 9 отечественных и 156 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной клинически значимой предсердной аритмией [39, 67]. По мере того, как прогресс медицинской науки способствует старению населения, затраты систем здравоохранения на пациентов с ФП продолжают расти. По приблизительным оценкам число лиц с ФП во всем мире в 2010 году составило 33,5 млн человек (20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин) [39]. И, по мнению экспертов, ожидается дальнейший рост количества людей, страдающих данной аритмией [40, 149]. Так, только в США к 2030 году ожидается, что количество пациентов с ФП достигнет 12,1 млн [40, 115]. В Европе также к 2030 году этот показатель по разным оценкам приблизится к 14-17 млн, а количество новых случаев ФП, регистрируемых в течение года, составит 120 000 – 215 000 [165].

Распространенность ФП в общей популяции в настоящее время приближается к 3%, однако этот показатель сильно варьирует в зависимости от страны, методов изучения, генетических и внешнесредовых факторов. Так, по данным различных авторов, данный показатель в Великобритании составляет 7,2%, в Испании – 6,1%, в Нидерландах – 5,5%, в Австралии – 4%. Самая низкая распространенность отмечалась в Иране (2,8%), Португалии (2,5%), Бразилии (2,4%), Германии (2,2%), Швеции (2%), Франции (1,6%), США (1,1%), Швейцарии (0,9%), Китае (0,9%), Кении (0,7%), Тайланде (0,4%) и Индии (0,1%) [128].

Chugh S.S. с коллегами в исследовании Global Burden of Disease 2010 Study показали, что распространенность ФП неуклонно росла с 1990 по 2010 гг. и была выше в развитых странах Западной Европы и США по сравнению с развивающимися [39]. Подобные тенденции наблюдались и в отношении количества вновь выявленных случаев ФП.

Распространенность и заболеваемость ФП преобладает среди мужчин [132, 165]. Она также увеличивается с возрастом, варьируя от 0,12 – 0,16% среди лиц моложе 49 лет, до 6 – 8% среди лиц 75 лет, и > 10% в более старших возрастных группах [71, 83, 119, 165]. Jørgensen и соавт. еще в 1996 году показали резкое увеличение распространенности ФП с возрастом в популяции пациентов с инсультом: с 2% у пациентов <50 лет, до 15% у пациентов в возрасте 70 лет, до 28% у пациентов в возрасте 80 лет и до 40% среди пациентов ≥ 90 лет [88].

Также у достаточно большого числа пациентов (до 40%) ФП носит бессимптомный характер [27, 162], что существенно затрудняет оценку истинной распространенности данной аритмии.

Пациенты, страдающие ФП, имеют более высокий уровень смертности [88]. Смертность, ассоциированная с ФП, выросла примерно в 2 раза среди мужчин и в 1,9 раза среди женщин с 1990 по 2010 годы [39]. И хотя наиболее грозными осложнениями ФП считают ишемический инсульт и системные тромбоэмболии, следует отметить, что при адекватной антикоагулянтной терапии современными препаратами большинство смертей, ассоциированных с ФП, не связаны с возникновением инсульта, а обусловлены прогрессированием сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смертью (ВСС). В исследовании Marijon et al. [107] только 7% смертей у пациентов с ФП были связаны с инсультом, тогда как ВСС, прогрессирование СН и смерти, не связанные с сердечно-сосудистыми причинами, обусловили 22,25%, 15,1% и 35,8% смертей, соответственно.

Ишемический инсульт и системные ТЭО у пациентов с ФП

Ишемический инсульт – серьезное осложнение ФП. Ишемические инсульты при ФП обычно являются результатом кардиогенной эмболии крупной мозговой артерии, поэтому они более обширны по сравнению с ишемическими инсультами другой этиологии, произошедшими при синусовом ритме, часто приводят к смерти или инвалидизации [88, 92].

По данным Andrew N.E. и соавт., наличие ФП увеличивает риск инсульта в 2–3,5 раза [14], а не в 5 раз, как сообщалось в литературе ранее [161].

Часто инсульт/ТИА или системные эмболии могут быть первым проявлением скрыто протекающей ФП, своевременное выявление которой и назначение АКТ позволяет снизить риск развития ТЭО [64]. В исследовании Jørgensen H.S. и соавт. [88], являющимся частью Copenhagen Stroke Study, ФП была выявлена у 18% пациентов, поступивших в стационар с диагнозом инсульт; в работе Kimura K. и соавт. [92] – у 21,1% пациентов. По последним данным, в докладе по международному сотрудничеству AF-SCREEN из общего числа пациентов с ишемическими инсультами у 10% на фоне церебрального события впервые выявляется ФП [65]. Более 85% инсультов установленной этиологии являются ишемическими [115]. Связь ФП с возникновением ишемического инсульта кардиоэмболического происхождения не вызывает сомнений [161]. В рандомизированных исследованиях CRYSTAL-AF и EMBRACE, оценивающих различные стратегии мониторингирования сердечного ритма после криптогенных инсультов, ранее не диагностированная ФП была выявлена в 30% и в 16% случаев соответственно [69, 139].

Для профилактики инсульта и ТЭО при ФП хорошо изучена и доказана эффективность антикоагулянтной терапии и ее преимущества перед отсутствием какого-либо лечения и лечения антиагрегантами [42, 44, 76, 78]. Перед назначением АКТ следует убедиться в ее необходимости путем проведения анализа соотношения риска и пользы с помощью специально разработанных и валидизированных шкал.

Однако, согласно данным клинических контролируемых исследований, несмотря на проводимую АКТ, у пациентов с ФП в 1-2% случаев все равно возникает ишемический инсульт [150].

В 2002 году мировое медицинское сообщество пришло к единому пониманию хронической болезни почек (ХБП). Тогда же Национальный почечный фонд США (National Kidney Foundation, NKF) сформулировал концепцию ХБП, а KDOQI (Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative) представило ее универсальное определение и разработало классификацию по стадиям, в зависимости от фильтрационной способности почек [62]. В 2007 году ХБП была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), заменив прежний термин «хроническая почечная недостаточность».

Хроническая болезнь почек представляет серьезную проблему общественного здравоохранения. ХБП – это наднозологическое понятие [7], объединяющее пациентов с признаками повреждения почек или снижения их функции, сохраняющимися более трех месяцев. К ее развитию могут приводить как различные заболевания почек, так и патология сердечно-сосудистой системы.

Во многих масштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП. Она сопоставляется с распространенностью в популяции ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) [7]. По данным экспертов, ХБП страдает более 10% населения земного шара [55]. Наличие даже ранних ее стадий значительно увеличивает риск различных неблагоприятных клинических исходов [86, 110]. В 2003 году по данным исследования NHANES III в США распространенность ХБП в популяции составила 11% (19,2 млн) [45]. По оценкам экспертов ожидается, что к 2030 году в США в диализе/трансплантации в связи с ХБП будут нуждаться более 2 млн человек [41]. Как и при других хронических заболеваниях, распространенность ХБП увеличивается с возрастом, превышая 20% среди лиц старше 60 лет и 35% среди лиц старше 70 лет [46].

К основным факторам риска развития ХБП относят возраст старше 60 лет, наличие гипертензии, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП в семейном анамнезе [152].

При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² диагноз ХБП ставится даже в отсутствие признаков почечного повреждения, к которым относятся: альбуминурия ≥ 30 мг/сут

или альбумин/креатинин соотношение в моче ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль), изменение мочевого осадка, электролитные нарушения, структурные или морфологические (при УЗИ) изменения, трансплантация почки в анамнезе и др. [7]. Наиболее сложными для постановки диагноза являются ранние стадии ХБП (С1 – С2), когда СКФ находится в пределах нормальных значений, а ведущая роль принадлежит признакам повреждения почек, для выявления которых необходимо проведение ряда дополнительных лабораторных и инструментальных обследований.

ХБП классифицируется по причине развития, категории СКФ и категории альбуминурии (табл. 1, 2).

Таблица 1

Классификация ХБП по уровню СКФ [3, 7, 90]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
С1	>90	Высокая или оптимальная*
С2	60 - 89	Незначительно сниженная *
С3а	45 - 59	Умеренно сниженная
С3б	30 - 44	Существенно сниженная
С4	15 - 29	Резко сниженная
С5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

**-в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП; **-если пациент получает заместительную почечную терапию, следует указать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).*

Классификация ХБП по уровню альбуминурии [7, 90]

Показатель, метод оценки	Оптимальная или незначительно повышенная (A1)	Высокая (A2)	Очень высокая (A3)
Альбумин в моче			
СЭА (мг/сут)	<30	30 - 300	>300
Ал/Кр мочи (мг/г)	<30	30 - 300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)	<3	3 - 30	>30
Общий белок в моче			
СЭБ (мг/сут)	<150	150 - 500	>500
Об/Кр мочи (мг/г)	<150	150 - 500	>500
Об/Кр мочи (мг/ммоль)	<15	15 - 50	>50

Сокращения: СЭА – суточная экскреция альбумина, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин, СЭБ – суточная экскреция белка, Об/Кр – отношение общий белок/креатинин

Расчетная скорость клубочковой фильтрации ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) и альбуминурия ($\text{Ал/Кр} \geq 10 \text{ мг/г}$) признаны независимыми предикторами риска смертности среди населения в целом [112]. ХБП рассматривается как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и как эквивалент ИБС по риску осложнений [7]. Ведущей причиной смертности при ХБП являются ССЗ [86].

Прогноз в значительной степени коррелирует со стадией ХБП. Так, при ХБП 3а стадии (СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м^2) преобладают риски осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как при 3б стадии ХБП (СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м^2) более неблагоприятен почечный прогноз и высока вероятность развития терминальной почечной недостаточности. Это послужило разделению 3 стадии ХБП на две (3а и 3б) [6, 90]. В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2016 года [126] пациенты с тяжелой ХБП ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) приравниваются к пациентам очень высокого риска (соответствует $\text{SCORE} \geq 10\%$), а пациенты с умеренно выраженной ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2) – к пациентам высокого

риска (SCORE 5-10%). Ведение пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² рекомендуется осуществлять совместно с нефрологом [152]. Смертность при конечных стадиях ХБП достигает 20% в год, а уровень сердечно-сосудистой смертности в 100 раз выше, чем в общей популяции [60].

Для оценки функции почек используют несколько формул. Клиренс креатинина (КК) оценивается по формуле Кокрофта-Голта (1973), широко используемой в РКИ, но систематически переоценивающей КК вследствие наличия канальцевой секреции креатинина. Формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) появилась в 1999 году. Ее преимущество перед формулой Кокрофта-Голта заключается в том, что при расчете СКФ она учитывает площадь поверхности тела [152]. Однако разработана она была на популяции пациентов с ХБП, и ее главным недостатком можно считать систематическую недооценку СКФ. Формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) была создана для более точной оценки функции почек у пациентов независимо от наличия или отсутствия у них ХБП [99].

При любой стадии ХБП частота инсультов значительно выше, чем в общей популяции. Так, в японском наблюдательном исследовании, включившем 1977 человек из общей популяции, ОР инсульта составил 1,9 при рСКФ от 40 до 70 мл/мин и 3,1 при рСКФ < 40 мл/мин по сравнению с теми, у кого рСКФ была > 70 мл/мин [116].

* * *

Хроническая болезнь почек наиболее часто сопутствует фибрилляции предсердий [165], наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, инсультом и когнитивными нарушениями.

ФП и ХБП находятся в тесной взаимосвязи: ФП способствует развитию или прогрессированию ХБП, а распространенность ФП увеличивается параллельно снижению почечной функции [20, 157]. Наличие ХБП отмечается у 10-15%

больных с ФП, а распространенность ФП у пациентов с ХБП, в свою очередь, составляет 7-21%, и увеличивается с возрастом, значительно превосходя таковую в общей популяции среди всех возрастных групп [12, 52, 142, 165]. По данным недавно проведенного анализа Европейского регистра EurObservational Research Programme AF General Pilot Registry (EORP-AF) до 60% пациентов с ФП имели легкую или умеренную степень ХБП (КК 30 – 79 мл/мин) и около 4% - тяжелую ХБП с КК < 30 мл/мин [25]. Мухиным Н. А. и соавт. [4] было показано, что у пациентов с С3-С4 стадиями ХБП частота постоянной формы ФП выше.

Возможными механизмами прогрессирования ХБП при ФП могут быть ухудшение внутривисочечной гемодинамики, микроэмболии артерий почек и, как было показано в работах на животных, активация почечного фиброгенеза [31].

В исследовании CRIC среди 3267 пациентов с ХБП (средняя СКФ составила $43,6 \pm 13$ мл/мин/1,73 м²) распространенность ФП составила 18% в целом и более 25% среди пациентов старше 70 лет [145].

ХБП является независимым фактором риска развития ФП [70, 91]. Помимо возраста имеет значение стадия ХБП: пациенты с ХБП более продвинутых стадий чаще страдают ФП [20]. В том же исследовании CRIC распространенность ФП среди пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² была выше по сравнению с распространенностью среди участников с СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² (20,4% против 16,0%, $p=0,001$) [145].

В исследовании ARIC ФП более чем в три раза чаще (ОР 3,2, 95% ДИ 2,0 – 5,0) развивалась у пациентов с СКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек независимо от наличия других факторов риска возникновения ФП. Максимальное повышение риска развития ФП было выявлено при сочетании сниженной СКФ и выраженной альбуминурии (ОР 13,1, 95% ДИ 6,0 – 28,6) [11]. В исследовании PREVEND [106] отмечалась связь возникновения ФП с повышенной экскрецией альбумина с мочой, но не с СКФ.

В исследовании REGARDS [17] участвовали почти 27 000 американцев (афроамериканцев и представителей европейской расы) 45 лет и старше. Его авторы также пришли к выводам, что ХБП ассоциируется с большей распространенностью ФП. Распространенность ФП среди участников без ХБП, с 1-2 стадиями ХБП, с 3 стадией ХБП и с 4 – 5 стадиями ХБП составила 1,0%, 2,8%, 2,7% и 4,2% соответственно, и была самой высокой среди пациентов с 4 – 5 стадией ХБП.

Сахарный диабет, повышенный индекс массы тела, гипертония и сердечная недостаточность являются установленными факторами риска развития ФП в общей популяции [141]; многие из них также являются факторами риска развития ХБП [91]. По результатам исследования CRIC было высказано предположение о том, что при ХБП факторы риска возникновения ФП, вероятно, несколько отличаются от таковых в общей популяции. Возраст, курение, СН и другие сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе независимо ассоциировались с ФП, тогда как гипертония, СД, употребление алкоголя и ИМТ – нет [145]. Кроме того, при ХБП существует ряд отличных от общей популяции факторов риска развития ФП, к которым можно отнести гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, хроническое воспаление, нарушение регуляции кальциево-фосфорного обмена и функции эндотелия, кальцификацию сосудов и высокую распространенность гипертрофии левого желудочка [118].

Результатом совместного сотрудничества кардиологов и нефрологов стал вышедший в 2015 году под эгидой Европейской Ассоциации по сердечному ритму (EHRA) и одобренный Европейским Обществом по сердечному ритму (HRS) и Азиатско-Тихоокеанским обществом по сердечному ритму (APHRS) документ по значению хронической болезни почек и ее влиянию на принятие клинических решений у пациентов с нарушениями ритма сердца или имплантированными электрическими устройствами [26]. Еще один документ по ХБП и аритмиям 2018 года опубликован Европейским обществом кардиологов [154].

1.2 Антикоагулянтная терапия для профилактики инсульта/ТИА и ТЭО при фибрилляции предсердий

В качестве антикоагулянтов при ФП могут использоваться традиционные АВК (варфарин) с поддержанием МНО в диапазоне 2,0–3,0 или не требующие рутинного мониторинга параметров гемостаза ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан), доказавшие эффективность в профилактике инсультов и ТЭО при ФП.

Варфарин. Наиболее распространенным представителем АВК в РФ является варфарин. Варфарин – оральный антикоагулянт, который представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных изомеров (R и S) в равной пропорции [15]. Он ингибирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и протеины C и S в печени. Варфарин метаболизируется с участием печеночных ферментов, преимущественно изоферментов P-450 (CYP450): CYP2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, и 3A4. Генетические полиморфизмы изофермента CYP2C9, участвующего в метаболизме S-изомера, а также в гене VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1), определяют основную долю вариабельности при дозировании варфарина [48].

Варфарин имеет отсроченное на 36 – 72 часа от инициации приема начало противосвертывающего действия. Максимальный эффект развивается на 5 – 7 день его применения. После прекращения приема варфарина восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания происходит в течение 4 – 5 дней.

В пяти проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA и SPINAF) с участием пациентов с ФП неревматической этиологии варфарин достоверно снижал риск инсультов и других ТЭО на 60 – 86% (кроме исследования CAFA: 45%) [48].

АВК эффективны и безопасны для профилактики инсультов и ТЭО у пациентов с ФП при условии осуществления постоянного и качественного

контроля антикоагуляции со средним временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (ТД) $\geq 70\%$ [21]. В течение многих лет антагонисты витамина К были единственными антикоагулянтами для долгосрочной профилактики ТЭО при ФП. Однако их общеизвестные недостатки, такие как узкое терапевтическое окно, отсроченное начало действия, необходимость регулярного лабораторного контроля с коррекцией МНО, множественные межлекарственные и диетические взаимодействия, способствовали поиску новых препаратов. Так, в исследовании Fang M.C. и соавт. было показано, что более, чем 1 из 4 пациентов, начавших принимать варфарин, прекращали терапию в течение одного года, даже несмотря на небольшое количество кровотечений [58]. В исследовании AVERROES [44] 40% пациентов из включенных в исследование ранее принимали АВК, но прекратили, из них 42% - по причине невозможности поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). С 2009 года, после завершения исследования RE-LY [43] – первого масштабного исследования прямых оральных антикоагулянтов при ФПНЭ, и получения положительных результатов, началась новая эпоха в АКТ. К ПОАК относятся прямой ингибитор тромбина – дабигатран и антагонисты Ха фактора – ривароксабан, апиксабан и эдоксабан. Последний на момент проведения настоящей работы не был зарегистрирован в РФ.

Их преимущества перед АВК заключаются в меньшем количестве взаимодействий с другими лекарственными препаратами, практически отсутствии взаимодействий с пищевыми продуктами, отсутствии необходимости регулярного лабораторного контроля показателей свертываемости крови. Также для ПОАК характерно быстрое начало и окончание действия в отличие от варфарина.

В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) ПОАК оказались как минимум не хуже варфарина по эффективности, и даже превзошли его по безопасности [43, 68, 72, 121].

Отсутствие необходимости регулярного лабораторного контроля при приеме ПОАК одновременно является и преимуществом перед АВК, и недостатком, так как по сути становится невозможно оценить их действие. Говорить о полностью бесконтрольном приеме ПОАК тоже неправильно. Прием данных препаратов требует постоянного динамического наблюдения за пациентами. В процессе лечения необходимо периодически контролировать уровень гемоглобина (Hb) и гематокрит (HCT), проводить анализ кала на скрытую кровь, учитывать любые, даже незначительные, геморрагические события. Еще одним недостатком можно назвать отсутствие доступных специфических антидотов.

Все это в совокупности дало возможность ПОАК стать достойной альтернативой АВК варфарину в профилактике ишемических инсультов и системных ТЭО при ФПНЭ. В европейских рекомендациях по ФП 2016 года [93] предпочтение отдается именно ПОАК при отсутствии к ним противопоказаний. Несмотря на общие свойства, каждый из ПОАК имеет особенности, которые следует учитывать при выборе того или иного антикоагулянта в каждой конкретной клинической ситуации.

Дабигатран. Дабигатрана этексилат является пролекарством, которое под воздействием сывороточных эстераз быстро превращается в конкурентный обратимый прямой ингибитор тромбина дабигатран. Дабигатран ингибирует как свободный, так и связанный тромбин, а также тромбин-обусловленную агрегацию тромбоцитов.

Биодоступность дабигатрана составляет всего 3-7%, а связывание с белками плазмы происходит на 35%, что позволяет применять гемодиализ при необходимости экстренного выведения препарата из организма и отсутствии других возможностей. Время полувыведения препарата составляет 12-17 ч, почечный клиренс - 80%.

В РФ дабигатран доступен в трех дозировках (150 мг, 110 мг и 75 мг), однако согласно рекомендациям Европейского Общества кардиологов и РКО [5, 93], дозировка 75 мг не используется для профилактики ТЭО при ФП. Дабигатран был

изучен первым из ПОАК в исследовании **RE-LY** (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [43]. В дозе 150 мг 2 раза в сутки он эффективнее варфарина снижал частоту первичной конечной точки (суммарная частота ишемических, геморрагических инсультов и ТЭО) (1,11% против 1,69%, ОР 0,66, $p<0,001$). Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки оказался сопоставимым по эффективности с варфарином (частота инсультов и ТЭО составила 1,53% в год против 1,69% на варфарине, ОР 0,91, $p=0,34$). Дабигатран 150 мг по сравнению с варфарином достоверно снижал частоту ишемических инсультов (0,92 против 1,2% в год, $p=0,03$).

Ривароксабан. Ривароксабан — прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора. Ривароксабан для профилактики ишемического инсульта/ТИА и ТЭО при ФПНЭ применяется в дозе 20 мг (15 мг при сниженной фильтрационной функции почек, КК <50 мл/мин) один раз в день, что отличает его от дабигатрана и другого ингибитора Ха фактора апиксабана, которые следует принимать 2 раза в день. Ривароксабан выводится почками на 35%. В отличие от других ПОАК, его следует принимать с пищей, так как в этом случае значимо возрастает его биодоступность (с 66% до практически 100%) [150].

Также для апиксабана и ривароксабана была показана сходная биодоступность при использовании в дробленной форме (например, для введения через назогастральный зонд) [146]. Ривароксабан на 95% связывается с белками плазмы крови, поэтому применение диализа для быстрого выведения препарата бесполезно. Время полувыведения препарата у взрослых составляет 11-13 часов.

В исследовании **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) [121] ривароксабан оказался не хуже варфарина в отношении первичной конечной точки эффективности (инсульт и системные ТЭО): 1,7% в год против 2,2% в год, соответственно (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66 – 0,96, $p<0,001$).

Апиксабан. Апиксабан – прямой пероральный обратимый и селективный ингибитор Ха фактора. Его биодоступность составляет 50%, а связывание с белками плазмы происходит на 87%. Препарат выводится через почки примерно на 27%; время его полувыведения - 12 часов.

Апиксабан был изучен в двойном слепом рандомизированном исследовании **ARISTOTLE** (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), где в дозировке 5 мг 2 раза в день (2,5 мг два раза в день у пациентов ≥ 80 лет, с весом ≤ 60 кг, креатинином плазмы $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) – 4,7% пациентов из группы апиксабана) он сравнивался с варфарином (МНО 2,0 – 3,0) в отношении эффективности и безопасности при ФПНЭ для профилактики инсультов и системных ТЭО [72]. В исследование был включен 18 201 пациент (средний балл по CHADS₂=2,1), средняя длительность наблюдения – 1,8 лет. Частота первичной конечной точки (ишемический/геморрагический инсульт или системное ТЭО) составила 1,27% в группе апиксабана по сравнению с 1,60% в группе варфарина (ОР 0,79, 95% ДИ 0,66 – 0,95, $p < 0,001$ для анализа «не хуже»; $p = 0,01$ для превосходства). Также в группе апиксабана по сравнению с группой варфарина была ниже частота геморрагического инсульта: 0,24 против 0,47% в год, соответственно (ОР 0,51; $p < 0,001$). По частоте вторичной конечной точки эффективности (смертности от всех причин) результаты были следующими: 3,52% против 3,94% для апиксабана и варфарина, соответственно (ОР 0,89, 95% ДИ 0,80 – 0,99, $p = 0,047$). Частота ишемического и неуточненного инсультов достоверно не различалась (0,97% против 1,05% в год на апиксабана против варфарина, соответственно). Частота первичной конечной точки безопасности (большие кровотечения) в группах апиксабана и варфарина составила 2,13 против 3,09% в год, соответственно (ОР 0,69; $p < 0,001$).

В мета-анализе рандомизированных исследований всех четырех ПОАК было показано, что все они также значимо снижали смертность от всех причин [137].

Как уже говорилось выше, в последних Европейских рекомендациях [93] при первичном выборе АКТ предпочтение отдается ПОАК, а не АВК (класс I, уровень

доказательности А), что базируется на вышеописанных клинических преимуществах ПОАК.

1.3 Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

Профилактика инсульта является основой в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. Терапия АВК под контролем МНО или ПОАК эффективно снижает смертность от инсульта и от всех причин. Однако при терапии любыми антикоагулянтами не следует забывать о рисках кровотечений.

Варфарин. В исследовании ВАФТА было показано, что при большей эффективности варфарина по сравнению с аспирином при фибрилляции предсердий у пожилых пациентов, риск кровотечений в двух группах практически был одинаковым: годовой риск экстракраниального кровотечения составил 1,4% в группе варфарина против 1,6% в группе аспирина (ОР 0,87, 95% ДИ 0,43-1,73; абсолютное снижение риска 0,2%).

В пяти основных исследованиях, посвященных использованию варфарина для профилактики инсультов и ТЭО при ФП (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA и SPINAF) частота больших кровотечений варьировала от 0,6 до 2,7% [48].

Все **ПОАК** в отношении кровотечений имеют достаточно благоприятный профиль безопасности по сравнению с варфарином. Во всех крупных РКИ III фазы они не уступали варфарину или превосходили его по безопасности, а также, что является очень важным, ассоциировались с меньшей частотой ВЧК и жизнеугрожающих кровотечений. Также важно отметить, что пациенты, перенесшие большое кровотечение на ПОАК, имели лучший прогноз по сравнению с пациентами, перенесшими большое кровотечение на варфарине [85, 104, 125, 137].

Дабигатран. В исследовании **RE-LY** [43] значимых различий по частоте кровотечений между группами дабигатрана 150 мг и варфарина (МНО 2,0-3,0) не было. Частота больших кровотечений в группе дабигатрана 110 мг была

достоверно ниже, чем в группе варфарина (2,71 против 3,36% в год, соответственно, ОР 0,8, $p=0,003$). По частоте геморрагического инсульта обе дозировки дабигатрана превосходили варфарин (0,1% на дабигатране 150 мг, 0,12% на дабигатране 110 мг и 0,38% на варфарине, $p<0,001$). Большим на дабигатране 150 мг по сравнению с варфарином было количество желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК).

Ривароксабан. В исследовании **ROCKET-AF** [121] общая частота больших и небольших клинически значимых кровотечений в группах ривароксабана и варфарина достоверно не различалась (14,9% и 14,5% в год, соответственно). Частота только больших кровотечений в данных группах также была сходной (3,6% в группе ривароксабана и 3,4% в группе варфарина, $p=0,58$). При углубленном анализе было установлено, что частота внутричерепных кровоизлияний в группе ривароксабана была значительно ниже, чем в группе варфарина (0,5% против 0,7% в год, ОР 0,67, 95% ДИ 0,47 – 0,93, $p=0,02$). Также в группе ривароксабана менее часто встречались фатальные кровотечения (0,2% в год против 0,5% в год, $p=0,003$) и кровотечения из жизненно важных органов. В то же время, количество желудочно-кишечных кровотечений было большим, чем в группе варфарина (3,2% против 2,2% в год; $p<0,001$). Однако следует отметить, что исследование ROCKET-AF отличалось от RE-LY как по дизайну (двойное слепое против частично открытого), так и по профилю риска включенных пациентов ($\text{CHADS}_2=3,5$ против $\text{CHADS}_2=2,1$).

Апиксабан. В исследовании **ARISTOTLE** [72] частота больших кровотечений составила 2,13% в год на апиксабане против 3,09% в год на варфарине (ОР 0,69, 95% ДИ 0,60 – 0,80, $p<0,001$). Такое грозное осложнение АКТ, как геморрагический инсульт, достоверно реже встречалась в группе апиксабана: 0,24% в год против 0,47% в год в группе варфарина (ОР 0,51, 95% ДИ 0,35 – 0,75, $p<0,001$). Частота внутричерепных кровотечений была 0,33% в год при приеме апиксабана и 0,80% в год при приеме варфарина (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30-0,58,

$p < 0,001$), а частота любого кровотечения в группах апиксабана и варфарина составила 18,1% в год и 25,8% в год, соответственно ($p < 0,001$).

1.4 Стратификация ишемических и геморрагических рисков у пациентов с ФП и ХБП

Сочетание ФП и ХБП одновременно повышает риск инсультов и других тромбоэмболических осложнений [70, 120, 124, 131, 164], риски кровотечений [16, 114], а также общую смертность [19, 117, 114] вне зависимости от выбора антикоагулянта. Данный факт в значительной степени осложняет проведение антиаритмической и антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, особенно препаратами, преимущественно экскретирующимися почками [133].

Так, в исследовании AMADEUS [16] пациенты с КК >90 мл/мин имели наименьшую годовую частоту инсульта/ТЭО (0,6%) по сравнению с пациентами с КК 60 – 90 мл/мин (0,8%) и с пациентами с КК <60 мл/мин (2,2%, $p < 0,001$ для линейной связи). После поправки на факторы риска инсульта пациенты с КК <60 мл/мин имели более чем в два раза больший риск инсульта/ТЭО и почти на 60% более высокий риск больших кровотечений по сравнению с пациентами с КК ≥ 60 мл/мин. У пациентов с 1 – 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc КК <60 мл/мин ассоциировался с 8-ми кратным увеличением риска инсульта.

Пациенты с ФП и выраженными стадиями ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) – наименее изученная категория больных, так как они намеренно не включались в крупные клинические исследования, посвященные ФП и антикоагулянтной терапии [43, 72, 121]. Таким образом, несмотря на множество руководств по оптимальной профилактике инсультов и ТЭО при ФП в общей популяции, роль антикоагулянтов при наличии ХБП гораздо менее четко определена [118].

В Роттердамском исследовании [28] было продемонстрировано значимое увеличение риска геморрагического инсульта параллельно снижению СКФ (скорректированное по полу и возрасту ОР составило 4,10, 95% ДИ 1,25 – 13,42), тогда как связь СКФ и ишемического инсульта не была четко установлена.

Шкалы риска инсульта/ТИА и ТЭО и кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Шкалы стратификации риска ишемического инсульта/ТИА и системных ТЭО CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc не включают оценку сниженной функции почек. Неоднократно предпринимались попытки интегрировать КК или СКФ в шкалы прогнозирования риска инсульта/ТИА и ТЭО при наличии ХБП. Однако, полученные результаты оказались вариабельными. Шкалы R₂CHADS₂, куда было добавлено 2 балла при КК <60 мл/мин [124] и ATRIA с добавлением pСКФ<45 мл/мин/1,73 м² и протеинурией [144] продемонстрировали пограничное повышение прогностической ценности по сравнению с традиционными шкалами CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc.

В исследовании Banerjee и соавт. также после поправки на факторы риска из шкалы CHADS₂, почечная недостаточность значимо не повышала риск ишемического инсульта/ТЭО через 1 год наблюдения (ОР 1,06, 95% ДИ 0,75 – 1,49 для почечной недостаточности; ОР 1,09; 95% ДИ 0,84 – 1,41 для расчетной СКФ). При добавлении почечной недостаточности к существующим шкалам оценки риска инсульта/ТЭО (CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc), прогностическая ценность шкал также значимо не повышалась [18]. Аналогичные результаты были получены Roldan V. и соавт. [136] и в исследовании AMADEUS [16].

McAlister F.A. и соавт. продемонстрировали, что существующие для ФП шкалы риска инсульта/ТИА и ТЭО, равно как и геморрагических осложнений, имеют низкую прогностическую ценность среди пациентов с ХБП, что ограничивает их пользу в отношении принятия клинических решений. А добавление стадии ХБП по KDIGO, альбуминурии или расчетной СКФ к CHADS₂ не повышало качество прогнозирования событий. Следует отметить, что в исследовании участвовали пациенты, которые ранее не получали АКТ [114].

По этой причине, а также в связи с тем, что практически всем пациентам с ХБП рекомендуется прием антикоагулянтной терапии независимо от

конкурирующих рисков, шкала CHA₂DS₂-VASc остается наиболее рекомендуемой для стратификации рисков [154]. А пациенты с ФП высокого тромботического риска (CHA₂DS₂-VASc $\geq$ 2) получают пользу от антикоагулянтной терапии даже при наличии у них ХБП [24].

Шкалы HAS-BLED, ORBIT, HEMORR₂HAGES и ATRIA учитывают наличие ХБП, однако использование их не рекомендуется в связи с тем, что даже высокий риск геморрагических осложнений не служит поводом для отказа от проведения антикоагулянтной терапии при высоком риске инсульта или ТЭО, а только предупреждает о рисках и должен способствовать проведению коррекции всех модифицируемых факторов риска. Специальных шкал стратификации риска геморрагических осложнений именно для пациентов с ХБП на сегодняшний день нет.

1.5 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП

Наличие ХБП влияет на фармакокинетику лекарственных средств, экскретируемых почками, к которым в большей или меньшей степени относятся все антикоагулянтные препараты, используемые при ФП для профилактики ишемического инсульта/ТИА и системных ТЭО.

В связи с показанным в предыдущих работах увеличением площади под кривой «концентрация-время» (area under curve, AUC) при снижении фильтрационной способности почек [96, 123, 148] в 2 из 3 РКИ использовались модифицированные дозы ПОАК при снижении функции почек: в ROCKET-AF при КК от 30 до 49 мл/мин ривароксабан назначался в дозе 15 мг/сут, вместо обычных 20 мг/сут [121]. В исследовании ARISTOTLE [72] пациенты получали сниженную дозу апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии любых двух из трех критериев: креатинин плазмы более 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л), возраст $\geq$ 80 лет, вес пациента $\leq$ 60 кг.

В настоящее время относительно проведения АКТ при сниженной фильтрационной функции почек накоплена большая база по применению

варфарина, чего нельзя сказать о ПОАК. В их отношении доступны только ретроспективные субанализы основных РКИ и небольшое количество работ, имеющих проспективную часть, в том числе отечественных [3].

J. Stangier и соавт. [148] в небольшом открытом исследовании в параллельных группах показали линейную корреляцию площади под кривой плазменной концентрации дабигатрана, которая была в 1,5, 3,2 и в 6,3 раза выше у пациентов с КК 50 – 79 мл/мин, 30 – 49 мл/мин и 30 и менее мл/мин, соответственно. При этом переносимость дабигатрана во всех группах была удовлетворительной.

Сниженная функция почек, в свою очередь, также влияет на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность ривароксабана, как было показано в работе D. Kubitz и соавт. при изучении применения ривароксабана для профилактики ВТЭ в дозе 10 мг 1 раз в сутки [96]. Почечный клиренс ривароксабана снижается с нарастанием степени почечной дисфункции. Так, площадь под кривой «концентрация-время» ривароксабана была в 1,44, 1,52 и 1,64 раза больше при КК 50-79 мл/мин, КК 30-49 мл/мин и при КК<30 мл/мин, соответственно. Ингибирование Ха фактора у пациентов с КК 50 – 79 мл/мин было в 1,50 раза выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, при КК 30 – 49 мл/мин и КК <30 мл/мин – в 1,86 и 2,0 раза выше, соответственно. При исследовании фармакокинетики и фармакодинамики ривароксабана в дозе 10 мг/сут у пациентов с терминальной болезнью почек, получающих гемодиализ, пришли к выводу, что в данной когорте его действие эквивалентно дозе 20 мг/сут, принимаемой здоровыми добровольцами [51]. Однако количество пациентов было небольшим, что не позволяет делать какие-то однозначные выводы из данной работы.

Xiaoli Wang и соавт. [156] показали, что использование апиксабана возможно даже у пациентов с конечными стадиями ХБП на гемодиализе без необходимости модификации дозы при условии отсутствия традиционных показаний для ее снижения. К этому же выводу пришли M. Chang и соавт.,

установив, что модификация дозы апиксабана не должна проводиться, основываясь только на функции почек. Площадь под кривой плазменной концентрации апиксабана нарастала при легком (суточный КК 65 мл/мин), умеренном (суточный КК 40 мл/мин) и выраженном (суточный КК 25 мл/мин) снижении функции почек на 16%, 29% и 38% по сравнению с пациентами с интактной функцией почек, соответственно. При суточном КК 15 мл/мин ожидалось возрастание AUC приблизительно на 44%. Однако это не приводило к значимому изменению максимальной концентрации (C_{max}), анти-фактор Ха – активности или МНО, а также к клинически значимым последствиям.

Из всех доступных антикоагулянтов варфарин выводится почками в наименьшей степени, но подвергается печеночному метаболизму [33]. Из ПОАК дабигатран в наибольшей степени выводится почками (80%), тогда как ривароксабан и апиксабан в значительно меньшей степени – на 35% и 27%, соответственно. Этот факт существенно усложняет подбор и проведение адекватной антикоагулянтной терапии в данной когорте пациентов, так как при снижении функции почек существует риск задержки и накопления препаратов, что может обусловить повышение риска кровотечений. Зачастую этим больным АКТ вообще не назначается из-за опасения развития осложнений, самым угрожающим из которых считается геморрагический инсульт или внутричерепное кровотечение (ВЧК).

В соответствии со всеми последними рекомендациями по диагностике и лечению ФП, как Европейскими, так и отечественными, оценка функции почек должна проводиться всем пациентам, получающим АКТ, не реже одного раза в год для своевременного выявления болезни почек, подбора и при необходимости коррекции доз лекарственных препаратов (IA) [5, 94, 150]. При сниженной функции почек (КК < 60 мл/мин) рекомендуется более частая оценка функции почек (частота для каждого пациента определяется индивидуально в месяцах по формуле КК/10). А у пациентов с дополнительными факторами риска (возраст, большое

количество сопутствующих заболеваний, общая хрупкость и др.) возможна еще более частая ее оценка [150].

NKF (National Kidney Foundation) для оценки фильтрационной способности почек рекомендует формулу СКД-EPI, так как она доказала свою надежность при разных стадиях ХБП [99, 111]. Однако в отношении ПОАК сохраняет актуальность расчет КК по формуле Кокрофта-Голта, так как эта формула использовалась во всех основных РКИ [150]. Именно на КК, а не на СКФ следует ориентироваться и при дозировании ПОАК при сниженной фильтрационной функции почек.

Варфарин. Преимущества АВК в отношении снижения частоты инсульта и смертности хорошо доказаны у пациентов с ФП и легкой и умеренной ХБП [24, 75].

Limdi N.A. и соавт. показано, что, несмотря на в основном печеночный метаболизм варфарина, при сниженной функции почек может быть целесообразной коррекция его дозы для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне и более частый, чем в популяции без ХБП, мониторинг МНО [100, 101].

Менее очевидны преимущества АВК при выраженных стадиях ХБП. АВК никогда не оценивались в проспективных РКИ в этой популяции пациентов [150]. Данные имеющихся исследований весьма противоречивы: одни свидетельствуют в пользу применения АВК при терминальной почечной недостаточности [24], тогда как другие работы не подтверждают этого [159]. У пациентов с ХБП вероятность возникновения серьезных геморрагических осложнений при терапии варфарином повышена, поскольку при ХБП изначально выше риск любых кровотечений, что обусловлено развитием дисфункции тромбоцитов на фоне уремии [101, 120, 143, 147]. Так, в работе Shah M. и соавт. было показано, что использование варфарина у пациентов с ФП, проходящих гемодиализ, ассоциировалось с 44% увеличением риска кровотечений при отсутствии снижения риска инсульта [143]. Однако он остается разрешенным к использованию препаратом при конечных стадиях ХБП (СКФ<15 мл/мин/1,73 м²) [79, 87] .

При использовании варфарина при ХБП отмечается большой разброс значений МНО, снижается процент времени пребывания его в ТД и повышаются риски больших кровотечений вне зависимости от значений МНО [100, 101]. В ретроспективном когортном исследовании Yang F. и соавт. показали, что у пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП, в том числе у пациентов на гемодиализе, время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне значительно уменьшалось (только 21% пациентов на диализе достигали времени пребывания в терапевтическом диапазоне $\geq 60\%$) [163].

Помимо рисков кровотечений, высокими являются и риски ТЭО при использовании варфарина при терминальной ХБП. Так, Chan K.E. и соавт. в когорте пациентов с конечными стадиями ХБП и с ФП, продемонстрировали, что использование варфарина ассоциировалось с практически двукратным повышением риска инсульта (ОР 1,93, 95% ДИ 1,29 – 2,90), особенно среди тех, кому не проводился надлежащий контроль МНО [35].

Относительно недавно было установлено, что использование сверхтерапевтических доз варфарина ($\text{МНО} > 3,0$) может приводить к развитию варфарин-ассоциированной нефропатии – состоянию, которое является осложнением АКТ, характеризуется острым повреждением почек (ОПП), может возникать как у пациентов без ХБП в анамнезе, так и с предшествующей ХБП [29], и связано с повышенной частотой почечной заболеваемости и смертности от всех причин, а также ускоренным прогрессированием ХБП при ее наличии [160]. При этом наличие ХБП является сильнейшим фактором риска развития варфарин-ассоциированной нефропатии (частота 33-37% у пациентов с ХБП против 16,5% у пациентов без ХБП). Также к независимым предикторам развития варфарин-ассоциированной нефропатии относятся возраст, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, АГ и СН [29, 30].

Кроме того, при длительном использовании АВК обладают внепеченочными эффектами, подавляя не только активацию витамин К-зависимых факторов свертывания, но и внепеченочных витамин К-зависимых белков, к которым, в

частности, относится матриксный Gla-протеин (Matrix Gla Protein, MGP), являющийся мощным ингибитором кальцификации мягких тканей, хрящей и сосудистой стенки. Варфарин подавляет действие MGP, способствуя таким образом ускоренной кальцификации сосудов и прогрессированию атеросклеротического процесса, развитию дестабилизации бляшек [38]. Все вышеперечисленные особенности механизма действия заставляют задумываться о целесообразности использования варфарина при конечных стадиях ХБП.

Прямые оральные антикоагулянты. ПОАК хорошо зарекомендовали себя в популяции пациентов с умеренно сниженной (КК 30 – 50 мл/мин, для апиксабана 25 – 50 мл/мин) функцией почек [43, 72, 121].

В мета-анализе Sardar P. и соавт. [140] сравнивали ПОАК и другие антикоагулянты у пациентов с легкой (КК 50 – 79 мл/мин) и умеренно выраженной (КК 30 – 49 мл/мин) ХБП. Как большие, так и небольшие клинически значимые кровотечения, а также инсульты и ТЭО достоверно реже происходили в группе легкой ХБП на терапии ПОАК. В группе умеренно выраженной ХБП на ПОАК отмечалось достоверно меньше инсультов и ТЭО и наблюдалась тенденция к меньшему количеству всех кровотечений в сравнении с традиционными ОАК, что позволяет говорить об эффективности и безопасности ПОАК в данной когорте пациентов.

Однако для предпочтения одного из ПОАК у пациентов с ХБП недостаточно доказательной базы в связи с отсутствием прямых сравнительных исследований различных ПОАК при ХБП. Доступны лишь субанализы основных РКИ [56, 63, 75, 81, 84].

Дабигатран. Дабигатран в большей степени, чем любой другой ПОАК экскретируется почками (более чем на 80%). Его использование противопоказано при СКФ < 30 мл/мин, так как при тяжелой почечной недостаточности его воздействие увеличивается в 6 раз [22]. В исследовании RE-LY обе дозировки дабигатрана (150 мг и 110 мг) доказали свою эффективность и безопасность при использовании у пациентов с небольшим (КК 60 – 89 мл/мин) и умеренным (КК 30-

59 мл/мин) снижением фильтрационной способности почек. Коррекции дозы в зависимости от КК при этом не проводилось [43].

FDA (Food and Drug Administration), но не Европейские и Российские рекомендации, допускает использование дозировки 75 мг 2 раза в сутки при КК 15–30 мл/мин, хотя такой режим терапии не был исследован ни в одном РКИ, а основывается только на фармакокинетическом моделировании [95, 98]. Требуется проведение рандомизированных исследований в этой области.

В исследовании RE-LY в отличие от исследований ROCKET-AF и ARISTOTLE не проводилось предварительной коррекции дозы дабигатрана в зависимости от КК, а 19% пациентов имели исходный КК < 50 мл/мин. Hijazi и коллеги провели субанализ исследования RE-LY и изучили эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином в зависимости от исходной функции почек [81], которая оценивалась по трем формулам: по Кокрофту-Голту, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Выделили 3 группы пациентов: с нормальным КК (≥ 80 мл/мин), с небольшим снижением КК (50 - 80 мл/мин) и с умеренным снижением КК (< 50 мл/мин). Частота инсульта или системных ТЭО (0,88%, 1,59% и 2,16%, соответственно), больших кровотечений (1,98%, 3,30% и 5,48%, соответственно) и смертности от всех причин (2,25%, 3,67% и 7,13% соответственно) по группам нарастала параллельно снижению почечной функции. Также увеличивалась частота внутричерепных кровоизлияний (0,20%, 0,51% и 0,69%, соответственно), а жизнеугрожающие кровотечения происходили более чем в 3 раза чаще при КК < 50 мл/мин по сравнению с КК ≥ 80 мл/мин (2,64% против 0,83%, соответственно). Эффективность обеих доз дабигатрана соответствовала основным результатам, полученным в RE-LY, и не зависела от функции почек. В отношении больших кровотечений при использовании формулы CKD-EPI преимущество обеих доз дабигатрана перед варфарином сохранялось только при рСКФ ≥ 80 мл/мин. При рСКФ < 50 мл/мин превосходство дабигатрана 110 мг перед

варфарином в отношении больших кровотечений терялось при сохранении сходной эффективности.

В работе Chan и соавт. дабигатран при назначении пациентам, получающим гемодиализ, в 1,5 раза чаще приводил к большим кровотечениям по сравнению с варфарином (ОР 1,48, 95% ДИ 1,21 – 1,81, $p=0,0001$), а риск смерти от геморрагических осложнений был практически в 2 раза выше (ОР 1,78, 95% ДИ 1,18 – 2,68, $p=0,006$) [34], что свидетельствует в пользу рекомендаций, ограничивающих его применение КК=30 мл/мин. Количество небольших кровотечений также было большим на дабигатране (ОР 1,17, 95% ДИ 1,00 – 1,38, $p=0,05$).

Дабигатран - единственный из ПОАК подвергается диализу (за 4-х часовой сеанс удаляется от 50 до 60% препарата), что может быть использовано при возникновении серьезных и жизнеугрожающих кровотечений [89].

Ривароксабан. При снижении фильтрационной способности почек (КК<50 мл/мин) ривароксабан, в отличие от дабигатрана, требует обязательной коррекции дозы: 15 мг/сут однократно вместо 20 мг/сут [121] .

При углубленном анализе подгруппы пациентов с умеренно выраженной ХБП из ROCKET-AF [63] (КК 30 – 49 мл/мин) было установлено, что данные пациенты были старше (средний возраст 79 лет против 71 года), по сравнению с пациентами с КК ≥ 50 мл/мин, имели большее количество баллов по шкале CHADS₂ (3,68 против 3,42), большую распространенность ХСН, заболеваний периферических сосудов и инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. Частота инсультов и системных ТЭО в этой группе пациентов была выше, чем у пациентов с КК ≥ 50 мл/мин, независимо от получаемой терапии (2,32 на ривароксабане и 2,77 на варфарине, ОР 0,84, 95% ДИ 0,57 - 1,23). Большие и клинически значимые небольшие кровотечения чаще происходили у пациентов со сниженной функцией почек по сравнению с пациентами с сохраненной функцией. Однако, при приеме ривароксабана в дозе 15 мг/сут не было выявлено повышенного риска кровотечений по сравнению с варфарином (ОР 0,98, 95% ДИ 0,84 – 1,14), а

кровотечения из жизненно важных органов (ОР 0,55, 95% ДИ 0,30 – 1,00) и фатальные кровотечения (ОР 0,39, 95% ДИ 0,15 – 0,99) реже происходили на ривароксабане. Как и в основном исследовании ROCKET-AF, на ривароксабане чаще отмечались желудочно-кишечные кровотечения (4,1 против 2,6%, $p=0,02$). Геморрагический инсульт в группе пациентов с умеренно выраженным снижением СКФ реже происходил среди получавших ривароксабан (ОР 0,58, 95% ДИ 0,23 – 1,47).

В работе Christopher B. Fordyce и соавт. [61], также основанной на ROCKET-AF, авторы сравнили основные исходы на варфарине и ривароксабане у пациентов со стабильной и сниженной функцией почек. У пациентов со сниженной функцией почек по сравнению с нормальной достоверно была выше сердечно-сосудистая смертность (2,21 против 1,41 событий на 100 пациенто-лет, $p=0,026$), независимо от принимаемого препарата. Пациенты со сниженной функцией почек, получавшие ривароксабан, реже имели ТЭО (инсульт или системные ТЭ) в сравнении с принимающими варфарин (1,54 против 3,25 событий на 100 пациенто-лет), чего не наблюдалось в когорте пациентов со стабильной функцией почек, также получавших ривароксабан ($p=0,050$). При этом отличий по количеству больших и клинически значимых небольших кровотечений выявлено не было. Таким образом, было показано, что ривароксабан может быть достойной альтернативой варфарину при сниженной функции почек.

В 2017 году группа экспертов под руководством Lindner S. M. провели дополнительный анализ ROCKET-AF [102], разделив всех пациентов в зависимости от исходного КК на подгруппы: умеренного (КК 30 – 49 мл/мин, $n=2950$), легкого (КК 50 – 79 мл/мин, $n=6565$) снижения и нормальной функции почек (КК ≥ 80 мл/мин, $n=4706$). Частота первичной конечной точки эффективности (инсульт и ТЭО) возрастала параллельно снижению функции почек как в группе ривароксабана, так и группе варфарина; частота больших и клинически значимых кровотечений также увеличивалась по мере снижения КК в обеих группах.

В упоминавшейся ранее работе Чап и соавт. [34] показано, что назначение ривароксабана не по показаниям (off-label) пациентам с терминальной ХБП на гемодиализе чаще в сравнении с варфарином ассоциировалось с большими кровотечениями (ОР 1,38, 95% ДИ 1,03 – 1,83, $p=0,04$) и риском фатального кровотечения (ОР 1,71, 95% ДИ 0,93 – 3,12, $p=0,07$). Также на ривароксабана отмечалось больше клинически не значимых кровотечений (ОР 1,35, 95% ДИ 1,11 – 1,65, $p=0,001$).

Апиксабан. Апиксабан характеризуется хорошей биодоступностью и только на 27% элиминируется через почки, что обеспечивает его безопасность и эффективность у пациентов со сниженной фильтрационной способностью почек [79]. При выполнении двух из трех условий (креатинин плазмы $\geq 1,5$ мг/дл, возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг) рекомендовано снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки. Он представляется эффективным антикоагулянтом у пациентов с ФП, превосходящим варфарин по снижению риска инсульта и ТЭО, независимо от функции почек [47, 84]. При этом именно у пациентов со сниженной функцией почек (СКФ ≤ 50 мл/мин) отмечалось наибольшее снижение количества больших кровотечений на терапии апиксабаном по сравнению с варфарином [84, 97]. Этот факт может свидетельствовать о предпочтительном использовании апиксабана, а не варфарина в данной когорте пациентов [151].

Однако не следует забывать, что в исследовании ARISTOTLE доля пациентов с $КК \leq 30$ мл/мин составляла только 1,5%, а пациенты с $КК < 25$ мл/мин в него не включались [72]. Поэтому судить о возможностях апиксабана в когорте пациентов с тяжелой ХБП невозможно. Тем не менее, FDA одобрила использование апиксабана 5 мг 2 раза в день (с возможным изменением дозы) и ривароксабана в дозе 15 мг/сут при С5 и С5Д стадиях ХБП, основываясь на фармакокинетических и фармакодинамических данных [51, 53, 156]. В недавно проведенном исследовании Mavrakanas Т.А. и соавт. было показано, что назначение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в день пациентам на диализе приводило к избыточному

повышению концентрации препарата в плазме, в связи с чем было рекомендовано избегать такого назначения [113].

Ривароксабан, апиксабан и не зарегистрированный в РФ эдоксабан разрешены в Европе к использованию при тяжелой ХБП (С4, КК 15 – 29 мл/мин) в сниженных дозах (15 мг 1 раз в день, 2,5 мг 2 раза в день, 30 мг 1 раз в день, соответственно) [150].

Вопрос антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП, особенно продвинутых стадий, является очень сложным, заставляющим врача балансировать между пользой от лечения и возможными рисками проведения такой терапии. Зачастую окончательное решение о необходимости и виде АКТ должно приниматься консилиумом врачей.

В настоящее время проводятся проспективное рандомизированное клиническое исследование апиксабана против варфарина у пациентов с терминальной ХБП на гемодиализе RENAL-AF (RENal Hemodialysis Patients ALlocated Apixaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation, NCT02942407) и открытое рандомизированное контролируемое исследование AXADIA (A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban Versus Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) on Chronic Hemodialysis Treatment, NCT02933697), сравнивающее апиксабан и фенпрокумон при терминальной ХБП.

Влияние АКТ у пациентов с ФП на функцию почек

В ретроспективном анализе данных исследования RE-LY Bohm M. и соавт. продемонстрировали снижение СКФ на 2-3 мл/мин/год в течение наблюдения в группах как варфарина, так и дабигатрана, что в 2-3 раза превышает темпы возрастного снижения почечной функции (1 мл/мин/год). Однако в группе пациентов, получавших варфарин, среднее снижение фильтрационной способности почек было более значимым (-3.68 ± 0.24 мл/мин) по сравнению с пациентами, получавшими любую из доз дабигатрана (-2.57 ± 0.24 мл/мин против

варфарина, $p = 0,0009$ для дабигатрана 110 мг и -2.46 ± 0.23 мл/мин против варфарина $p = 0,0002$ для дабигатрана 150 мг). Пациенты с низким процентом времени пребывания МНО в ТД ($<65\%$) демонстрировали самое быстрое снижение СКФ. В результате, было высказано предположение о том, что прием ПОАК может замедлять ухудшение функции почек при проведении долгосрочной АКТ [23]. Особенно интересно это предположение звучит на фоне сообщений о возможности резкого ухудшения почечной функции и развития нефропатии при терапии варфарином [29].

С другой стороны, аналогично варфарин-ассоциированной нефропатии ученые признают существование подобного механизма повреждения почек и при терапии ПОАК, как в экспериментах у животных, так и в клинической практике у людей [37, 36, 138]. Это в очередной раз свидетельствует в пользу необходимости тщательного и регулярного наблюдения за всеми пациентами, получающими АКТ.

В крупной работе Chan и соавт., выполненной среди азиатов, использование дабигатрана при ФП ассоциировалось с меньшим риском развития острого повреждения почек (ОПП), чем при приеме варфарина по тем же показаниям [37]. В дальнейшем эта же группа ученых показала, что все три ПОАК (апиксабан, дабигатран и ривароксабан) характеризуются меньшим риском развития ОПП по сравнению с варфарином как при наличии, так и при отсутствии ХБП исходно [36].

В работе Fanola C.L. и соавт. [59] в когорте пациентов, получавших варфарин в связи с ФП или венозными тромбозами (ВТЭ), наличие исходной умеренно выраженной ХБП (КК 30 – 59 мл/мин) (ОР 14,5, 95% ДИ 6,7 – 31,3, $p < 0,001$) и ишемической болезни сердца (ОР 2,2, 95% ДИ 1,3 – 3,8, $p = 0,004$) были сильнейшими предикторами краткосрочного риска развития тяжелого повреждения почек.

Таким образом, достаточно противоречивые литературные данные по влиянию антикоагулянтов на функциональное состояние почек обусловили важность проведения проспективного когортного исследования у пациентов с ФП и различным состоянием почечной функции, чтобы оценить динамику последней

на фоне приема различных антикоагулянтов. Кроме того, прямых сравнительных исследований по оценке эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии в данной группе больных с прямым сравнением представителей класса прямых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) между собой прежде не проводилось, что также вошло в цель и задачи нашей диссертационной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Диссертационная работа представляет собой открытое, проспективное, нерандомизированное, наблюдательное неинтервенционное когортное исследование в параллельных группах, которое проводилось в два этапа:

- 1) отбор пациентов;
- 2) наблюдение в динамике и анализ полученных данных.

В исследование были включены пациенты с ФПНЭ, получающие антикоагулянтную терапию варфарином или одним из доступных ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) в полной или сниженной дозе, с сопутствующей ХБП стадии С1–С4 (группа сравнения – без ХБП) на момент включения. Всем пациентам антикоагулянтная терапия (АКТ) была назначена ранее амбулаторно (в лечебно-диагностическом отделении УКБ № 1) или в стационаре (Клиника факультетской терапии имени В.Н. Виноградова УКБ №1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета)).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном наблюдении. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике (протокол № 11-15 заседания от 16.12.2015).

2.2 Критерии включения и исключения из исследования

В исследование последовательно включались пациенты старше 18 лет с подтвержденной фибрилляцией предсердий по данным 12-канальной ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. С помощью ЭхоКГ исключалось наличие умеренного/тяжелого митрального стеноза и протезированных клапанов. По СКФ с использованием формулы СКД-EPI, а также с учетом УЗИ почек, изменений мочевого осадка и уровня альбуминурии/протеинурии, анамнеза заболеваний почек пациенты разделялись на группы без ХБП и с ХБП различных стадий (С1-С4).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет.
2. Фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, подтвержденная при регистрации 12-канальной ЭКГ или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 балла для мужчин и ≥ 2 баллов для женщин.
3. Прием антикоагулянтной терапии (варфарин или ПОАК в полной или сниженной дозе) на момент включения.
4. КК (по формуле Кокрофта-Голта) на момент включения в исследование ≥ 15 мл/мин.
5. Наличие письменного информированного добровольного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Беременность, период лактации.
3. Пациенты с фибрилляцией предсердий клапанной этиологии (с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени).
4. Обратимые причины фибрилляции предсердий (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем).
5. Клинически значимое активное кровотечение на момент включения.
6. Состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий:
 - прием антиагрегантных препаратов на момент включения в исследование;
 - массивное кровотечение любой локализации, травмы головного или спинного мозга, или оперативное вмешательство высокого риска в течение последних 3-х месяцев;

- пациенты, перенесшие геморрагический/ишемический с геморрагической трансформацией инсульт в течение последних 12-ти месяцев;
- ВЧК в анамнезе;
- пациенты с обострением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (по данным ЭГДС);
- пациенты с анемией ($Hb < 100$ г/л) или тромбоцитопенией ($< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии;
- пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза).

7. Наличие сопутствующей патологии:

- пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, СКВ и др.) (по данным анамнеза);
- пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз;
- пациенты с онкологическими заболеваниями (анамнестические данные);
- пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью) или почечной недостаточностью ($КК < 15$ мл/мин, $КК < 30$ мл/мин для дабигатрана);
- ТГВ/ТЭЛА (в течение предшествующих 6 месяцев);
- пациенты с тяжелыми психическими расстройствами.

8. Длительный прием препаратов, обладающих доказанным нефротоксическим действием (НПВС, антибиотики, цитостатики и др.).

9. Отказ от подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

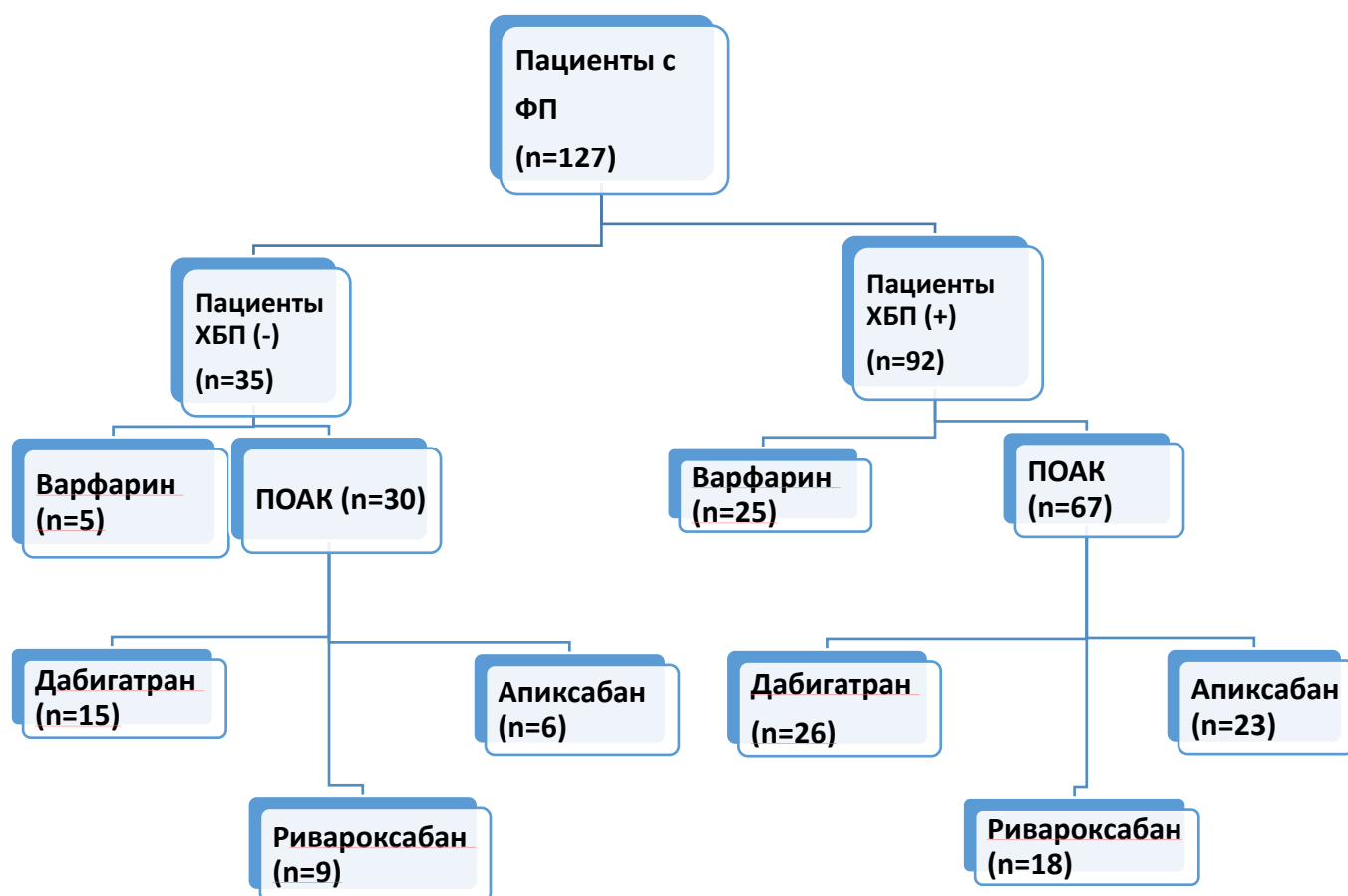
10. Пациенты, которые по какой-либо причине не смогут завершить участие в исследовании (низкая приверженность лечению, ожидаемая продолжительность жизни менее 2-х лет и др.).

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
2. Беременность.
3. Несоблюдение протокола исследования.
4. Отмена антикоагулянтной терапии по любым причинам.

2.3 Дизайн исследования

Все пациенты были распределены в две основные группы в зависимости от наличия или отсутствия у них на момент включения ХБП. Первую группу (n=35; 27,6%) составили пациенты с нормальной функцией почек (ХБП-), вторую (n=92; 72,4%) – пациенты с ХБП (ХБП+). Пациенты обеих групп на момент включения уже получали АКТ (варфарин или один из ПОАК). В группе без ХБП 14,3% пациентов принимали варфарин и 85,7% пациентов принимали ПОАК, в группе с ХБП 27,2% пациентов принимали варфарин и 72,8% - ПОАК. Группа ПОАК, в свою очередь, подразделялась на отдельные подгруппы в зависимости от принимаемого препарата (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) (рис. 1).



Примечание. ХБП (-) – пациенты без хронической болезни почек, ХБП (+) – пациенты с хронической болезнью почек.

Рисунок 1. Распределение пациентов по группам

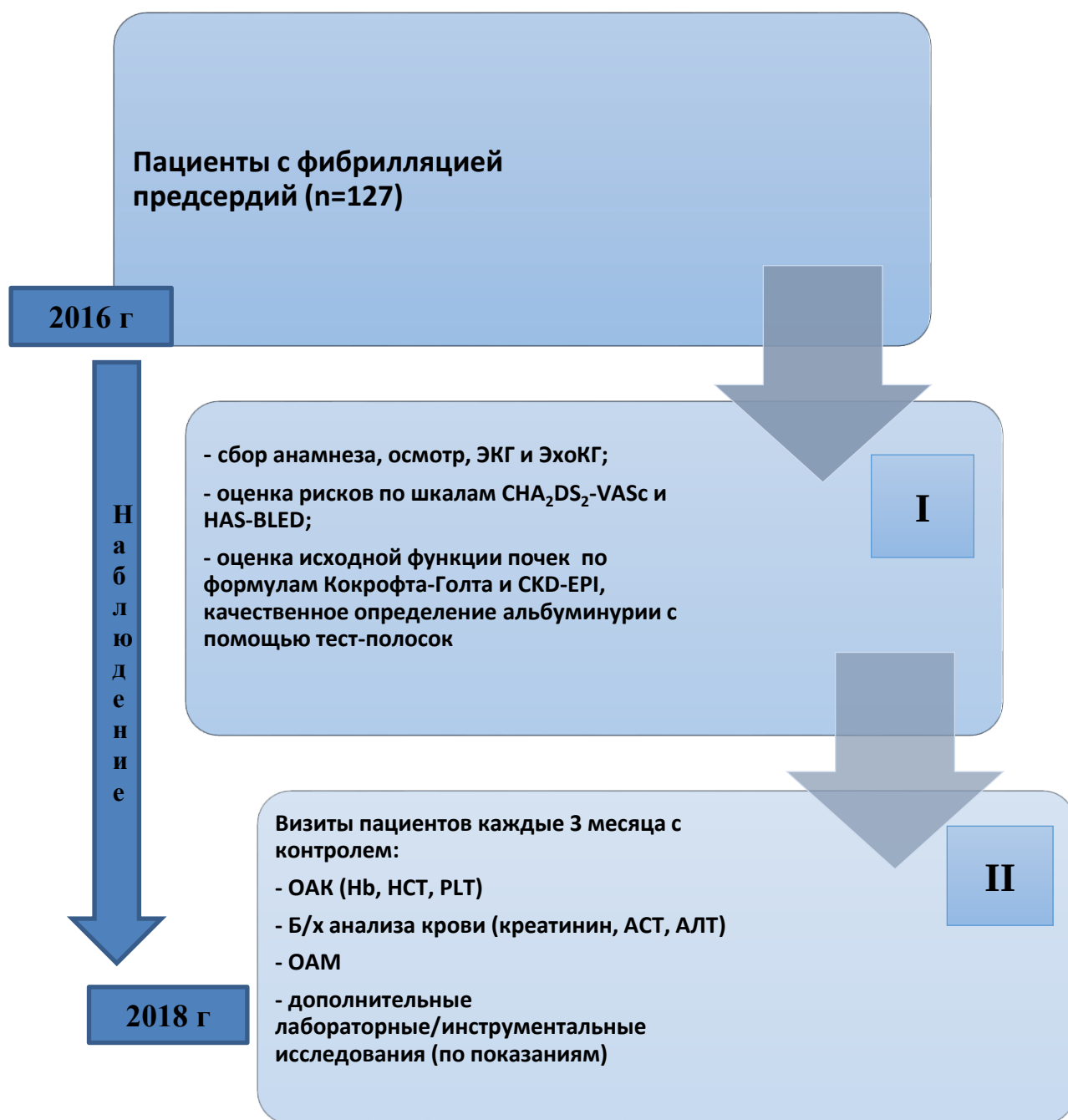
При включении в исследование мы проводили подробный сбор анамнеза и осмотр, оценку риска инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc, риска кровотечений по шкале HAS-BLED, функции почек по нескольким формулам (КК по Кокрофту-Голту, СКФ по СКД-EPI), а также по наличию/отсутствию протеинурии (тест-полоски «Урибел», Биосенсоран). Оценивали наличие сопутствующей патологии: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни (перенесенных инсультов и/или транзиторных ишемических атак (ТИА)), хронической сердечной недостаточности (ХСН) с ФВ≤40%. При наличии показаний назначали и проводили дополнительные лабораторные (анализы крови на содержание железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, определение ТТГ, Т₄ свободного, фибриногена и др.) или инструментальные методы обследования

(суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, чреспищеводная ЭхоКГ, ЭГДС), не являвшиеся обязательными для всех участников.

Повторные визиты осуществлялись каждые 3 месяца, при необходимости (очередной пароксизм ФП или другие причины ухудшения самочувствия) – чаще. На них проводился контроль эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, оценка функции почек в динамике, перерасчет рисков ТЭО и кровотечений, модификация факторов риска. Пациентам, получающим варфарин, МНО определялось 1 раз в 2 недели. Для измерения МНО использовались приборы CoaguChek XS и CoaguChek XS Plus (Roche).

Параллельно проводился анализ динамики фильтрационной функции почек на фоне АКТ в зависимости от исходного наличия/отсутствия ХБП у пациентов и от принимаемого антикоагулянта (варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан), а также по группам варфарин vs ПОАК. Оценивалась связь геморрагических событий с функцией почек.

Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ОАК – общий анализ крови, ОАМ – общий анализ мочи, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, Hb – гемоглобин, HCT – гематокрит, PLT – тромбоциты.

Рисунок 2. Дизайн исследования

Всем пациентам исходно проводилась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях, а также ЭхоКГ для исключения патологии клапанов. При заболеваниях верхних отделов ЖКТ (желудка/двенадцатиперстной кишки) в анамнезе или характерных жалобах выполнялась ЭГДС.

В ходе проведенного исследования пациенты наблюдались в среднем 10 месяцев(медиана наблюдения составила 288 дней).

Стратификация риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений проводилась с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (табл. 3). Согласно рекомендациям по ФП Европейского общества кардиологов (2016 г.), наличие 1 и более баллов у мужчин и 2 и более баллов у женщин является показанием к назначению антикоагулянтной терапии для профилактики ишемического инсульта и ТЭО [94].

Таблица 3

Оценка риска развития инсульта и системных ТЭО у больных с ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc [94]

Фактор риска	Код	Баллы
Застойная сердечная недостаточность – клиника СН или объективное снижение ФВ ЛЖ (Congestive Heart Failure)	C	+1
Артериальная гипертензия – как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов (H ypertension)	H	+1
Возраст 75 лет или старше (A ge)	A	+2
Сахарный диабет – гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или терапия пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином (D iabetes Mellitus)	D	+1
Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе (S troke/TIA/Thromboembolism)	S	+2
Сосудистое заболевание – перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте (V ascular Disease)	V	+1
Возраст 65-74 года (A ge)	A	+1
Женский пол (S ex category)	S	+1

Примечание. АД – артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Оценка риска кровотечений проводилась по шкале HAS-BLED (табл. 4), которая на момент начала исследования считалась эталонной, несмотря на ее необязательное использование в соответствии с рекомендациями по ФП 2016 года [94]. Данная шкала достаточно широко используется в различных исследованиях у пациентов с ФП, получающих ПОАК [130]. Она позволяет проводить простую диагностику риска кровотечений, а также выявлять модифицируемые факторы риска геморрагических событий.

Таблица 4

Шкала HAS-BLED [32]

Факторы риска	Код	Баллы
Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)*	H	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация или уровень сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или уровень билирубина плазмы > 2 ВГН в сочетании с повышенными АсТ/АлТ/ЩФ > 3 ВГН) (по 1 баллу)	A	1 или 2
Инсульт в анамнезе	S	1
Кровотечение/предрасположенность к кровотечениям в анамнезе (в т.ч. анемия)	B	1
Лабильное МНО (<60% времени в ТД)*	L	1
Возраст > 65 лет	E	1
Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (НПВС, антиагреганты), или алкоголя (по 1 баллу)*	D	1 или 2

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ВГН – верхняя граница нормы, ТД – терапевтический диапазон, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. * отмечены модифицируемые факторы риска кровотечений [94].

Сумма баллов ≥ 3 по данной шкале указывает на высокий риск развития кровотечений.

2.4 Оценка фильтрационной функции почек

Клиренс креатинина (КК) рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Формула для определения клиренса креатинина (мл/мин, по формуле Кокрофта-Голта) [22]

Для мужчин:

$$\text{КК(мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 1,23}{\text{Креатинин плазмы (мкмоль/л)}} \text{ ИЛИ } \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг}}{72 \times \text{Креатинин плазмы (мг/100 мл)}}$$

Для женщин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 1,04}{\text{Креатинин плазмы (мкмоль/л)}} \text{ ИЛИ } \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{Вес, кг} \times 0,85}{72 \times \text{Креатинин плазмы (мг/100 мл)}}$$

Формула СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) для определения скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) [90]

СКD-EPI для белых женщин с уровнем креатинина $\leq 0,7$ мг/дл (≤ 62 мкмоль/л):

$$p\text{СКФ} = 144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

СКD-EPI для белых женщин с уровнем креатинина $> 0,7$ мг/дл (> 62 мкмоль/л):

$$p\text{СКФ} = 144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

СКD-EPI для белых мужчин с уровнем креатинина $\leq 0,9$ мг/дл (≤ 80 мкмоль/л):

$$p\text{СКФ} = 141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

СКD-EPI для белых мужчин с уровнем креатинина $> 0,9$ мг/дл (> 80 мкмоль/л):

$$p\text{СКФ} = 141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

C1 и C2 ХБП диагностировались при наличии $\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м² (по формуле СКD-EPI) в сочетании с одним или более маркером повреждения почек:

- альбуминурия (выявлялась качественно (полуколичественно), с использованием тест-полосок «Урибел») или количественно – отношение Ал/Кр в моче ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль);
- наличие протеинурии, изменения осадка мочи (в общем анализе мочи);
- структурные и/или морфологические изменения почек (при УЗИ почек);
- нефрэктомия/трансплантация почки в анамнезе.

C3 и C4 стадии ХБП диагностировались при сохранении pСКФ 15-60 мл/мин/1,73 м² в течение 3-х месяцев даже в отсутствие других маркеров повреждения почек.

В связи с тем, что время наблюдения у всех пациентов различалось, уровни креатинина, КК и СКФ в группах в динамике рассчитывались в виде изменения значений в среднем за месяц.

Для характеристики кровотечений использовались критерии Международного общества по тромбозам и гемостазу ISTH [134, 153]. Согласно данным критериям, небольшим клинически значимым кровотечением следует считать клинически явное кровотечение, не соответствующее критериям большого кровотечения, но приведшее к необходимости госпитализации пациента, оказания квалифицированной медицинской помощи или изменения антитромботической терапии.

2.5 Статистическая обработка данных

Набор базы данных осуществлялся с помощью программы MS Access 2013. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel и программы R (версия 3.4.2) с использованием стандартных методов вариационной статистики.

Данные в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – среднеквадратичное отклонение, в некоторых

случаях указана медиана [25-й; 75-й перцентили] или % от общего числа пациентов.

Для определения нормальности распределения применялся тест Шапиро-Уилкса. Оценка достоверности различий между группами по параметрическим показателям проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Определение достоверности различий по непараметрическим критериям – с помощью точного теста χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Для оценки динамики на фоне лечения и сравнения групп использовался парный непараметрический тест Вилкоксона, критерий Краскела-Уоллеса.

Статистически достоверными принято считать значения при вероятности ошибки $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клинические характеристики всех включенных в исследование пациентов

Всего в исследование было включено 127 пациентов. Из них 54 (42,5%) были мужского пола, а 73 (57,5%) – женского пола. Средний возраст участников составил $72,2 \pm 8,5$ лет (минимальный возраст 44 года, максимальный – 94 года). ИМТ в среднем оказался $29,17 \pm 5,01$ кг/м².

Полная клинико-эпидемиологическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5

Клинико-эпидемиологическая характеристика всех пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Все пациенты (n=127)	ХБП (-) (n=35)	ХБП (+) (n=92)
Мужчины	54 (42,5%)	18 (51,4%)	36 (39,1%)
Женщины	73 (57,5%)	17 (48,6%)	56 (60,9%)
Средний возраст, годы	$72,2 \pm 8,50$	$68,0 \pm 8,89$	$73,8 \pm 7,82$
Средний ИМТ, кг/м ²	$29,2 \pm 5,01$	$28,3 \pm 4,14$	$29,5 \pm 5,28$
HAS-BLED средний, балл	$1,4 \pm 0,85$	$1,1 \pm 0,83$	$1,6 \pm 0,83$
CHA ₂ DS ₂ -VASc средний, балл	$4,0 \pm 1,55$	$3,1 \pm 1,48$	$4,3 \pm 1,47$
СКФ (СКД-EPI) сред., мл/мин/1,73 м ²	$61,1 \pm 18,59$	$79,3 \pm 10,59$	$54,1 \pm 16,13$
КК (по Кокрофту-Голту) сред., мл/мин	$70,0 \pm 26,32$	$89,4 \pm 23,55$	$62,7 \pm 23,53$
Сопутствующая патология			
ОНМК/ТИА в анамнезе	24 (18,9%)	5 (14,3%)	19 (20,7%)
ИМ в анамнезе	22 (17,3%)	5 (14,3%)	17 (18,5%)
Сахарный диабет	32 (25,2%)	5 (14,3%)	27 (29,3%)
Артериальная гипертензия	122 (96,1%)	32 (91,4%)	90 (97,8%)
ХСН (ФВ ≤ 40%)	12 (9,4%)	3 (8,6%)	9 (9,8%)
Фибрилляция предсердий			
Пароксизмальная	83 (65,3%)	26 (74,3%)	57 (62,0%)

Продолжение таблицы 5

Характеристика пациентов	Все пациенты (n=127)	ХБП (-) (n=35)	ХБП (+) (n=92)
Фибрилляция предсердий			
Персистирующая и длительно персистирующая	4 (3,2%)	0 (0,0%)	4 (4,3%)
Постоянная	40 (31,5%)	9 (25,7%)	31 (33,7%)
Антикоагулянты			
Дабигатран (110 мг+150 мг)	41 (32,3%)	15 (42,9%)	26 (28,2%)
Ривароксабан (15 мг+20 мг)	27 (21,3%)	9 (25,7%)	18 (19,6%)
Апиксабан (2,5 +5 мг)	29 (22,8%)	6 (17,1%)	23 (25,0%)
Варфарин	30 (23,6%)	5 (14,3%)	25 (27,2%)
Хроническая болезнь почек			
C1 (СКФ>90 мл/мин/1,73м2)	5 (3,9%)		5 (5,4%)
C2 (СКФ 60-89 мл/мин/1,73м2)	28 (22%)		28 (30,4%)
C3a (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м2)	31 (24,4%)		31 (33,7%)
C3b (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м2)	26 (20,5%)		26 (28,3%)
C4 (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м2)	2 (1,6%)		2 (2,2%)
Сопутствующая терапия			
Бета-блокаторы	86 (67,7%)	19 (54,3%)	67 (72,8%)
иАПФ/БРА	95 (74,8%)	21 (60,0%)	74 (80,4%)
Блокаторы кальциевых каналов	35 (27,6%)	12 (34,3%)	23 (25%)
Диуретики	63 (49,6%)	17 (48,6%)	46 (50%)
АМКР	36 (28,3%)	9 (25,7%)	27 (29,3%)
Дигоксин	14 (11,0%)	3 (8,6%)	11 (12%)
Антиаритмики (кроме амиодарона)	50 (39,4%)	18 (51,4%)	32 (34,8%)
Амиодарон	19 (15,0%)	3 (8,6%)	16 (17,4%)
Статины	79 (62,2%)	22 (62,9%)	57 (62%)
Ингибиторы протонной помпы	52 (40,9%)	13 (37,1%)	39 (42,4%)
Длительная терапия варфарином в анамнезе	50 (39,4%)	11 (31,4%)	39 (42,4%)
L-Тироксин	22 (17,3%)	5 (14,3%)	17 (18,5%)

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КК – клиренс креатинина; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН –

хроническая сердечная недостаточность; С1 – С5 – стадии ХБП; иАПФ – ингибиторы АПФ; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

По шкале CHA₂DS₂-VASc результаты были представлены в баллах от 0 до 9. Среднее значение по шкале CHA₂DS₂-VASc составило $4,0 \pm 1,55$ балла, что соответствует высокому риску ишемического инсульта/ТИА и ТЭО (около 4% случаев в год) (рис. 3).

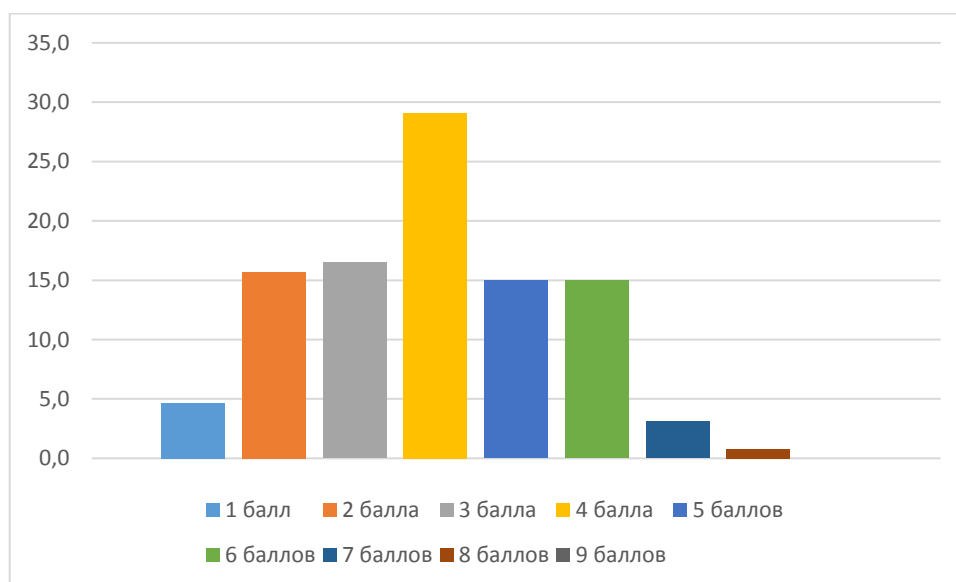


Рисунок 3. Распределение всех пациентов с ФП (ХБП+ и ХБП-) в соответствии с баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc в %

У всех пациентов (ХБП+ и ХБП-) средний балл по шкале HAS-BLED составил $1,4 \pm 0,85$, таким образом, средний риск кровотечения у обследуемых больных был умеренным. Распределение пациентов в зависимости от количества баллов по шкале HAS-BLED представлено на рисунке 4.

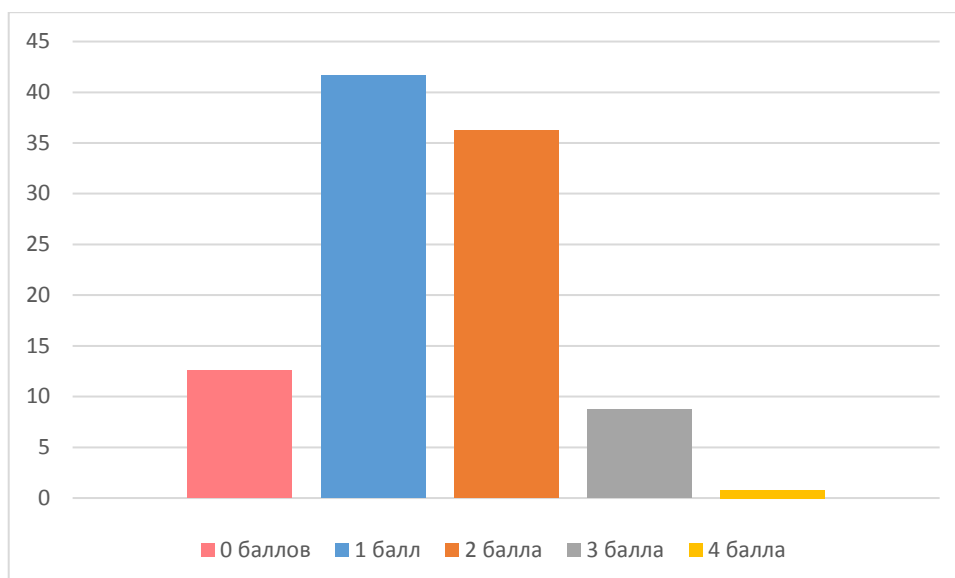


Рисунок 4. Распределение пациентов с ФП (ХБП+ и ХБП-) в соответствии баллами по шкале HAS-BLED в %

Чаще всего пациенты имели пароксизмальную (65,3%) и постоянную (31,5%) формы фибрилляции предсердий; персистирующая и длительно персистирующая формы регистрировались очень редко.

Среди сопутствующей патологии лидировала артериальная гипертензия, которая была в анамнезе у 122 из 127 человек (96,1%), на 2-м месте следовал сахарный диабет – у 32 человек (25,2%) (табл. 5).

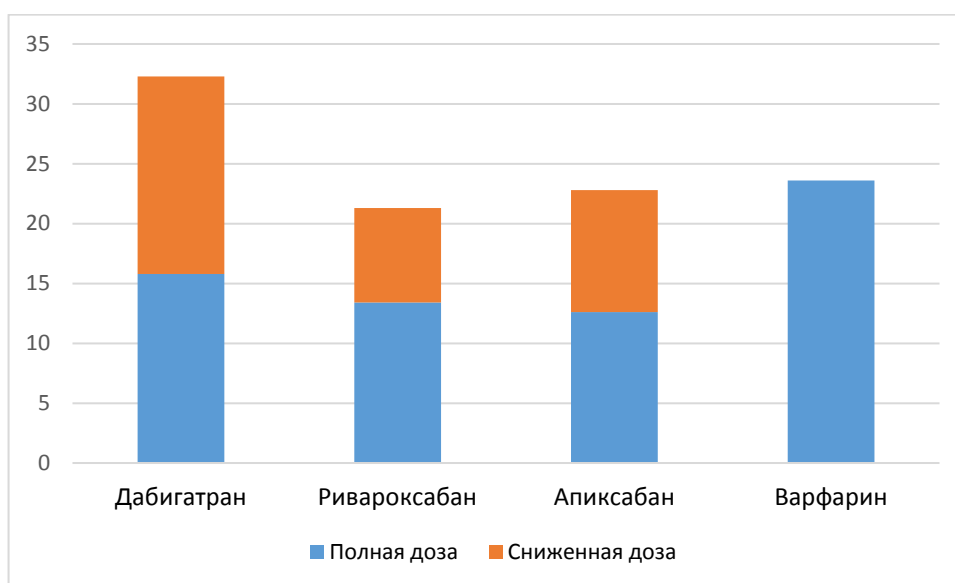
Сопутствующая терапия также представлена в таблице 5. Препараты с нефропротективным действием довольно часто назначались у пациентов с ФП: более 70% всех пациентов принимали иАПФ или БРА, более 60% - статины.

Распределение всех пациентов в зависимости от принимаемого антикоагулянта и его дозы отображены в таблице 6 и на рисунке 5. Всего 44 человека (34,6%) получали сниженные дозы ПОАК (апиксабан 2,5 мг 2 раза, ривароксабан 15 мг однократно и дабигатран 110 мг 2 раза).

Распределение всех пациентов по препаратам и дозам

Принимаемый препарат	Количество человек
Апиксабан 5х2	16 (12,6%)
Апиксабан 2,5х2	13 (10,2%)
Ривароксабан 20х1	17 (13,4%)
Ривароксабан 15х1	10 (7,9%)
Дабигатран 150х2	20 (15,8%)
Дабигатран 110х2	21 (16,5%)
Варфарин	30 (23,6%)

Наиболее часто назначаемым антикоагулянтом был дабигатран (принимали 32,3% пациентов), далее следовали варфарин – 23,6%, апиксабан (22,8%) и ривароксабан (21,3%) (рис. 5).

**Рисунок 5. Распределение всех пациентов по препаратам и дозам (в %)**

В целом, только 23,6% пациентов получали в качестве АКТ варфарин, а 76,4% - ПОАК.

3.2 Сравнительный анализ пациентов с ФП в зависимости от наличия ХБП

3.2.1 Клинические характеристики пациентов

Клинико-эпидемиологические характеристики включенных в исследование пациентов групп без ХБП (ХБП-) и с ХБП (ХБП+) представлены в таблице 7.

Таблица 7

Клинические характеристики пациентов групп ХБП (+) и ХБП (-)

Характеристики пациентов	ХБП (+) (n=92)	ХБП (-) (n=35)	Достоверность, p
Мужчины	36 (39,1%)	18 (51,4%)	0,21
Женщины	56 (60,9%)	17 (48,6%)	0,21
Средний возраст, годы	73,8±7,82	68,0±8,89	<0,001
Средний ИМТ, кг/м ²	29,5±5,28	28,3±4,14	0,26
ОНМК/ТИА в анамнезе	19 (20,7%)	5 (14,3%)	0,57
ИМ в анамнезе	17 (18,5%)	5 (14,3%)	0,77
Сахарный диабет	27 (29,3%)	5 (14,3%)	0,13
Артериальная гипертензия	90 (97,8%)	32 (91,4%)	0,13
ХСН (ФВ≤40%)	9 (9,8%)	3 (8,6%)	1,00

Примечание. при $p > 0,05$ различия не достоверны.

ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса.

В группе ХБП (-) (n=35) по полу пациенты распределились равномерно: 18 мужчин (51,4%) и 17 женщин (48,6%). В группе ХБП (+) (n=92) преобладали женщины: 56 женщин (60,9%) и 36 мужчин (39,1%). По среднему возрасту пациенты в группе ХБП (+) оказались достоверно старше пациентов из группы ХБП (-) ($p < 0,001$).

По среднему ИМТ не было выявлено достоверных различий между группами пациентов: в группах ХБП (-) и ХБП (+) ИМТ составил 28,3±4,14 и 29,5±5,28, соответственно ($p = 0,26$).

По частоте сопутствующей патологии в обеих группах лидировала АГ: в группе ХБП (-) она была выявлена у 32 человек из 35 (91,4%), в группе ХБП (+) – у 90 из 92 человек (97,8%). Далее по распространенности в группе ХБП-встречались СД, ИБС и цереброваскулярная болезнь – по 14,3%. В группе ХБП (+) после АГ самой частой патологией оказался СД, выявляемый у каждого 3-го пациента (29,3%). Несколько реже отмечались цереброваскулярная болезнь и ИБС (20,7% и 18,5%, соответственно).

При сопоставлении групп ХБП (+) и ХБП (-) по факторам риска развития тромбоэмболических осложнений, входящих в шкалу CHA₂DS₂-VASc (рис. 6), следует отметить, что в группе ХБП(+) было достоверно больше пациентов старше 65 лет ($p=0,003$) и старше 75 лет ($p=0,01$). По распространенности сопутствующей патологии пациенты из данных групп были сопоставимы.

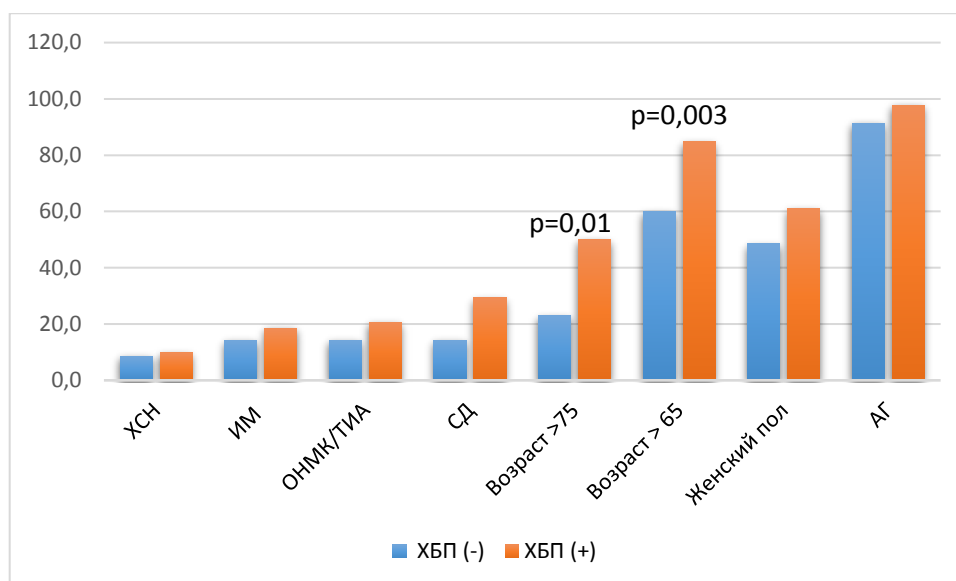


Рисунок 6. Факторы риска инсульта/ТИА и ТЭО у пациентов в группах ХБП (+) и ХБП (-)

По формам ФП пациенты обеих групп также были сопоставимы (табл. 8).

Распределение пациентов из групп ХБП (+) и ХБП (-) в зависимости от формы ФП

Формы фибрилляции предсердий	ХБП (+) (n=92)	ХБП (-) (n=35)	p
Пароксизмальная	57 (62,0%)	26 (74,3%)	0,19
Персистирующая и длительно персистирующая	4 (4,3%)	0 (0,0%)	0,57
Постоянная	31 (33,7%)	9 (25,7%)	0,39

В зависимости от принимаемого антикоагулянта пациенты в группе ХБП (+) распределились следующим образом (рис. 7):

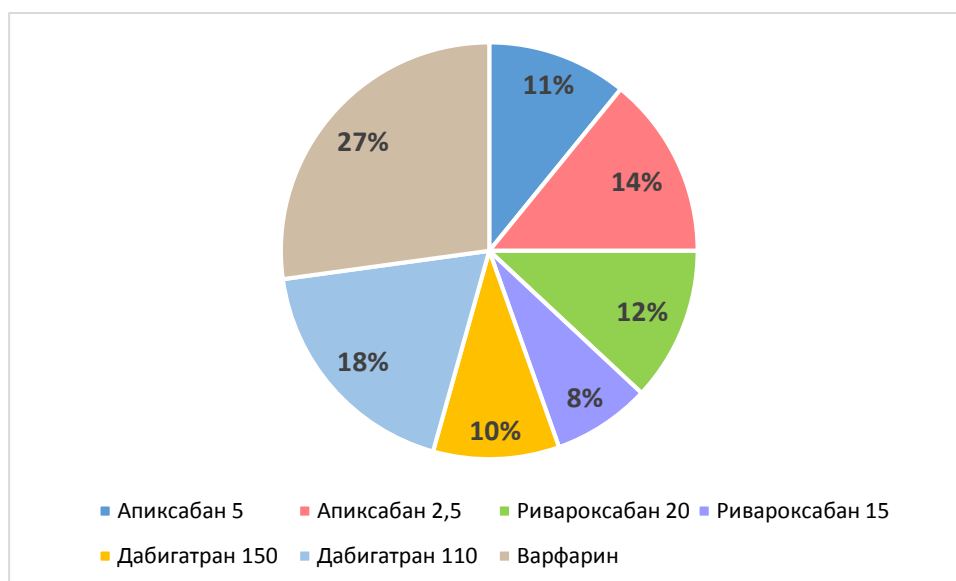


Рисунок 7. Распределение пациентов с ФП в группе ХБП (+) по препаратам и дозам

Из диаграммы видно, что в нашем исследовании с учетом полных/сниженных доз препаратов пациенты в группе ХБП (+) чаще всего принимали варфарин (27%), затем дабигатран в сниженной дозе (110 мг 2 раза в сутки) – 18%, затем аликсабан в сниженной дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) – 14%. Однако при оценке частоты приема антикоагулянтов в целом как в группе ХБП (+), так и в группе ХБП (-) чаще назначался дабигатран, который при наличии ХБП давался преимущественно в

сниженной дозе (110 мг 2 раза в день) – 18%, а в группе ХБП (-) – в полной дозе (150 мг 2 раза в сутки) – 31%. Обращает на себя внимание, что в группе ХБП (-) апиксабан в сниженной дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) не назначался, а варфарин принимали лишь 14% пациентов (рис. 8).



Рисунок 8. Распределение пациентов с ФП в группе ХБП (-) по препаратам и дозам

По сопутствующей терапии достоверные различия были получены в отношении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ и БРА), а также β -адреноблокаторов, которые достоверно чаще назначались пациентам с ХБП. По остальным группам препаратов, которые могут оказывать влияние на функцию почек (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы протонной помпы, диуретики, АМКР и статины) – группы достоверно не различались (табл. 9).

Сравнительная оценка сопутствующей терапии у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-)

Сопутствующая терапия	ХБП (+) (n=92)	ХБП (-) (n=35)	р
иАПФ/БРА	74 (80,4%)	21 (60,0%)	0,02
Блокаторы кальциевых каналов	23 (25,0%)	12 (34,3%)	0,30
Диуретики	46 (50,0%)	17 (48,6%)	0,89
Бета-блокаторы	67 (72,8%)	19 (54,3%)	0,046
АМКР	27 (29,3%)	9 (25,7%)	0,85
Дигоксин	11 (12,0%)	3 (8,6%)	0,76
Антиаритмики, кроме амиодарона	32 (34,8%)	18 (51,4%)	0,09
Амиодарон	16 (17,4%)	3 (8,6%)	0,27
Статины	57 (62,0%)	22 (62,9%)	0,93
Ингибиторы протонной помпы	39 (42,4%)	13 (37,1%)	0,59
Длительная терапия варфарином в анамнезе	39 (42,4%)	11 (31,4%)	0,26
L-Тироксин	17 (18,5%)	5 (14,3%)	0,77

3.2.2 Стратификация пациентов в зависимости от риска инсульта и риска кровотечений

В группе ХБП (-) средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3,1±1,48, что соответствует среднему риску инсульта/ТИА и ТЭО (3,2% в год). Однако большинство пациентов данной группы в абсолютных значениях чаще набирали 2 балла (рис. 9).

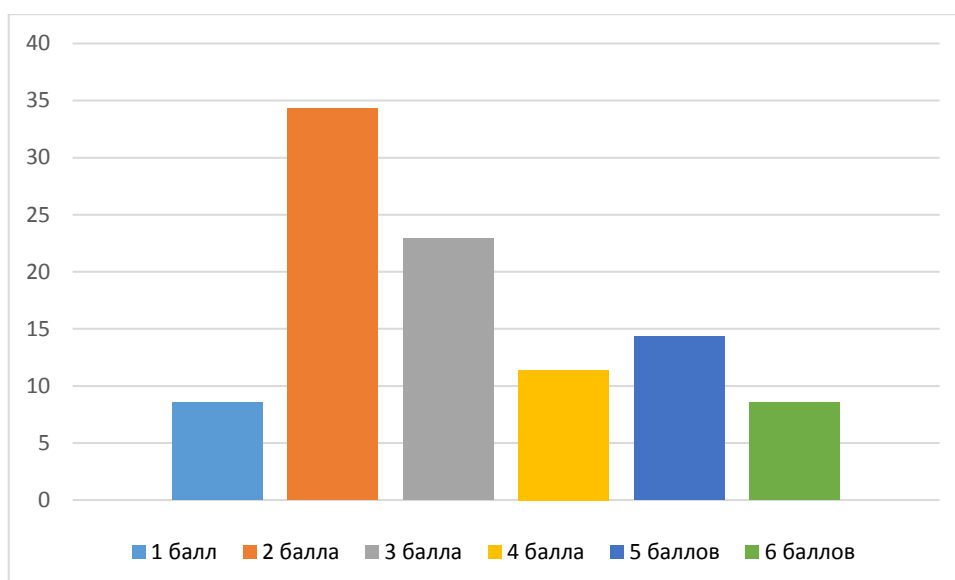


Рисунок 9. Распределение пациентов с ФП в группе ХБП (-) в соответствии с баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (в %)

В группе пациентов ХБП (+) средний балл по CHA₂DS₂-VASc составил $4,3 \pm 1,47$ балла, что соответствует высоким годовым рискам инсульта/ТИА и ТЭО – 4,0% в год (рис. 10). В данной группе пациенты чаще всего набирали 4 балла.

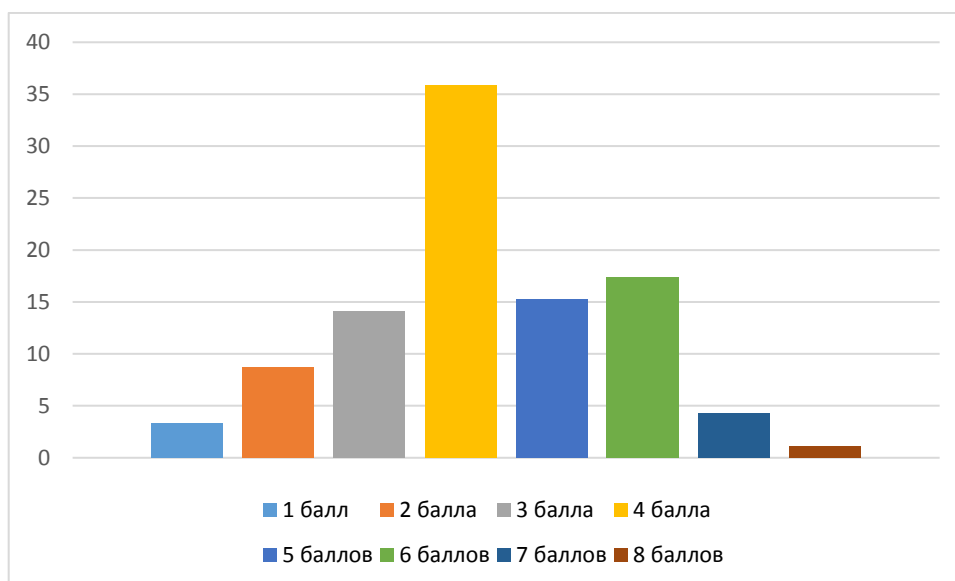


Рисунок 10. Распределение пациентов с ФП в группе ХБП (+) в соответствии с баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (в %)

При этом средний балл по CHA₂DS₂-VASc у пациентов в группе ХБП (+) оказался достоверно выше среднего балла у пациентов в группе ХБП (-) ($p < 0,001$, таблица 10). Средний балл по шкале HAS-BLED в группе ХБП (-) был достоверно ниже – $1,1 \pm 0,83$ по сравнению с группой ХБП (+) – $1,6 \pm 0,83$ ($p < 0,01$, табл. 10).

Таким образом, в нашем исследовании пациенты с ХБП имели больший риск как тромбозмболических, так и геморрагических событий.

Таблица 10

Сравнение групп по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED

Шкала риска	Группа ХБП (+) (n=92)	Группа ХБП (-) (n=35)	Достоверность, p
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,3±1,47	3,1±1,48	p<0,001
HAS-BLED	1,6±0,83	1,1±0,83	p<0,01

Распределение пациентов в зависимости от количества баллов по шкале HAS-BLED в двух группах представлено на рисунках 11 и 12.

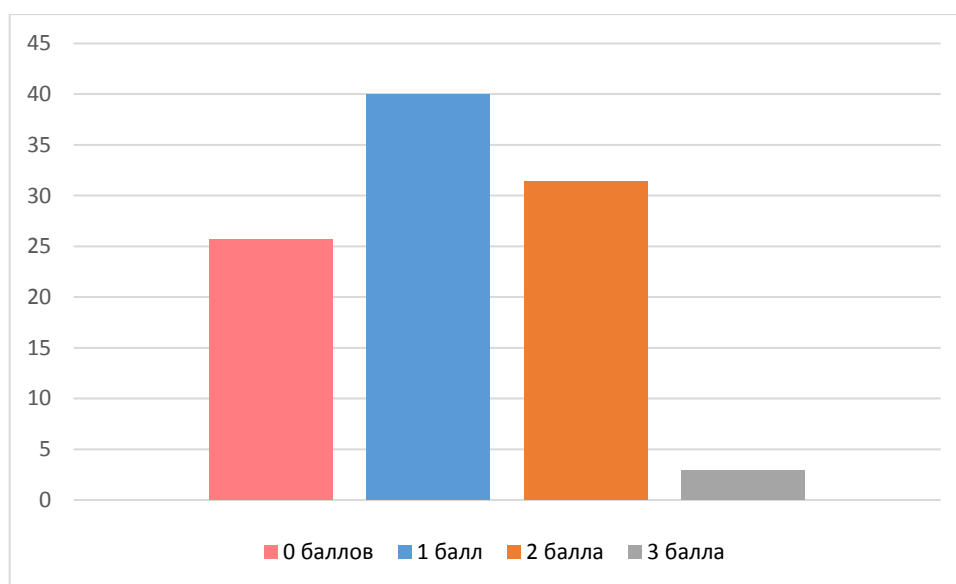


Рисунок 11. Распределение пациентов с ФП в группе ХБП (-) в зависимости от числа баллов по шкале HAS-BLED (в %)

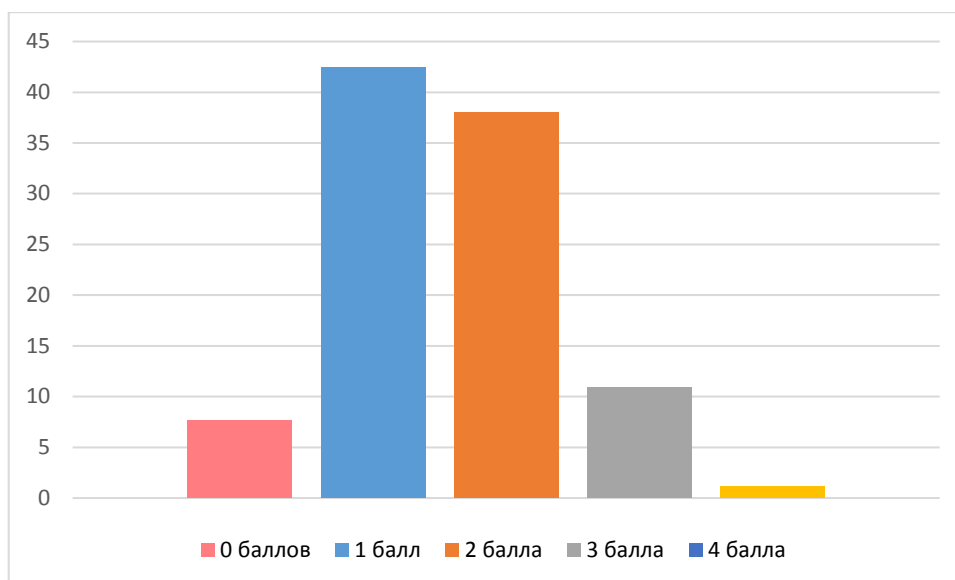


Рисунок 12. Распределение пациентов с ФП в группе ХБП (+) в зависимости от числа баллов по шкале HAS-BLED (в %)

Как видно на представленных рисунках, в обеих группах пациенты чаще всего набирали 1-2 балла по данной шкале.

3.2.3 Оценка фильтрационной функции почек

Исходно в группе ХБП (+) средний уровень креатинина плазмы составил $108,6 \pm 45,08$, а в группе ХБП (-) – $77,2 \pm 12,48$ мкмоль/л. Средний клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, оказался в группе ХБП (+) $62,7 \pm 23,53$ против $89,4 \pm 23,5$ мл/мин в группе ХБП (-); средняя СКФ, рассчитанная по формуле СКД-EPI, $54,1 \pm 16,13$ против $79,3 \pm 10,59$ мл/мин/1,73 м², соответственно (табл. 11).

Таблица 11

Исходные показатели фильтрационной функции почек у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-)

Показатель, единицы измерения	Группа ХБП (+) (n=92)	Группа ХБП (-) (n=35)	Достоверность, р
Креатинин, мкмоль/л	108,6±45,08	77,2±12,48	р<0,001
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта, мл/мин	62,7±23,53	89,4±23,55	р<0,001
СКФ, СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	54,1±16,13	79,3±10,59	р<0,001

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек

Распределение всех пациентов с ХБП (n=92) по стадиям представлено в таблице 12. Наибольшее число включенных в исследование пациентов имели 3а стадию ХБП.

Таблица 12

Распределение пациентов с ФП и ХБП по стадиям

Стадии ХБП	СКФ по СКД-ЕРІ	Количество пациентов
C1	>90 мл/мин/1,73м ²	5 (5,4%)
C2	60-89 мл/мин/1,73м ²	28 (30,4%)
C3а	45-59 мл/мин/1,73 м ²	31 (33,7%)
C3б	30-44 мл/мин/1,73 м ²	26 (28,3%)
C4	15-29 мл/мин/1,73 м ²	2 (2,2%)

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; C1 – C5 – стадии ХБП;

За время наблюдения в связи с различными причинами, самой частой из которых стало отсутствие возможности осуществления регулярных повторных визитов, выбыло 17 (13,4%) пациентов. Они вошли в анализ по исходным показателям, однако в дальнейшем анализ динамики проводился по оставшимся 110 пациентам. Только один пациент прекратил исследование в связи с

прекращением приема антикоагулянта: пациентка отказалась от приема дабигатрана из-за невозможности регулярно самостоятельно приобретать данный препарат (а также другие ПОАК) и отказа в льготном обеспечении. От приема более доступного по цене варфарина она также отказалась в связи с нежелательными реакциями на его прием и выраженной неустойчивостью значений МНО в анамнезе (массивная гематурия и геморрагический диатез).

В группах с ХБП и с нормальной функцией почек скорость изменения креатинина в среднем за месяц достоверно не различалась (0,21 мкмоль/л/мес и -0,29 мкмоль/л/мес, соответственно, $p=0,41$) (рис.13).

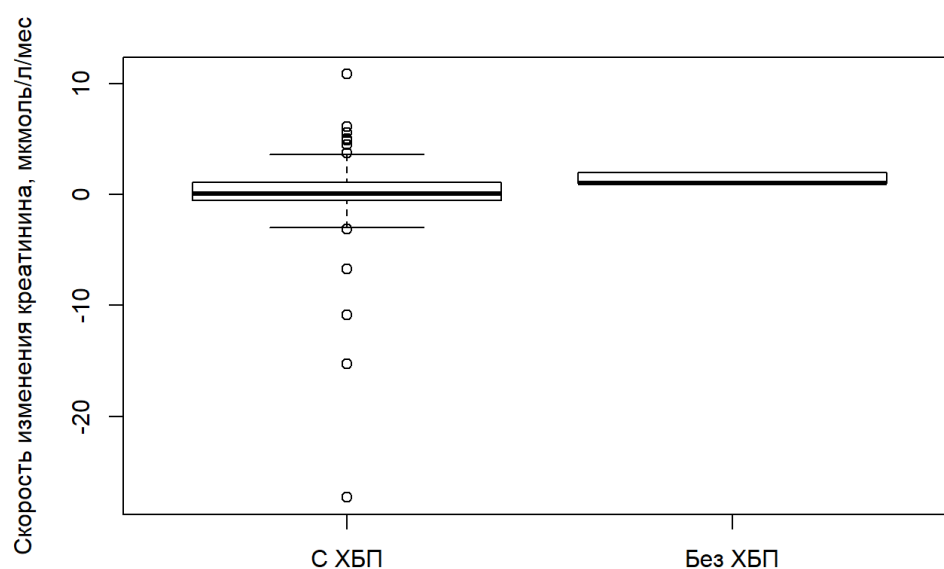


Рисунок 13. Скорость изменения креатинина плазмы у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-) в среднем за месяц (в мкмоль/л/мес)

Между группами также не было выявлено различий по скорости изменения СКФ (СКД-ЕРІ) ($p=0,34$) и КК по Кокрофту-Голту ($p=0,59$) в среднем за месяц (рис. 14, 15). СКФ: -0,12 мл/мин/1,73 м² в группе ХБП (+) и 0,35 мл/мин/1,73 м² в группе ХБП (-). КК (по Кокрофту-Голту): -0,12 мл/мин и -0,05 мл/мин, соответственно.

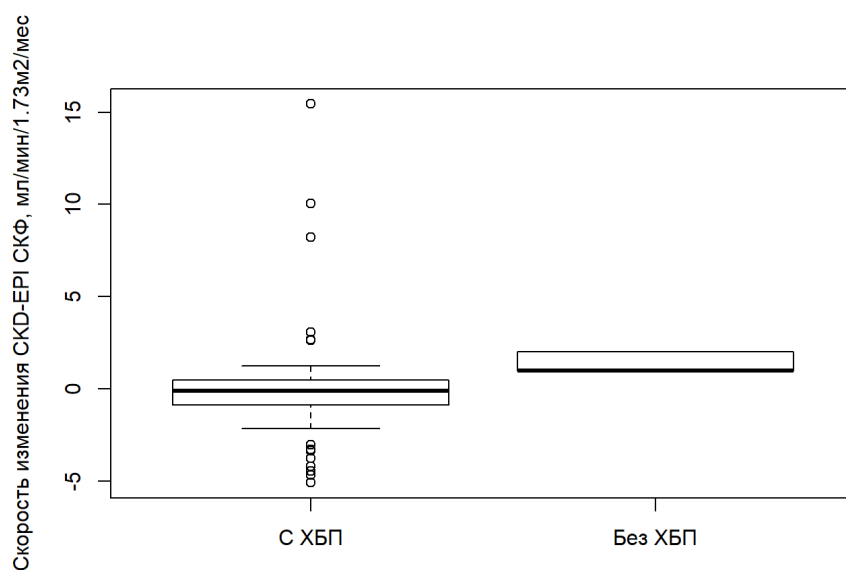


Рисунок 14. Скорость изменения СКФ (СКД-ЕРІ) в среднем за месяц у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-) (в мл/мин/1,73 м²/мес)

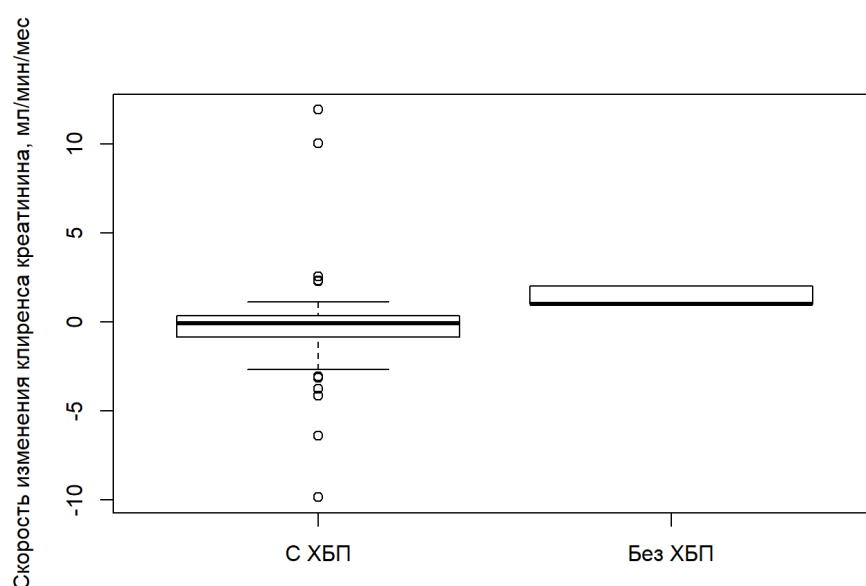


Рисунок 15. Скорость изменения КК (по Кокрофту-Голту) в среднем за месяц у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-) (в мл/мин/мес)

3.2.4 Геморрагические осложнения, развившиеся на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

У 18,2% пациентов за время наблюдения были зафиксированы малые геморрагические события; у 0,9% - небольшое клинически значимое кровотечение

(на фоне приема варфарина). Большие и жизнеугрожающие кровотечения по классификации ISTH [174, 175] за время наблюдения в данном исследовании зафиксированы не были.

При пароксизмальной форме фибрилляции предсердий по сравнению с постоянной формой отмечалась тенденция к большему количеству пациентов с геморрагическими событиями и к большему числу самих геморрагических событий, не достигшая статистической значимости (табл. 13). Пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП в анализе не участвовали вследствие незначительного их количества.

Таблица 13

Распределение геморрагических событий у пациентов с ФП в исследовании в зависимости от формы фибрилляции предсердий

	Пароксизмальная форма ФП (n=83)	Постоянная форма ФП (n=40)	P
Число геморрагических событий на различных препаратах, n (%)	20 (24,1%)	4 (10%)	0,09
Количество пациентов с геморрагическим событием, n (%)	17 (20,5%)	3 (7,5%)	0,07

Статистика по числу малых геморрагических событий у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-) приведена на рисунке 16. У пациентов в группе ХБП (+) было отмечено больше малых геморрагических событий по сравнению с пациентами с группой ХБП (-), однако, данное различие не достигало статистической значимости ($p=0,30$).

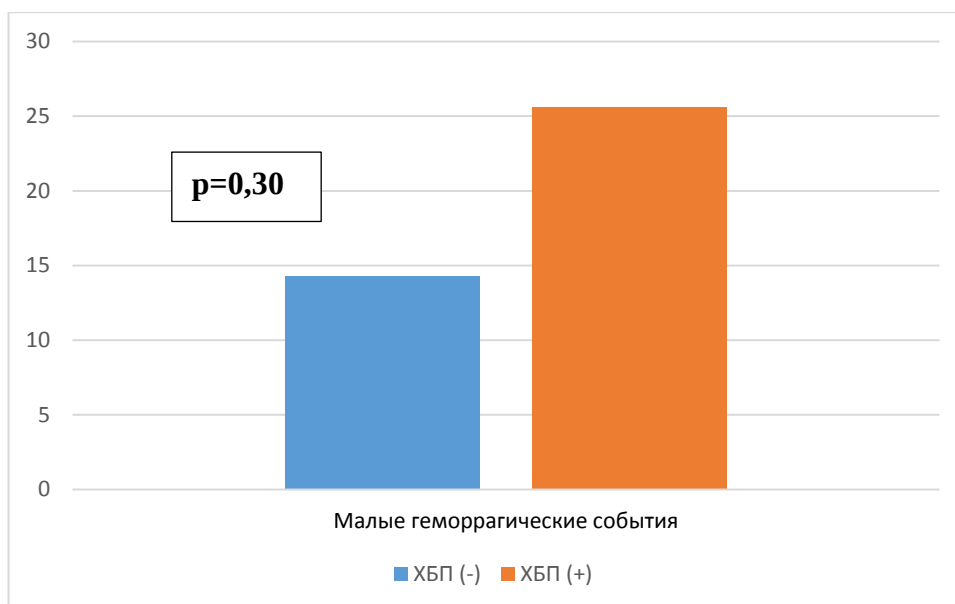


Рисунок 16. Количество малых геморрагических событий у пациентов с ФП в группах ХБП (+) и ХБП (-) (в %)

Частота геморрагических событий в зависимости от стадии ХБП представлена на рисунке 17. Как видно из диаграммы, наибольшее число малых кровотечений произошло у пациентов с 2 и 3а стадиями ХБП. Меньшее число геморрагических событий при 3б стадии ХБП может быть связано с тем, что абсолютное большинство пациентов данной группы получали сниженные дозы ПОАК (81,3% против 18,7% на полных дозах ПОАК). Небольшое число геморрагических событий при 4 стадии ХБП, скорее всего, связано с малой выборкой таких пациентов в нашем исследовании.

Данные приведены в абсолютных значениях в связи с тем, что малые геморрагические события происходили у разных пациентов на разных визитах и подсчитать их количество в % от числа пациентов с той или иной стадией ХБП не представлялось возможным. На рисунке отображена непосредственно стадия ХБП на момент возникновения геморрагического события.

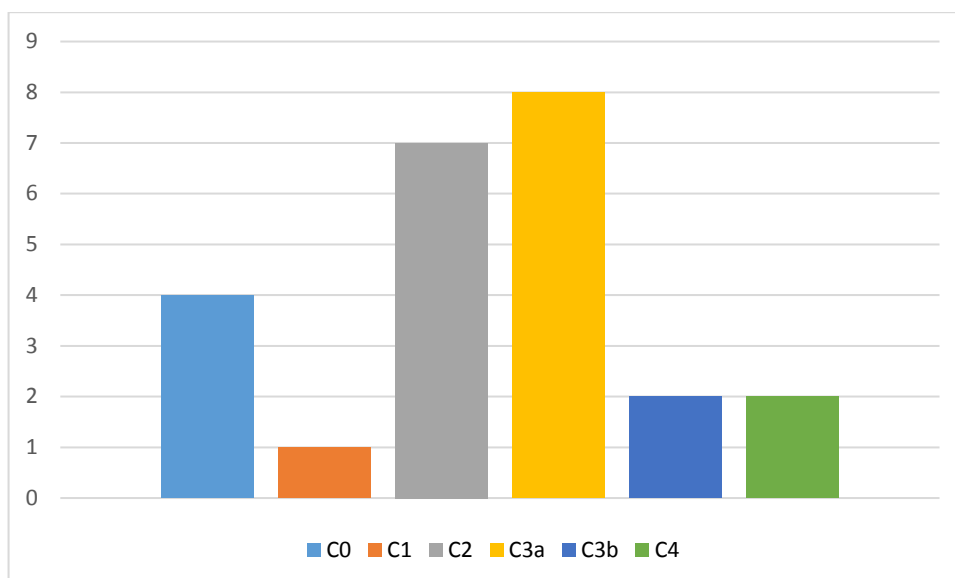


Рисунок 17. Число малых геморрагических событий у пациентов с ФП в зависимости от стадии ХБП на момент кровотечения (в абсолютных значениях)

Структура геморрагических событий в зависимости от наличия ХБП представлена на рисунке 18.

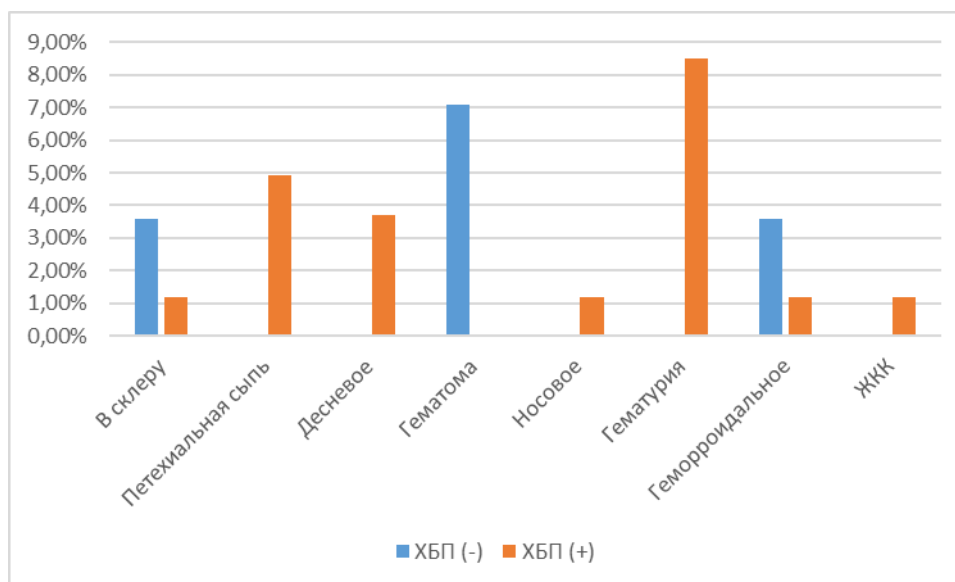


Рисунок 18. Структура кровотечений в зависимости от наличия ХБП (в %)

3.2.5 Оценка почечной функции у пациентов с ФП в зависимости от наличия сахарного диабета

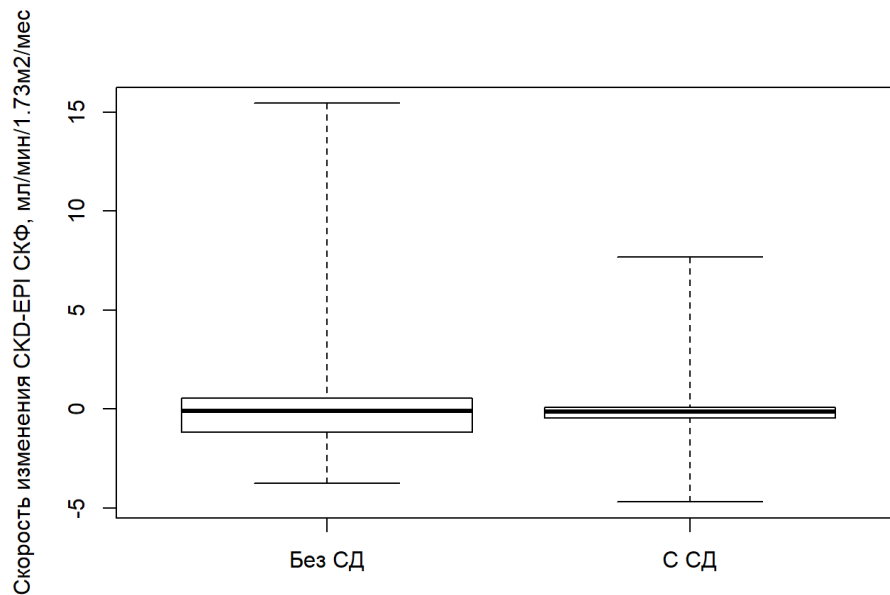
При анализе с учетом наличия сахарного диабета в группе пациентов с ФП и СД имела тенденция к большему количеству пациентов с ХБП по сравнению с группой ФП без СД ($p=0,08$). Статической значимости достигли различия по уровню креатинина плазмы, который был выше у пациентов ФП и СД ($p=0,02$). Однако вне зависимости от наличия диагноза СД исходный уровень КК и СКФ у пациентов с ФП был сопоставим (табл. 14).

Таблица 14

Исходные показатели функции почек у всех пациентов с ФП в зависимости от наличия СД

Показатель	СД есть (n=32)	СД нет (n=95)	p
Средний возраст, годы	70,2±8,30	72,9±8,51	p=0,12
ХБП, количество человек (%)	27 (84,4%)	65 (68,4%)	p=0,08
Средний креатинин, мкмоль/л	114,2±69,36	95,1±24,69	p=0,02
СКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	58,2±20,49	62,1±17,61	p=0,25
КК (по Кокрофту-Голту), мл/мин	77,0±29,76	67,8±24,55	p=0,10
Протеинурия	10 (31,3%)	21 (22,1%)	p=0,30

Наличие сахарного диабета у пациентов с ФП и ХБП не оказывало достоверного влияния и на скорость изменения СКФ (СКD-EPI) в среднем за месяц (рис. 19).



Примечание. $p=0,83$

Рисунок 19. Скорость изменения СКФ (СКД-ЕРІ) у пациентов с ФП в зависимости от наличия сахарного диабета в среднем за месяц (мл/мин/1,73 м²/мес)

В группе с СД за все время наблюдения у 8 пациентов произошли геморрагические события (25%), в группе без СД – у 17 пациентов (17,9%). Достоверных различий получено не было ($p=0,54$).

3.2.6 Связь предшествующего приема варфарина с функцией почек у всех пациентов с ФП

Прием варфарина в прошлом достоверно не оказывал влияния на исходную фильтрационную способность почек: пациенты, принимавшие и не принимавшие ранее варфарин, были сравнимы по исходному функциональному состоянию почек и по сопутствующей терапии, за исключением большего количества назначений ингибиторов протонной помпы (ИПП) в группе пациентов, ранее принимавших варфарин. Также имелась тенденция к большему количеству кровотечений на варфарине в анамнезе ($p=0,07$) (табл. 15).

**Исходные показатели функции почек и сравнение сопутствующей
терапии по группам пациентов с ФП в зависимости от опыта приема
варфарина в анамнезе**

Показатели	С опытом приема варфарина (n=50)	Без опыта приема варфарина (n=77)	p
ХБП, количество человек (%)	39 (78,0%)	53 (68,8%)	p= 0,26
Средний креатинин, мкмоль/л	97,7±26,59	101,4±48,67	p=0,63
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	60,1±18,00	61,7±19,06	p=0,63
КК (по Кокрофту- Голту), мл/мин	67,9±25,17	71,4±27,11	p=0,46
Протеинурия	11 (22,0%)	20 (26,0%)	p=0,61
Кровотечения ранее	12 (24,0%)	9 (11,7%)	p=0,07
СД	15 (30,0%)	17 (22,1%)	p=0,32
По сопутствующей терапии:			
β-блокаторы	33 (66,0%)	53 (68,8%)	p=0,74
иАПФ и БРА	35 (70,0%)	60 (78,0%)	p=0,32
БКК	11 (22,0%)	24 (31,2%)	p=0,26
АМКР	14 (28,0%)	22 (28,6%)	p=0,95
Статины	32 (64,0%)	47 (61,0%)	p=0,74
ИПП	26 (52,0%)	26 (33,8%)	p=0,04

3.3 Оценка динамики фильтрационной функции почек в зависимости от назначенного антикоагулянта

В нашей работе первоначально мы оценили динамику фильтрационной функции почек (уровень креатинина, СКФ по СКD-EPI и КК по Кокрофту-Голту и скорость их изменения в среднем за месяц) в зависимости от принимаемого орального антикоагулянта для всех включенных в исследование пациентов (как ХБП+, так и ХБП-). Достоверных различий нами получено не было.

Поэтому мы решили сосредоточить свое внимание только на группе пациентов с ФП и ХБП (n=92).

Исходные уровни креатинина, клиренс креатинина и СКФ (СКD-EPI) у пациентов с ФП и ХБП в зависимости от получаемого препарата достоверно не различались (табл. 16).

Таблица 16

Исходные показатели функции почек у пациентов с ФП и ХБП

	Дабигатран (n=26)	Ривароксабан (n=18)	Апиксабан (n=23)	Варфарин (n=25)	p
Исходный креатинин, мкмоль/л	106,1±30,01	101,4±41,91	104,7±24,06	112,1±36,99	0,755
Исходный КК, мл/мин	71,6±23,71	60,4±24,91	61,7±24,09	56,3±19,13	0,113
Исходная СКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	57,4±16,08	56,8±18,02	52,2±11,80	51,0±17,11	0,412

Однако при попарном сравнении показателей функции почек было получено достоверное различие по КК между группами пациентов, принимающими варфарин и дабигатран (p=0,01).

Исходное распределение всех пациентов по стадиям ХБП и по группам получаемых антикоагулянтов представлено на рисунке 20.

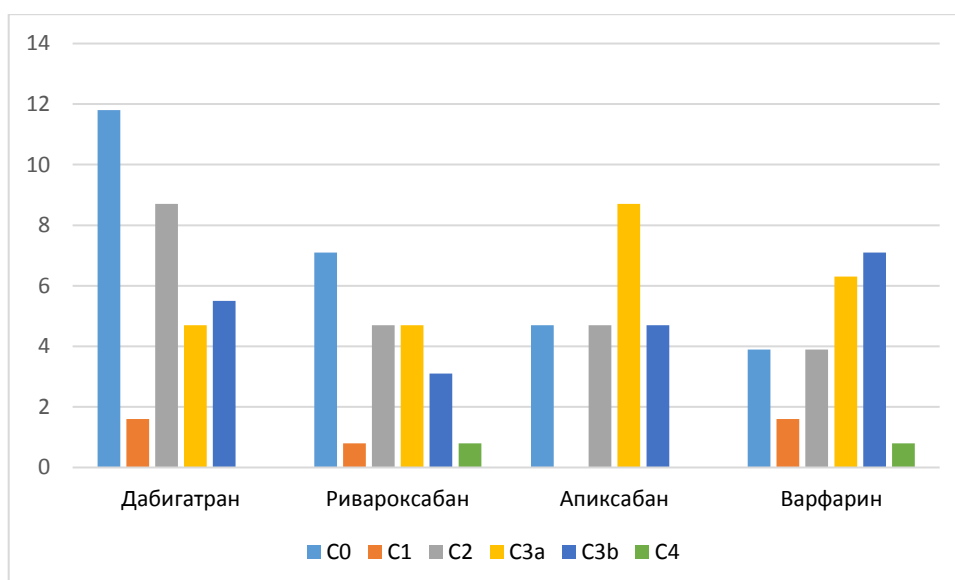


Рисунок 20. Частота назначения пациентам с ФП антикоагулянтов в зависимости от стадии ХБП (в %)

В нашей работе мы оценили динамику показателей фильтрационной функции почек (креатинина, СКФ по СКD-EPI, КК по Кокрофту-Голту) у пациентов с ХБП в зависимости от принимаемого антикоагулянта.

За время наблюдения скорость изменения креатинина и СКФ (СКD-EPI) в среднем за месяц в группах пациентов с ХБП, получающих различные ОАК, статистически значимо не различалась ($p=0,397$ и $p=0,31$, соответственно).

Несмотря на наличие различий у пациентов с ХБП в периодах наблюдения, мы попытались оценить динамику показателей почечной функции по исходным и конечным значениям. По уровню креатинина, СКФ по СКD-EPI и КК также не было выявлено статистически значимой динамики (табл. 17, рис. 21 - 23).

**Исходные и конечные значения основных показателей функции почек
у пациентов с ХБП**

	Варфарин		Дабигатран		Ривароксабан		Апиксабан	
	Начальное значение	Конечное значение	Начальное значение	Конечное значение	Начальное значение	Конечное значение	Начальное значение	Конечное значение
Креатинин, мкмоль/л	112,1±36, 99	109,3±43, 26	106,1±30, 01	104,2±22, 77	101,4±41, 91	114,0±60, 4	104,7±24, 06	104,7±35, 27
Р	0,31		0,72		0,25		0,82	
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м²	51,0±17,1 1	53,6±17,3 8	57,4±16,0 8	55,8±11,4 1	56,8±18,0 2	52,0±15, 56	52,2±11,8 0	53,8±14,1 4
Р	0,71		0,58		0,26		0,67	
КК, мл/мин	56,3±19,1 3	58,0±20,4 2	71,6±23,7 1	77,1±20,7 7	60,4±24,9 1	52,4±19, 42	61,7±24,0 9	61,5±25,2 7
Р	0,26		0,70		0,24		0,90	

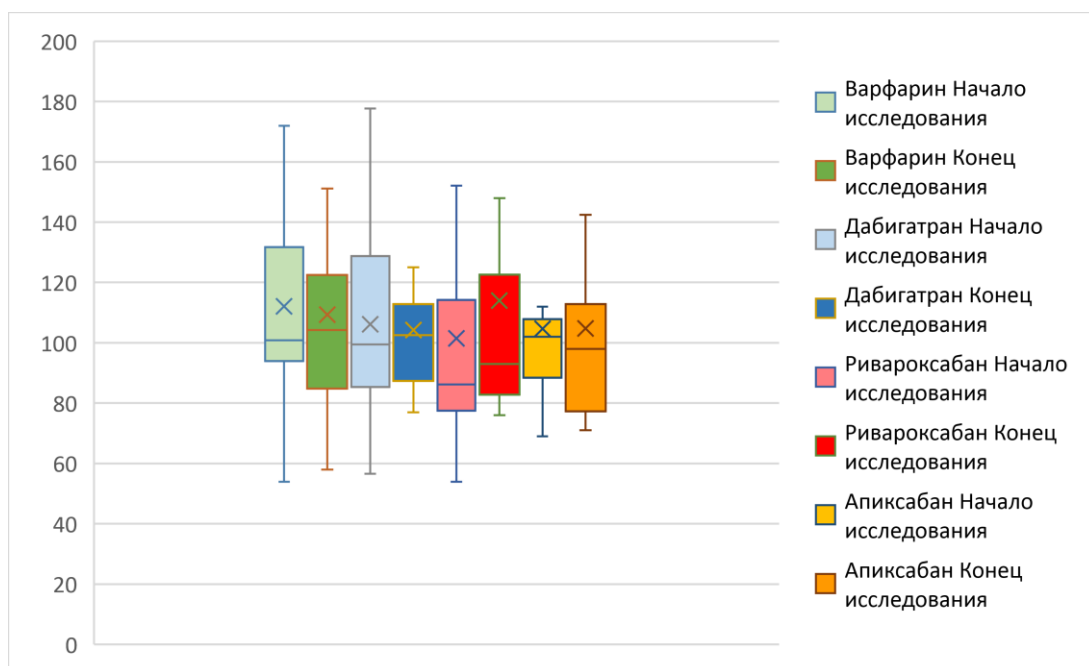


Рисунок 21. Динамика уровня креатинина (мкмоль/л) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП

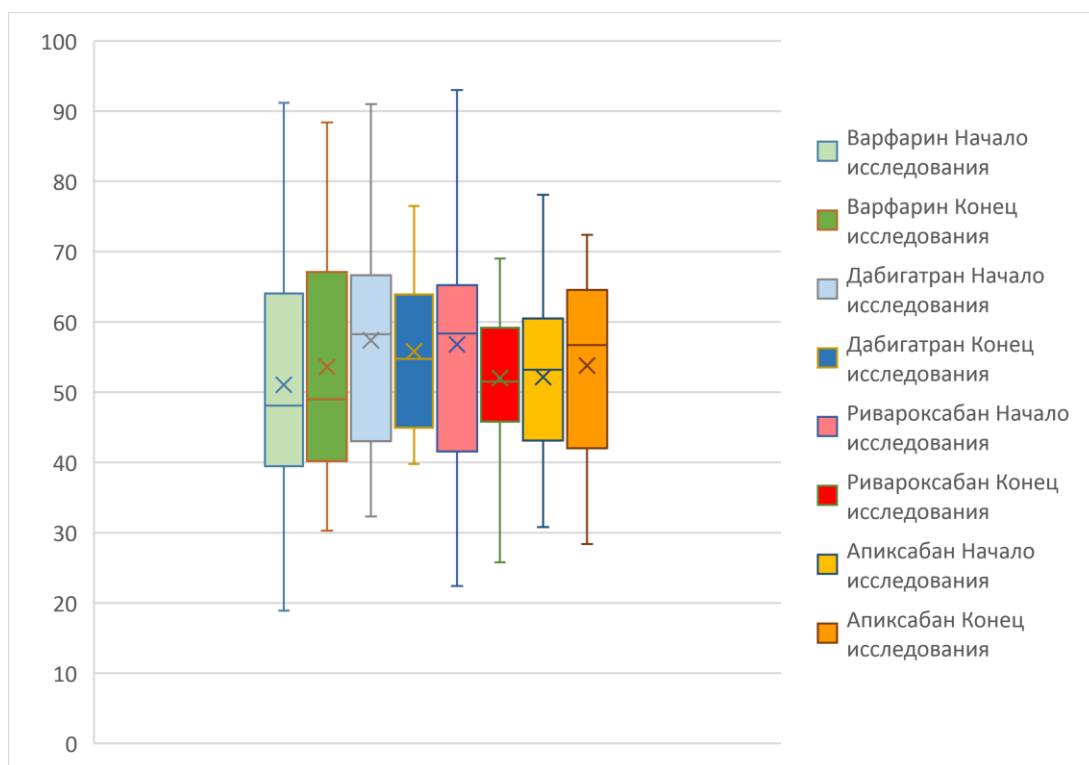


Рисунок 22. Динамика СКФ по СКД-ЕПІ (мл/мин/1,73 м²) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП

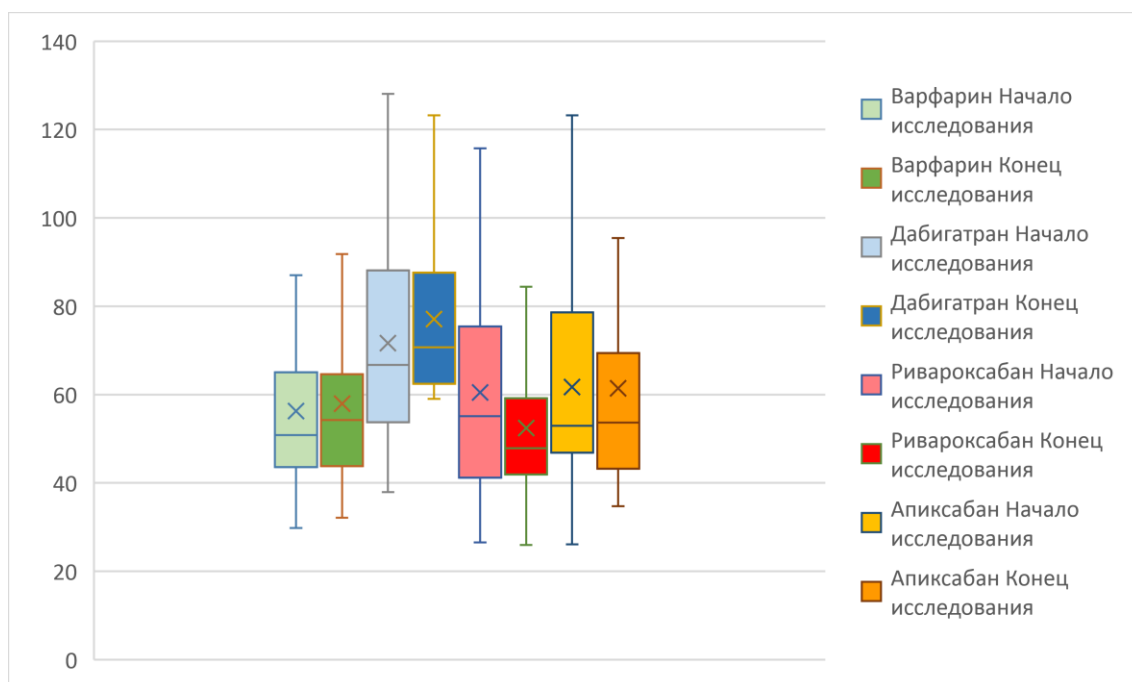


Рисунок 23. Динамика КК по Кокрофту-Голту (мл/мин) на различных оральных антикоагулянтах у пациентов с ХБП

Геморрагические события у пациентов с ФП и ХБП на фоне терапии различными оральными антикоагулянтами

За все время исследования на фоне приема варфарина или ПОАК не было зафиксировано ни одного большого кровотечения; происходили только малые геморрагические события (n=25), не требовавшие отмены антикоагулянтной терапии, за исключением одного небольшого клинически значимого кровотечения из язвы желудка, потребовавшего временно отменить ОАК (варфарин). Распределение геморрагических событий по группам пациентов с ФП и ХБП на различных ОАК представлено в таблице 18 и на рисунке 24.

**Количество малых геморрагических событий у пациентов с ФП и ХБП
в зависимости от принимаемого орального антикоагулянта**

Препарат	Число малых кровотечений на препарате	% пациентов с малыми кровотечениями от общего числа на препарате	% пациентов с кровотечением от всех пациентов с ХБП
Дабигатран 150 (110) мг 2 раза в сутки (n=26)	4	15,4	4,3
Ривароксабан 20 (15) мг 1 раз в сутки (n=18)	9	50,0	9,8
Апиксабан 5 (2,5) мг 2 раза в сутки (n=23)	4	17,4	4,3
Варфарин (n=25)	4	16,0	4,3

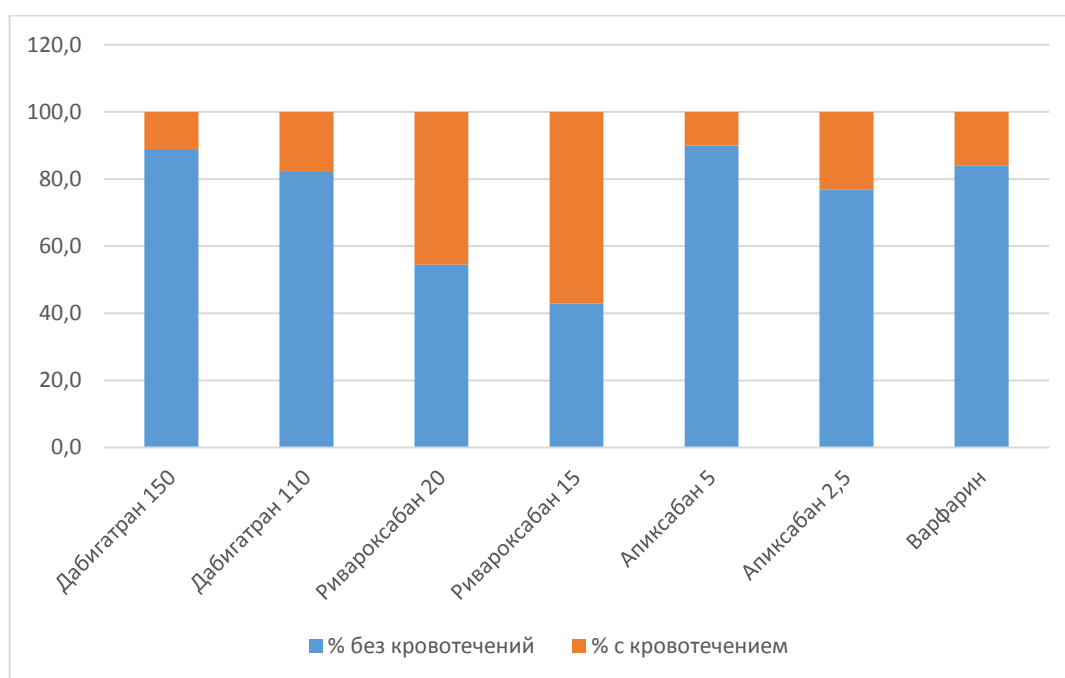


Рисунок 24. Частота кровотечений в зависимости от назначения полной или сниженной дозы оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП (в %)

При сравнении количества геморрагических событий у пациентов с ХБП по группам антикоагулянтов в группе ривароксабана отмечалось достоверно больше

геморрагических событий по сравнению со всеми остальными антикоагулянтами (дабигатраном, $p=0,03$, апиксабаном, $p=0,04$ и варфарином, $p=0,02$) (рис. 25).

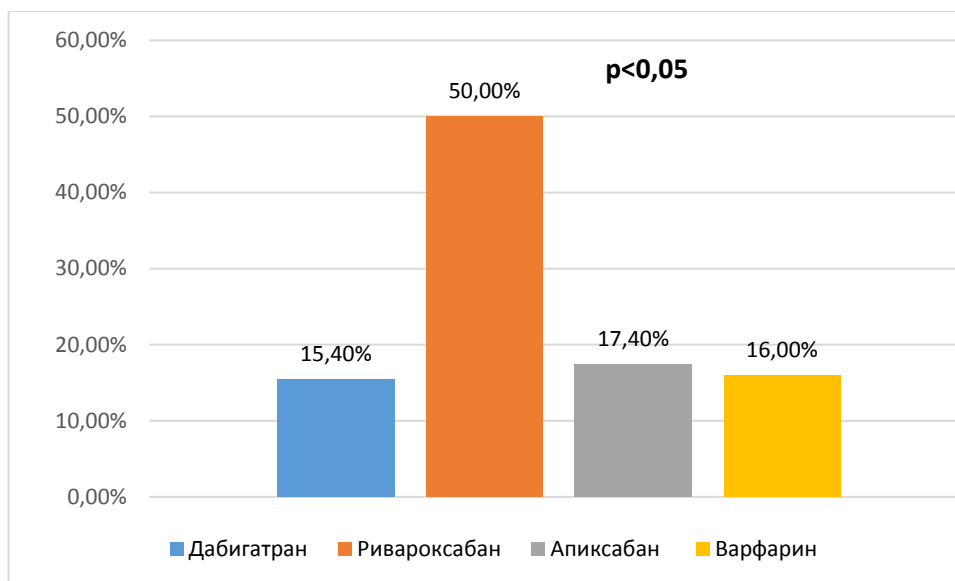


Рисунок 25. Распределение пациентов с ФП и с ХБП, имевших геморрагические события, в зависимости от принимаемого антикоагулянта (в % от количества пациентов с ХБП на каждом препарате)

При анализе по группам препаратов при наличии ХБП отмечалась явная тенденция к увеличению кровотечений, независимо от принимаемого орального антикоагулянта (рис. 26).

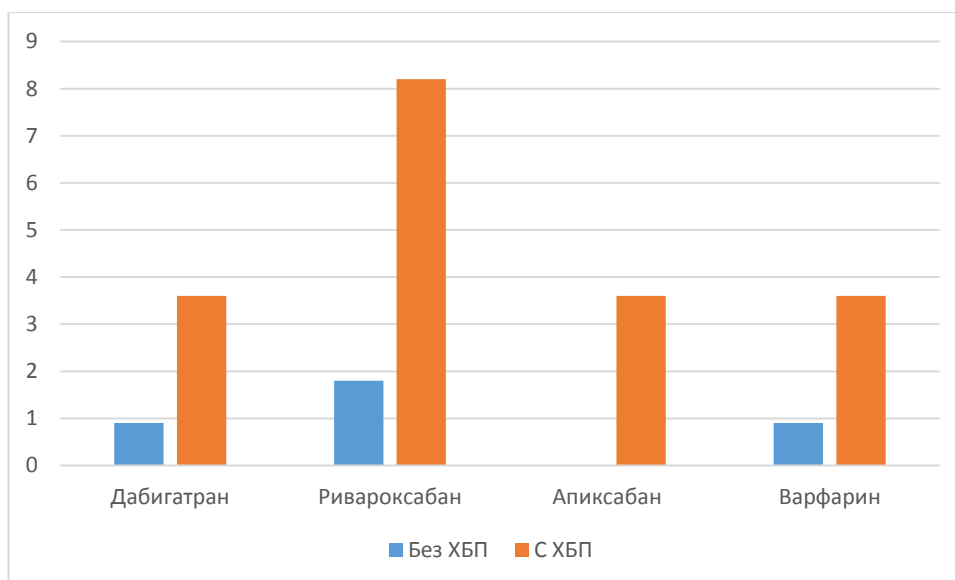


Рисунок 26. Число малых кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от наличия ХБП и получаемого антикоагулянта (в %)

16,5% пациентов от общего числа пациентов с ФП, включенных в наше исследование, ранее имели геморрагические осложнения. Почти 30% геморрагических событий было отмечено у пациентов, не принимавших на момент их возникновения антикоагулянтной терапии, то есть кровотечения были связаны с наличием различных заболеваний (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, мочекаменная болезнь, хронический геморрой) (табл. 19). Наибольшее число геморрагических событий в анамнезе было связано с приемом варфарина. При этом два больших кровотечения (согласно критериям ISTH) в анамнезе были связаны с приемом в анамнезе ривароксабана в полной дозе.

Таблица 19

**Кровотечения на оральных антикоагулянтах в анамнезе у всех
пациентов с ФП, включенных в исследование**

Оральный антикоагулянт	Частота геморрагических событий	Структура кровотечений в зависимости от препарата
Не принимали ОАК ранее	6 (28,6%)	Гематурия – 2 Геморроидальное – 2 ЖКК – 1 + 1
Варфарин	9 (42,9%)	Десневое – 1 Петехии – 1 Гематома – 1 Носовое – 1 Гематурия – 2 Геморроидальное – 2 ЖКК – 1
Дабигатран 110	2 (9,5%)	Десневое – 1 Носовое – 1
Дабигатран 150	1 (4,8%)	Носовое – 1
Ривароксабан 20	3 (14,3%)	Десневое – 1 Маточное – 1 ЖКК – 1
Всего	21 (100%)	

Примечание. ОАК – оральный антикоагулянт, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, жирным шрифтом выделены большие кровотечения, согласно критериям ISTH.

3.4 Анализ по группам пациентов с ФП и ХБП, принимающих варфарин или ПОАК

3.4.1 Клинические характеристики пациентов с ФП и ХБП, получающих варфарин или ПОАК

В группах пациентов с ФП и ХБП, получавших как варфарин, так и ПОАК, преобладали женщины (64% и 59,7%, соответственно). Вероятностные риски кровотечений по шкале HAS-BLED и ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc были сопоставимы в двух группах (табл. 20).

Таблица 20

Основные характеристики пациентов с ФП и ХБП, получающих варфарин или ПОАК

Характеристики	Варфарин (n=25)	ПОАК (n=67)	p
Мужчины, n (%)	9 (36%)	27 (40,3%)	p=0,89
Женщины, n (%)	16 (64%)	40 (59,7%)	p=0,89
Средний возраст, лет	74,4±7,82	73,6±7,87	p=0,66
Средний ИМТ, кг/м ²	29,1±5,90	29,7±5,07	p=0,65
CHA ₂ DS ₂ -VASc, средний балл	4,3±1,46	4,2±1,48	p=0,82
HAS-BLED, средний балл	1,8±0,72	1,5±0,86	p=0,15

По сопутствующей патологии пациенты данных групп статистически значимо не различались (табл. 21).

Таблица 21

Сопутствующая патология у пациентов с ФП и ХБП, получающих варфарин или ПОАК

Характеристики	Варфарин (n=25)	ПОАК (n=67)	p
ОНМК/ТИА в анамнезе	5 (20,0%)	14 (20,9%)	p=0,85
ИМ в анамнезе	6 (24,0%)	11 (16,4%)	p=0,60
Сахарный диабет	6 (24,0%)	21 (31,3%)	p=0,67
Артериальная гипертензия	24 (96,0%)	66 (98,5%)	p=0,47
ХСН (ФВ≤40%)	2 (8,0%)	7 (10,4%)	p=1,00

3.4.2 Сравнение фильтрационной функции почек у пациентов с ФП и ХБП, получающих варфарин или ПОАК

Функциональное состояние почек у пациентов с ФП и ХБП исходно представлено в таблице 22. Достоверных различий между группой пациентов на варфарине и группой, получавшей ПОАК, выявлено не было.

Таблица 22

Исходные показатели функции почек у пациентов с ФП и ХБП в группах, получавших варфарин и ПОАК

Показатель	Варфарин (n=25)	ПОАК (n=67)	p
Креатинин сред., мкмоль/л	112,1±36,99	104,4±31,47	p=0,32
СКФ (СКД-ЕРІ) сред., мл/мин/1,73 м ²	51,0±17,11	55,4±15,29	p=0,24
КК (по Кокрофту-Голту) сред., мл/мин	56,3±19,13	65,2±24,35	p=0,10
Протеинурия	6 (24,0%)	21 (31,3%)	p=0,67

Исходное распределение пациентов с ФПНЭ и ХБП, получавших варфарин и ПОАК, по стадиям ХБП представлено на рисунке 27.

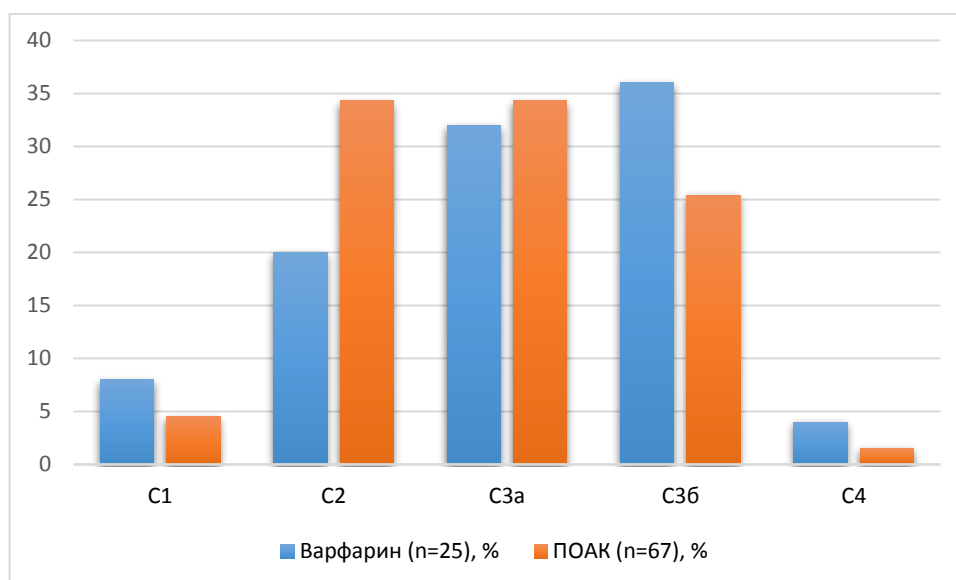


Рисунок 27. Распределение пациентов с ФП и ХБП, принимавших варфарин и ПОАК, по исходным стадиям ХБП (в %)

Таким образом, варфарин чаще назначался пациентам с 3б стадией ХБП, а в ПОАК – при менее выраженных нарушениях почечной функции – у пациентов с ХБП 2 стадии. При 3а стадии антикоагулянты назначались приблизительно с одинаковой частотой.

3.4.3 Сравнение пациентов с ФП и ХБП, принимавших варфарин и ПОАК, после «выравнивания» групп ретроспективными данными регистра пациентов с ФП

В связи со значительным преобладанием количества пациентов в группе, принимающей ПОАК (n=67), по сравнению с группой варфарина (n=25) для более достоверного сравнения клинико-эпидемиологических данных пациентов с ХБП по группам варфарин vs ПОАК группа варфарина была дополнена ретроспективными данными из нашего регистра кабинета контроля антикоагулянтной терапии [8]. Таким образом, в сравнении участвовали 25 человек с ХБП на варфарине, набранные проспективно, и 42 человека, принимавших варфарин, данные по которым были взяты ретроспективно из регистра (всего 67 пациентов, получающих варфарин). Все 67 пациентов с ХБП из группы ПОАК были набраны проспективно. По основным характеристикам обе группы достоверно не различались, хотя отмечалась тенденция к назначению ПОАК более возрастным пациентам (p=0,08) (табл. 23).

Таблица 23

Основные характеристики пациентов с ФП и ХБП в группах, получавших варфарин и ПОАК (проспективное наблюдение + регистр)

Характеристики	Варфарин (n=67)	ПОАК (n=67)	p
Мужчины	28 (41,8%)	27 (40,3%)	0,86
Женщины	39 (58,2%)	40 (59,7%)	0,86
Средний возраст, годы	71,1±8,61	73,6±7,87	0,08
Средний ИМТ, кг/м ²	29,5±5,92	29,7±5,07	0,84
HAS-BLED средний, балл	1,66±0,84	1,48±0,86	0,53
CHA ₂ DS ₂ -VASc средний, балл	4,1±1,54	4,2±1,48	0,23

По сопутствующей патологии группы достоверно не различались (табл. 24).

Таблица 24

Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с ФП и ХБП, получавших варфарин и ПОАК (проспективное наблюдение + регистр)

Характеристики	Варфарин (n=67)	ПОАК (n=67)	p
ОНМК/ТИА в анамнезе	7 (10,4%)	14 (20,9%)	0,15
ИМ в анамнезе	15 (22,4%)	11 (16,4%)	0,38
Сахарный диабет	14 (20,9%)	21 (31,3%)	0,17
Артериальная гипертензия	61 (91,0%)	67 (100%)	1,00
ХСН (ФВ $\leq$ 40%)	13 (19,4%)	7 (10,4%)	0,23

Однако по исходной функции почек между группами были выявлены достоверные различия. Варфарин получали пациенты с более выраженным снижением почечной функции по сравнению с пациентами, получавшими ПОАК (табл. 25).

Таблица 25

Исходное функциональное состояние почек у пациентов с ФП и ХБП, получавших варфарин или ПОАК

Показатели фильтрационной функции почек	Варфарин (n=67)	ПОАК (n=67)	p
Креатинин сред., мкмоль/л	115,6 $\pm$ 28,35	104,4 $\pm$ 31,46	p=0,03
СКФ (СКD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	49,3 $\pm$ 13,46	55,4 $\pm$ 15,29	p=0,01
КК (по Кокрофту-Голту), мл/мин	57,0 $\pm$ 17,28	65,2 $\pm$ 24,35	p=0,03
Протеинурия	16 (23,9%)	21 (31,3%)	p=0,33

Распределение пациентов с ХБП, принимавших варфарин или ПОАК из проспективной части и регистра, по стадиям ХБП представлено на рисунке 28.

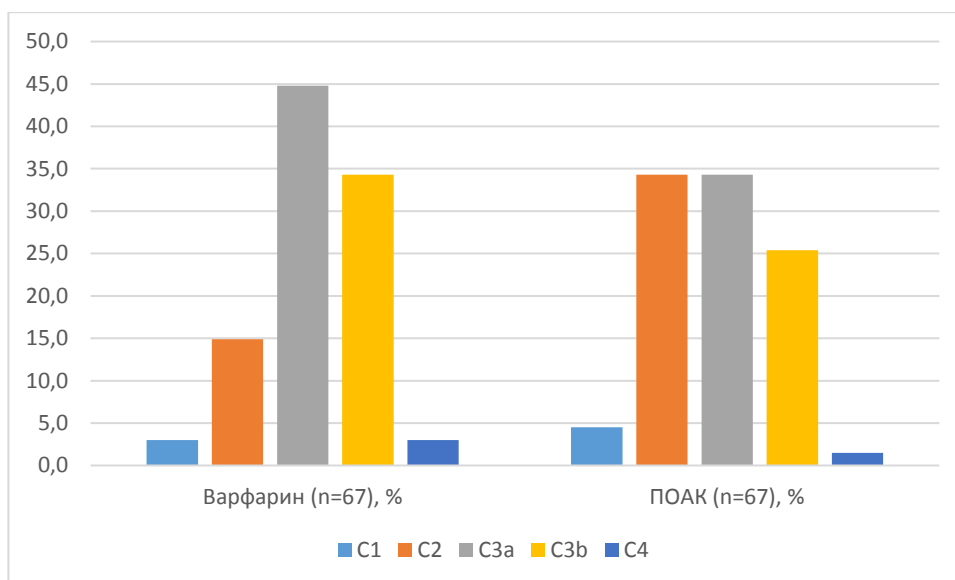


Рисунок 28. Распределение пациентов с ФП, принимавших варфарин (n=67) или ПОАК (n=67), по стадиям ХБП (проспективное наблюдение + регистр) (в %)

Пациентам с 3а и 3б стадиями ХБП чаще назначался варфарин, тогда как ПОАК чаще назначали при 2 и 3а стадиях ХБП.

Следует отметить, что доля пациентов на варфарине, у которых время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (ВТД) было 65% и более, составила 23,9%. Остальные 76,1% пациентов имели неустойчивые значения МНО и время его нахождения в терапевтическом диапазоне было существенно ниже 65%.

Малые геморрагические события имели тенденцию к более частому возникновению у пациентов с ФП и ХБП на фоне приема ПОАК (табл. 26). Однако, все кровотечения на варфарине из ретроспективной части наблюдения (n=3) были большими, согласно критериям ISTH, поэтому терапию ПОАК у данной категории пациентов следует признать более безопасной.

**Геморрагические события у пациентов с ФП и ХБП в группах
варфарина и ПОАК**

Характеристики	Варфарин (n=67)	ПОАК (n=67)	P
Большие геморрагические события	3 (4,5%)	0 (0,0%)	p=0,12
Малые геморрагические события	3 (4,5%)	14 (20,9%)	p=0,06

3.5 Клиническое наблюдение

В процессе наблюдения в рамках исследования у одной из наших пациенток с ФПНЭ, ХБП 3 стадии и СД 1 типа произошел тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) на фоне антикоагулянтной терапии апиксабаном в полной дозе (5 мг 2 раза в сутки) [2].

Больная К., 51 года, много лет страдала артериальной гипертензией. Принимала различные группы антигипертензивных препаратов с положительным эффектом. Также у пациентки был сахарный диабет 1 типа, в связи с чем она получала инсулинотерапию. Несмотря на это, цифры гликемии и гликированного гемоглобина оставались неустойчивыми. Кроме того, у данной больной было диагностировано наличие ХБП 3а стадии (СКФ по СКD-EPI <60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 месяцев, Ал/Кр соотношение в моче при этом оставалось в пределах нормы и не превышало 5 мг/г), ожирения 3 ст. (ИМТ 42,5 кг/м²), гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) без обструкции выносящего тракта (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) - 1,6 см) и умеренно выраженной легочной гипертензии (СДЛА 40-55 мм рт. ст.). С 2016 г. с частотой раз в несколько месяцев стали возникать пароксизмы ФП, отличавшиеся плохой субъективной переносимостью со стороны больной (EHRA IIb-III). Купирование пароксизмов происходило самостоятельно или после в/в введения амиодарона. Для профилактики ишемического инсульта/ТИА и системных ТЭО предлагался прием

варфарина, который в данной ситуации предпочтителен, однако в связи с отказом пациентки от его приема ей был назначен апиксабан в полной дозе (5 мг 2 раза в день).

В апреле 2017 года в связи с очередным пароксизмом ФП и неэффективностью медикаментозной кардиоверсии в амбулаторных условиях, К. поступила в нашу клинику. Планировалось проведение электрической кардиоверсии (ЭКВ).

На момент госпитализации риск инсульта и ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc оценивался как высокий (4 балла), риск кровотечений по шкале HAS-BLED был низким (1 балл). Следует отметить, что шкала CHA₂DS₂-VASc не валидизирована у пациентов с ГКМП [73, 103], при этом антикоагулянтную терапию следует назначать всем пациентам с сочетанием ФП и ГКМП, независимо от числа баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [87].

При чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭхоКГ) в УЛП был выявлен тромб размерами 0,5х1,03 см, а в полости левого предсердия - эффект спонтанного эхоконтрастирования (рис. 29). По некоторым оценкам, в популяции с ФП, независимо от типа фибрилляции, тромбозы ЛП/УЛП, могут выявляться при ЧП ЭхоКГ у 8-16% пациентов [5, 10 – 12].

Проведение ЭКВ было отложено. Вместо апиксабана пациентке сроком на 4 недели был назначен другой ПОАК – дабигатран в полной дозе (150 мг 2 раза в день).

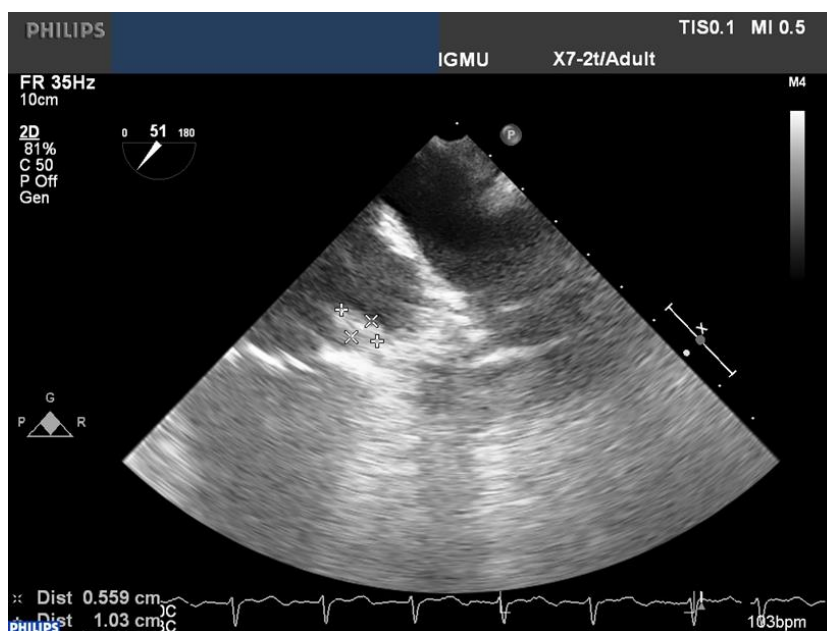


Рисунок 29. Тромб в УЛП (выделен x), ЧП ЭхоКГ (апрель 2017)

При контрольной ЧП ЭхоКГ в мае 2017 г. тромб в ушке ЛП отсутствовал (рис. 30).

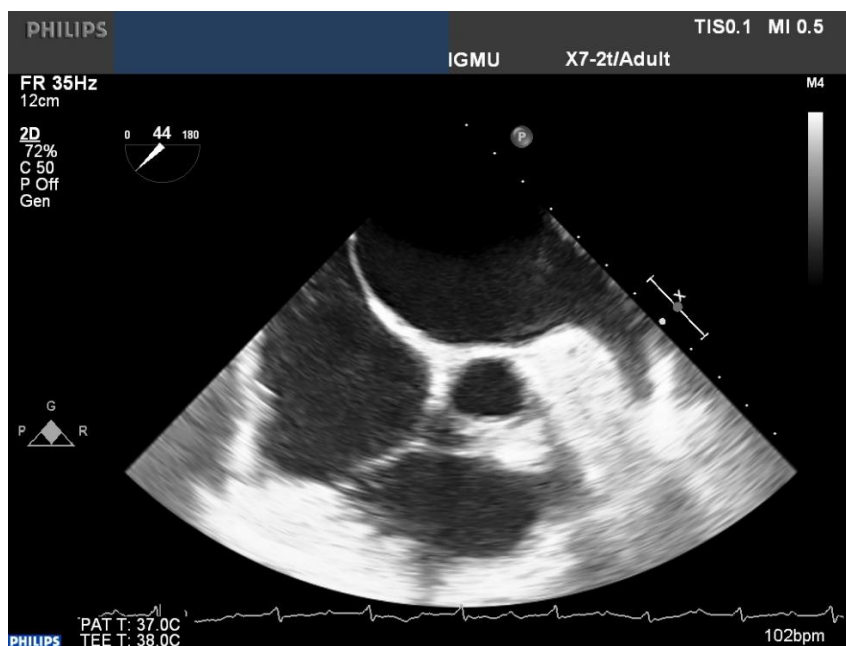


Рисунок 30. Контрольная ЧП ЭхоКГ (май 2017)

Также при контрольном обследовании в мае 2017 г. у больной было отмечено восстановление синусового ритма.

Причин развития тромбоза УЛП/ЛП, несмотря на регулярный прием АКТ, может быть множество. Одна из возможных – это наличие мутации в гене метилен-

тетрагидрофолатредуктазы, которая может оказывать влияние на эффективность прямых ингибиторов Ха фактора (ривароксабана, апиксабана и эдоксабана).

Также снижение эффективности апиксабана могло быть обусловлено наличием у больной выраженного ожирения. De Caterina R. и Lip G. В своей работе показали наличие такой возможности [50].

Нашей целью не было изучить причину, по которой произошел тромбоз УЛП у данной больной. Интересен факт растворения тромба на терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день. Помимо различных точек приложения данных ПОАК (апиксабан – ингибитор Ха фактора, дабигатран – прямой ингибитор Па фактора – тромбина), значение может иметь наличие у пациентки ХБП 3а стадии (СКФ по СКD-EPI от 30 до 59 мл/мин/1,73 м²), развившейся, вероятно, вследствие длительно существующего сахарного диабета с неудовлетворительным контролем гликемии и сопутствующей ему диабетической нефропатии. Дабигатран, как уже говорилось выше, в большей степени, чем остальные ПОАК, выводится через почки (на 80%). При снижении почечной функции происходит задержка выведения препарата и, следовательно, усиление его антикоагулянтного действия. В описанном случае именно этот механизм мог стать определяющим успешность замены апиксабана на дабигатран. Однако данная пациентка требует тщательного наблюдения с регулярной переоценкой факторов риска кровотечений с целью коррекции модифицируемых и функции почек для предотвращения возможных геморрагических осложнений.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Рост частоты снижения фильтрационной способности почек может быть связан с увеличением распространенности АГ и СД в популяции – главных факторов риска развития ХБП [46, 155]. Кроме того, при увеличении общей продолжительности жизни населения растет и процент пациентов с возрастным снижением функции почек [80]. АГ, диабет и возраст одновременно являются факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, фибрилляции предсердий [26]. И, хотя при терминальных стадиях ХБП сердечно-сосудистый риск является экстремально высоким, распространенность легкой, умеренной и тяжелой ХБП, также несущих риски, гораздо выше.

В нашей работе мы исследовали пациентов в диапазоне от незначительного до выраженного снижения СКФ (С1-С4 ХБП) с $КК \geq 15$ мл/мин ($КК \geq 30$ мл/мин только для дабигатрана в соответствии с инструкцией к препарату) на различной антикоагулянтной терапии. Тогда как обычно ХБП диагностируется при снижении $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² (в некоторых исследованиях даже ниже 50 мл/мин/1,73 м² [77]), мы постарались выявить редко диагностируемые и часто упускаемые практическими врачами, но оттого не менее значимые, С1 и С2 стадии ХБП, основываясь на результатах дополнительных методов исследования (общий анализ мочи, определение протеинурии с помощью тест-полосок, УЗИ почек) и длительности наблюдения более 3-х месяцев, необходимой для установления диагноза ХБП.

В субанализе исследования RE-LY [23], послужившим прототипом нашей работы, М. Vohm и соавт. продемонстрировали, что у пациентов, принимавших варфарин, снижение СКФ было более значительным по сравнению с пациентами, получавшими в качестве АКТ дабигатран в любой из доз (110 мг или 150 мг 2 раза в день). У пациентов с неудовлетворительным контролем МНО ухудшение СКФ происходило быстрее. Кроме того, снижение СКФ было более значительным и быстрым в группе пациентов, принимавших варфарин ранее. Также в данной работе было установлено влияние на функцию почек сопутствующего сахарного

диабета, проявлявшееся исходно более низкими показателями СКФ и более значимым ее снижением в группе СД. Самым значительным было снижение СКФ при сочетании СД и приема варфарина. Все это позволяет предполагать у ПОАК наличие вероятного нефропротективного действия (в сравнении с варфарином), замедляющего ухудшение почечной функции. Однако для подтверждения или опровержения данной гипотезы требуется проведение хорошо спланированных длительных масштабных проспективных исследований.

В субанализе исследования ROCKET-AF Christopher B. Fordyce [61] и соавт. в когорте пациентов с ухудшением почечной функции также выявили более значительное снижение КК у пациентов, получавших варфарин ($-4,3 \pm 14,6$ мл/мин) по сравнению с пациентами, получавшими ривароксабан ($-3,5 \pm 15,1$ мл/мин, $p < 0,001$).

Hijazi Z. и соавт. сравнили эффективность и безопасность терапии апиксабаном и варфарином в зависимости от изменения функции почек со временем, основываясь на данных исследования ARISTOTLE [82]. Клинически значимых различий в изменении функции почек за время наблюдения между группами апиксабана и варфарина выявлено не было.

В целом, по данным приведенных исследований, дабигатран и ривароксабан имели преимущество при сравнении с варфарином по влиянию на фильтрационную способность почек при длительном приеме, а апиксабан был сравним с ним.

В схожем по основной идее с нашей работой исследовании РКП V. Roldán и соавт. [135], изучавшем влияние на функцию почек одного антикоагулянтного препарата – АВК аценокумарола, приводятся данные о том, что спустя 2 года АКТ данным препаратом с поддержанием МНО от 2,0 до 3,0 у 21% пациентов с ФП отмечалось значимое снижение СКФ (>10 мл/мин/1,73 м²). Риск ТЭО оценивался по двум шкалам (CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc), риск кровотечений по шкале HAS-BLED, а исходная и в динамике функция почек по формуле MDRD. По уровню СКФ все пациенты были разделены на 4 группы: тяжелой ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), умеренно выраженной ХБП (СКФ 30 – 59 мл/мин/1,73 м²), легкой

ХБП (СКФ 60 – 89 мл/мин/1,73 м²) и нормальной функции почек (СКФ 90 мл/мин/1,73 м² и более). Креатинин плазмы оценивали при включении в исследование и через 2 года приема аценокумарола.

В нашей работе нам не удалось повторить результаты M. Bohm и Christopher V. Fordyce: скорость снижения СКФ и КК в среднем за месяц по отдельным препаратам (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) достоверно не различалась. Однако, она не различалась у пациентов в группах с ХБП и с нормальной функцией почек, хотя известно, что для ХБП характерно более быстрое снижение СКФ по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек (скорость физиологического снижения СКФ с возрастом в среднем составляет 1 мл/мин/1,73 м²/год) [7]. Возможно данный факт обусловлен адекватной нефропротекцией, проводимой нашим пациентам с помощью иАПФ, БРА, и статинов. Также можно допустить, что на фоне постоянного приема прямых оральных антикоагулянтов происходит замедление прогрессии ХБП, но для получения более существенных данных необходимы большая выборка больных и более длительное наблюдение.

У пациентов с ФПНЭ и сахарным диабетом отмечалась тенденция к большему числу больных с ХБП, в сравнении с пациентами без диабета ($p=0,08$). В то же время, достоверных различий по динамике почечной функции в данной подгруппе больных получено не было. Поражение почек при сахарном диабете – это результат развития диабетической микроангиопатии, на прогрессию которой помимо адекватной антикоагуляции, поддержания целевых уровней АД и липидов также оказывает влияние и контроль гликемии. В задачи нашей работы не входило сопоставление уровней гликемии и гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом.

Большим ограничением РКИ является набор четко ограниченного круга пациентов, что не позволяет распространить их выводы на другие когорты больных. Это делает проспективные исследования препаратов в реальной клинической практике весьма актуальными и востребованными.

Анализ эффективности и безопасности терапии в зависимости от функции почек

Пациенты с ФПНЭ и ХБП имеют повышенный риск не только ТЭО [63, 70, 84, 124], но и кровотечений [127]. В нашей работе данное утверждение также было справедливо: группы с ХБП и с нормальной функцией почек достоверно различались по количеству баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc ($p < 0,001$) и HAS-BLED ($p < 0,01$): Зачастую таким пациентам антикоагулянтная терапия вообще не назначается из-за опасений возникновения больших кровотечений [109].

Однако в крупном шведском когортном исследовании [66] было продемонстрировано, что пациентам с сочетанием ФП и ХБП лучше было назначать варфарин: частота комбинированной конечной точки (ишемический или геморрагический инсульты или смерть) была ниже среди принимавших варфарин по сравнению с теми, кто не получал антикоагулянтной терапии (скорректированное ОШ 0,76; 95% ДИ 0,72 – 0,80), несмотря на потенциальный риск кровотечений. В исследовании Stroke Prevention in Atrial Fibrillation 3 (SPAF 3) также было показано, что использование варфарина с поддержанием целевых значений МНО у пациентов с ФП и ХБП 3 стадии на 76% снижало количество ишемических инсультов/системных ТЭО (95% ДИ 42 – 90, $p < 0,001$) по сравнению с группой, принимавшей аспирин в сочетании с небольшой дозой варфарина, при сравнимом количестве кровотечений [75]. К. Dahal и соавт. в мета-анализе [49], изучавшем прием варфарина пациентами с различными стадиями ХБП, установили, что у пациентов с не терминальными стадиями болезни почек варфарин снижал риск ишемического инсульта/ТЭО (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54-0,89, $p = 0,004$, $I^2 = 48\%$), не оказывая значимого влияния на количество больших кровотечений (ОР 1,15, 95% ДИ 0,88-1,49, $p = 0,31$; $I^2 = 60\%$). В то же время, следует отметить, что при терминальных стадиях ХБП не было выявлено пользы от приема варфарина в отношении профилактики инсульта/ТЭО и снижения смертности (ОР 1,12; 95% ДИ 0,69-1,84; $p = 0,65$; $I^2 = 76\%$), однако повышался риск больших кровотечений (ОР 1,30, 95% ДИ 1,08 – 1,56, $p = 0,005$, $I^2 = 24\%$).

В нашей работе, как и в работе Мелехова А. В. и соавт., пациенты с ФП и ХБП были достоверно старше [3] своих коллег, не имевших патологии почек. Также у пациентов с ХБП средние значения баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED были достоверно выше по сравнению с пациентами без ХБП, что также совпало с данными вышеупомянутой работы [3].

Несмотря на наличие в среднем 4 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и связанный с этим высокий риск инсультов и ТЭО, за весь период наблюдения за пациентами нами не было зарегистрировано ни одного ТЭО (ишемического инсульта/системной ТЭ) и ни одного большого кровотечения. Таким образом, мы продемонстрировали, что антикоагулянтная терапия у пациентов как без ХБП, так и с ХБП при регулярном наблюдении за пациентами может быть достаточно безопасной и эффективной. Данное утверждение в равной степени применимо как к АВК варфарину, так и к более современным препаратам – представителям ПОАК.

К аналогичным выводам пришли авторы мета-анализа [74], где не было выявлено значимых различий по первичной конечной точке эффективности (инсульт и ТЭО) (ОР 0,64; 95% ДИ 0,39 – 1,04) и первичной конечной точке безопасности (риски большого кровотечения или комбинированной конечной точки большого кровотечения и небольшого клинически значимого кровотечения) (ОР 0,89, 95% ДИ 0,68 – 1,16) ПОАК против АВК у пациентов с ХБП. Пациенты с КК<30 мл/мин в исследование не включались.

Еще в одном крупном мета-анализе [140] также было показано, что ПОАК, назначаемые в рекомендуемых дозах, эффективны и безопасны по сравнению с АВК и НМГ у пациентов с ФП или ВТЭ и сопутствующим снижением почечной функции. Риск больших и клинически значимых небольших кровотечений был ниже на ривароксабане, апиксабане и дабигатране при легком снижении функции почек (КК 50 – 80 мл/мин) и сравним с традиционными антикоагулянтами при умеренном снижении функции почек (КК<50 мл/мин). При этом прием ПОАК ассоциировался с достоверно меньшей частотой инсульта и системных ТЭО по

сравнению с приемом варфарина у пациентов с ФП и легким/умеренным снижением почечной функции.

В мета-анализе, изучавшем риск кровотечений при приеме апиксабана в связи с ВТЭ и/или фибрилляцией предсердий пациентами со сниженной функцией почек [122], было установлено, что у пациентов с легкой степенью снижения КК (50 – 80 мл/мин) риск кровотечений на апиксабана был наименьшим по сравнению с эноксапаринном, аспирином и АВК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66 – 0,96; $I^2=13\%$). У пациентов с умеренным и тяжелым снижением функции почек (КК<50 мл/мин, но не менее 25-30 мл/мин) риск кровотечений на апиксабана был сравним с контрольной группой (ОР 1,01; 95% ДИ 0,49 – 2,10; $I^2=72\%$).

В литературном обзоре Cortese F. и соавт. [47] утверждают, что апиксабан является более эффективным в снижении рисков инсульта и ТЭО препаратом по сравнению с варфарином независимо от наличия ХБП.

В крупном мета-анализе G. Ando и соавт., вышедшем в 2017 г. [13], сравнивались относительные эффективность и безопасность всех доступных сегодня ПОАК у пациентов с ФП и умеренно выраженной ХБП. По мнению авторов, апиксабан и эдоксабан в полных дозах обладали оптимальным клиническим профилем.

В наше исследование был включен лишь один пациент с уровнем креатинина плазмы >200 мкмоль/л, удовлетворявший критериям (креатинин сыворотки>200 мкмоль/л, заместительная почечная терапия гемодиализом или трансплантация почки в анамнезе) шкалы HAS-BLED [127] для получения дополнительного балла за сниженную функцию почек. И хотя в абсолютном большинстве наших наблюдений этого балла не было, мы отмечали наличие явной тенденции к большему количеству кровотечений при наличии у пациентов ХБП, независимо от количества баллов по шкале HAS-BLED. Это является закономерным и соответствует данным, полученным ранее в других исследованиях [9, 54, 105, 109].

В нашем исследовании при первоначальном анализе выявлялось больше кровотечений на любой антикоагулянтной терапии у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Это согласуется с данными исследования ARISTOTLE [72], где частота кровотечений составила 3,0% в год среди пациентов, получавших апиксабан и страдающих сахарным диабетом, и 1,9% в год среди пациентов без сахарного диабета. Однако в нашей работе после скорректированного по факторам риска анализа зависимость количества кровотечений от СД нивелировалась.

При сравнении пациентов с ХБП по группам варфарина и ПОАК (регистровая и проспективная часть) отмечалась тенденция к большему количеству геморрагических событий на ПОАК ($p=0,06$). Однако, в то время как на ПОАК все кровотечения являлись малыми, на варфарине (по данным регистровой части нашей работы) были зарегистрированы большие кровотечения ($n=3$). Это является вполне закономерным, так как поддерживать МНО в целевом диапазоне большую часть времени, а особенно у пациентов со сниженной функцией почек, удается далеко не всегда [129]. Время пребывания в терапевтическом диапазоне $<65\%$ в сочетании с преобладанием нахождения МНО выше терапевтических значений ($>3,0$) влечет за собой увеличение числа геморрагических осложнений. В нашей работе у всех пациентов, принимавших варфарин, только в 23,9% случаев удавалось поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне (2,0 – 3,0) более 65% времени. Тем не менее, в нашем наблюдении (проспективная часть) больших кровотечений ни на варфарине, ни на ПОАК отмечено не было. Зачастую именно геморрагические события на варфарине служат поводом к смене антикоагулянта и переходу на ПОАК.

Больше всего геморрагических событий было зафиксировано у пациентов с ФП и 3а стадией ХБП, но следует учитывать, что и количество пациентов с 3а стадией было наибольшим по сравнению с другими стадиями ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как было показано во многих предшествующих работах, распространенность фибрилляции предсердий и хронической болезни почек увеличивается с возрастом. Учитывая существующую тенденцию к увеличению общей продолжительности жизни, а следовательно, и роста числа таких больных, проблема проведения эффективной и безопасной профилактики ТЭО при наличии фибрилляции предсердий будет возникать перед врачами все чаще и чаще. Имеющихся на сегодняшний день рекомендаций по антикоагулянтной терапии при сочетании ФП и ХБП, особенно далеко зашедших ее стадий, явно недостаточно для этих целей. Опасения врачей, связанные с избыточным риском кровотечений у пациентов с ХБП, также играют важную роль и приводят к недоназначению антикоагулянтов в этой когорте больных, в то время как именно они нуждаются в них даже больше, чем пациенты с сохранной функцией почек.

В последние годы развитие области медицины, изучающей тромбозы, гемостаз и терапию данных состояний, происходило очень быстро. Спектр антикоагулянтных препаратов в течение менее чем 10 последних лет значительно расширился. На смену единственным доступным на протяжении нескольких десятилетий АВК пришли новые, более узконаправленные и совершенные антикоагулянты. По результатам масштабных РКИ они доказали свои преимущества над варфарином в эффективности и безопасности у пациентов с нормальной функцией почек и с каждым годом все больше вытесняют антагонисты витамина К из клинической практики. У пациентов с ХБП, в том числе и при конечных стадиях ХБП (С5 и при заместительной почечной терапии), несмотря на имеющиеся ограничения, использование ПОАК также увеличивается с каждым годом.

С учетом вышеизложенного, изучение ПОАК у пациентов со сниженной фильтрационной функцией почек с характеристиками, не позволявшими включать их в основные РКИ, является очень актуальным, точно так же, как и прямые сравнительные исследования ПОАК между собой.

В нашей небольшой работе нам удалось показать, что у пациентов с ФП и 1-4 стадиями ХБП использование всех ПОАК при должном контроле за больными было эффективным и безопасным. Однако для более масштабных и однозначных выводов необходимо проведение крупных долгосрочных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и сопутствующей хронической болезнью почек преобладают пациенты с 3 стадией ХБП (64,1%).
2. Наличие хронической болезни почек или сахарного диабета не приводило к достоверному ухудшению функционального состояния почек у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологией, получающих адекватную медикаментозную терапию.
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью почек ни один из оральных антикоагулянтов (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не приводил к достоверному увеличению уровня креатинина либо к достоверному снижению клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI ($p > 0,05$ для всех показателей) при условии проведения адекватной медикаментозной нефропротекции иАПФ/БРА и статинами (более чем у 60-70% пациентов).
4. Терапия прямыми оральными антикоагулянтами (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью почек в течение в среднем 10 месяцев наблюдения продемонстрировала свою эффективность и безопасность: не было зафиксировано тромбоэмболических событий и больших кровотечений.
5. Малые геморрагические события у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и хронической болезнью почек достоверно чаще регистрировались на фоне приема ривароксабана (у 50% пациентов, вне зависимости от назначения полной или сниженной дозы) в сравнении с дабигатраном (15,4%; $p=0,03$), апиксабаном (17,4%; $p=0,04$) и варфарином (16,0%; $p=0,02$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно проводить раннюю диагностику и осуществлять регулярное динамическое наблюдение за пациентами с начальными стадиями (C1 и C2) хронической болезни почек (ХБП) и фибрилляцией предсердий, получающих терапию оральными антикоагулянтами, в связи с повышением риска развития малых геморрагических событий у данного пула пациентов на фоне антикоагулянтной терапии, по сравнению с пациентами без хронической болезни почек.
2. У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и ХБП C1-C4 стадий для профилактики тромбоэмболических осложнений в клинической практике могут быть эффективно и безопасно использованы все представители прямых оральных антикоагулянтов, при строгом соблюдении инструкции и правильном выборе дозы препарата.
3. Терапию дабигатраном и апиксабаном у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХБП можно рассматривать как приоритетную с точки зрения риска развития кровотечений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови

FDA (Food and Drug Administration) — ассоциация управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США

ISTH — (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Международное общество по проблемам тромбоза и гемостаза

MDRD — Modification of Diet in Renal Disease Study

ABK — антагонисты витамина K

АГ — артериальная гипертензия

АКТ — антикоагулянтная терапия

Ал/Кр соотношение — альбумин/креатинин соотношение в моче

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

ТД — терапевтический диапазон (МНО)

ВЧК — внутричерепное кровоотечение

ДИ — доверительный интервал

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ИМТ — индекс массы тела

КК — клиренс креатинина

ЛЖ — левый желудочек

МЖП – межжелудочковая перегородка

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК – оральные антикоагулянты

ОАМ – общий анализ мочи

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РКП – реальная клиническая практика

С1 – С5 – стадии ХБП

С5Д – пятая стадия ХБП, диализ

СД – сахарный диабет

СКВ – системная красная волчанка

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТД – терапевтический диапазон

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФПНЭ – фибрилляция предсердий неклапанной этиологии

ХБП — хроническая болезнь почек

ХБП(-) – группа пациентов с нормальной функцией почек

ХБП(+) – группа пациентов с хронической болезнью почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиография

ЭхоКГ — эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Дата обращения: 08.04.2018.
2. Даабуль И.С., Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018; 14(3): 350-355. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-350-355.
3. Мелехов А. В., Дадашова Э. Ф., Никитин И. Г. Нарушение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: практические аспекты. Кардиология. 2018; 58 (S1): 4–11.
4. Мухин Н. А., Глыбочко П. В., Свистунов А. А., Фомин В. В., Киякбаев Г. Г. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. Терапевтический архив. 2016; 88 (6): 4 – 8. DOI: 10.17116/terarkh20168864-8.
5. Ревешвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Горев М. В., Нардая Ш. Г., Шпектор А. В., Попов С. В., Яшин С. М., Покушалов Е. А., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Гиляров М. Ю., Голицын С. П. Клинические рекомендации: "Диагностика и лечение фибрилляции предсердий". Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Российское кардиологическое общество. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов // . – 2017.
6. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Цыгин А. Н., Шутов А. М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. // Нефрология. – 2012. – Т. 16 (1). – С. 89 - 115.
7. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Комитет экспертов Российского кардиологического общества

(РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 8 (112). – С. 7 - 37.

8. Соколова А. А., Царев И. Л., Напалков Д. А., Сулимов В. А. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий: состояние проблемы в рутинной клинической практике. Трудный пациент. 2015; 13 (7): 36 – 40.

9. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – 2017. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. Дата обращения: 24.04.2018.

10. Abdelhafiz A. H., Myint M. P., Tayek J. A., Wheeldon N. M. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis // Clin Ther. – 2009. – Т. 31, № 7. – С. 1534-9.

11. Alonso A., Lopez F. L., Matsushita K., Loehr L. R., Agarwal S. K., Chen L. Y., Soliman E. Z., Astor B. C., Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Circulation. – 2011. – Т. 123, № 25. – С. 2946-53.

12. Ananthapanyasut W., Napan S., Rudolph E. H., Harindhanavudhi T., Ayash H., Guglielmi K. E., Lerma E. V. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 173-81.

13. Andò 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. – Т. 231. – С. 162-169.

14. Andrew N. E., Thrift A. G., Cadilhac D. A. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? // *Neuroepidemiology*. – 2013. – T. 40, № 4. – C. 227-39.
15. Ansell J., Hirsh J., Hylek E., Jacobson A., Crowther M., Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. – 2008. – T. 133, № 6 Suppl. – C. 160S-198S.
16. Apostolakis S., Guo Y., Lane D. A., Buller H., Lip G. Y. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial // *Eur Heart J*. – 2013. – T. 34, № 46. – C. 3572-9.
17. Baber U., Howard V. J., Halperin J. L., Soliman E. Z., Zhang X., McClellan W., Warnock D. G., Muntner P. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – T. 4, № 1. – C. 26-32.
18. Banerjee A., Fauchier L., Vourc'h P., Andres C. R., Taillandier S., Halimi J. M., Lip G. Y. Renal impairment and ischemic stroke risk assessment in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – T. 61, № 20. – C. 2079-87.
19. Bansal N., Fan D., Hsu C. Y., Ordonez J. D., Go A. S. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease // *J Am Heart Assoc*. – 2014. – T. 3, № 5. – C. e001303.
20. Bansal N., Zelnick L. R., Alonso A., Benjamin E. J., de Boer I. H., Deo R., Katz R., Kestenbaum B., Mathew J., Robinson-Cohen C., Sarnak M. J., Shlipak M. G., Sotoodehnia N., Young B., Heckbert S. R. 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. – T. 12, № 9. – C. 1386-1398.

21. Björck F., Renlund H., Lip G. Y., Wester P., Svensson P. J., Själander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation // *JAMA Cardiol.* – 2016. – T. 1, № 2. – C. 172-80.
22. Boehringer Ingelheim Canada Ltd. PRADAXA. Product Monograph. // – December 15, 2016. – C. 1 - 70.
23. Böhm M., Ezekowitz M. D., Connolly S. J., Eikelboom J. W., Hohnloser S. H., Reilly P. A., Schumacher H., Brueckmann M., Schirmer S. H., Kratz M. T., Yusuf S., Diener H. C., Hijazi Z., Wallentin L. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – T. 65, № 23. – C. 2481-93.
24. Bonde A. N., Lip G. Y., Kamper A. L., Hansen P. R., Lamberts M., Hommel K., Hansen M. L., Gislason G. H., Torp-Pedersen C., Olesen J. B. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – T. 64, № 23. – C. 2471-82.
25. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., Popescu M. I., Rasmussen L. H., Petrescu L., Crijns H. J., Tavazzi L., Maggioni A. P., Lip G. Y. Corrigendum: Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes // *Sci Rep.* – 2017. – T. 7. – C. 42379.
26. Boriani G., Savelieva I., Dan G. A., Deharo J. C., Ferro C., Israel C. W., Lane D. A., La Manna G., Morton J., Mitjans A. M., Vos M. A., Turakhia M. P., Lip G. Y., reviewers D. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace.* – 2015. – T. 17, № 8. – C. 1169-96.
27. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., Fantecchi E., Popescu M. I., Rasmussen L. H., Sinagra G., Petrescu L., Tavazzi L., Maggioni A. P., Lip G. Y. Asymptomatic atrial

fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry // *Am J Med.* – 2015. – T. 128, № 5. – C. 509-18.e2.

28. Bos M. J., Koudstaal P. J., Hofman A., Breteler M. M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study // *Stroke.* – 2007. – T. 38, № 12. – C. 3127-32.

29. Brodsky S. V., Nadasdy T., Rovin B. H., Satoskar A. A., Nadasdy G. M., Wu H. M., Bhatt U. Y., Hebert L. A. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate // *Kidney Int.* – 2011. – T. 80, № 2. – C. 181-9.

30. Brodsky S. V., Collins M., Park E., Rovin B. H., Satoskar A. A., Nadasdy G., Wu H., Bhatt U., Nadasdy T., Hebert L. A. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease // *Nephron Clin Pract.* – 2010. – T. 115, № 2. – C. c142-6.

31. Bukowska A., Lendeckel U., Krohn A., Keilhoff G., ten Have S., Neumann K. H., Goette A. Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney // *Europace.* – 2008. – T. 10, № 10. – C. 1212-7.

32. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I. C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorenek B., Heldal M., Hohloser S. H., Kolh P., Le Heuzey J. Y., Ponikowski P., Rutten F. H., Guidelines E. C. f. P. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Europace.* – 2010. – T. 12, № 10. – C. 1360-420.

33. Chan K. E., Giugliano R. P., Patel M. R., Abramson S., Jardine M., Zhao S., Perkovic V., Maddux F. W., Piccini J. P. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With

Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF // J Am Coll Cardiol. – 2016. – T. 67, № 24. – C. 2888-99.

34. Chan K. E., Edelman E. R., Wenger J. B., Thadhani R. I., Maddux F. W. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis // Circulation. – 2015. – T. 131, № 11. – C. 972-9.

35. Chan K. E., Lazarus J. M., Thadhani R., Hakim R. M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation // J Am Soc Nephrol. – 2009. – T. 20, № 10. – C. 2223-33.

36. Chan Y. H., Yeh Y. H., Hsieh M. Y., Chang C. Y., Tu H. T., Chang S. H., See L. C., Kuo C. F., Kuo C. T. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: A nationwide cohort study in Taiwan // Int J Cardiol. – 2018. – T. 265. – C. 83-89.

37. Chan Y. H., Yeh Y. H., See L. C., Wang C. L., Chang S. H., Lee H. F., Wu L. S., Tu H. T., Kuo C. T. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin // J Am Coll Cardiol. – 2016. – T. 68, № 21. – C. 2272-2283.

38. Chatrou M. L., Winckers K., Hackeng T. M., Reutelingsperger C. P., Schurgers L. J. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists // Blood Rev. – 2012. – T. 26, № 4. – C. 155-66.

39. Chugh S. S., Havmoeller R., Narayanan K., Singh D., Rienstra M., Benjamin E. J., Gillum R. F., Kim Y. H., McAnulty J. H., Zheng Z. J., Forouzanfar M. H., Naghavi M., Mensah G. A., Ezzati M., Murray C. J. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // Circulation. – 2014. – T. 129, № 8. – C. 837-47.

40. Colilla S., Crow A., Petkun W., Singer D. E., Simon T., Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population // Am J Cardiol. – 2013. – T. 112, № 8. – C. 1142-7.

41. Collins A. J., Kasiske B., Herzog C., Chavers B., Foley R., Gilbertson D., Grimm R., Liu J., Louis T., Manning W., Matas A., McBean M., Murray A., St Peter W., Xue J., Fan Q., Guo H., Li S., Roberts T., Snyder J., Solid C., Wang C., Weinhandl E., Arko C., Chen

S. C., Dalleska F., Daniels F., Dunning S., Ebben J., Frazier E., Johnson R., Sheets D., Forrest B., Berrini D., Constantini E., Everson S., Frederick P., Eggers P., Agodoa L., System U. S. R. D. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States // *Am J Kidney Dis.* – 2005. – T. 45, № 1 Suppl 1. – C. A5-7, S1-280.

42. Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M., Hohnloser S., Chrolavicius S., Yusuf S., Investigators A. W. G. o. t. A. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2006. – T. 367, № 9526. – C. 1903-12.

43. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P. A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B. S., Darius H., Diener H. C., Joyner C. D., Wallentin L., Investigators R.-L. S. C. a. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2009. – T. 361, № 12. – C. 1139-51.

44. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C., Diener H. C., Hart R., Golitsyn S., Flaker G., Avezum A., Hohnloser S. H., Diaz R., Talajic M., Zhu J., Pais P., Budaj A., Parkhomenko A., Jansky P., Commerford P., Tan R. S., Sim K. H., Lewis B. S., Van Mieghem W., Lip G. Y., Kim J. H., Lanas-Zanetti F., Gonzalez-Hermosillo A., Dans A. L., Munawar M., O'Donnell M., Lawrence J., Lewis G., Afzal R., Yusuf S., Investigators A. S. C. a. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2011. – T. 364, № 9. – C. 806-17.

45. Coresh J., Astor B. C., Greene T., Eknoyan G., Levey A. S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am J Kidney Dis.* – 2003. – T. 41, № 1. – C. 1-12.

46. Coresh J., Selvin E., Stevens L. A., Manzi J., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Levey A. S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States // JAMA. – 2007. – T. 298, № 17. – C. 2038-47.
47. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Ricci G., Carbonara S., Franchini C., Pia Schiavone B. I., Corbo F., Ciccone M. M. Apixaban: Effective and Safe in Preventing Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Failure // Curr Med Chem. – 2017. – T. 24, № 34. – C. 3813-3827.
48. Coumadin® (warfarin) prescribing information. BristolMyers Squibb Co., Princeton, NJ; https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. – 2018 (Дата обращения: 12.06.2018).
49. Dahal K., Kunwar S., Rijal J., Schulman P., Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies // Chest. – 2016. – T. 149, № 4. – C. 951-9.
50. De Caterina R., Lip G. Y. H. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight-a systematic literature review // Clin Res Cardiol. – 2017. – T. 106, № 8. – C. 565-572.
51. De Vriese A. S., Caluwé R., Bailleul E., De Bacquer D., Borrey D., Van Vlem B., Vandecasteele S. J., Emmerechts J. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients // Am J Kidney Dis. – 2015. – T. 66, № 1. – C. 91-8.
52. Deo R., Katz R., Kestenbaum B., Fried L., Sarnak M. J., Psaty B. M., Siscovick D. S., Shlipak M. G. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects // J Card Fail. – 2010. – T. 16, № 1. – C. 55-60.
53. Dias C., Moore K. T., Murphy J., Ariyawansa J., Smith W., Mills R. M., Weir M. R. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis // Am J Nephrol. – 2016. – T. 43, № 4. – C. 229-36.
54. DiMarco J. P., Flaker G., Waldo A. L., Corley S. D., Greene H. L., Safford R. E., Rosenfeld L. E., Mitrani G., Nemeth M., Investigators A. Factors affecting bleeding risk

during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *Am Heart J.* – 2005. – T. 149, № 4. – C. 650-6.

55. Eckardt K. U., Coresh J., Devuyst O., Johnson R. J., Köttgen A., Levey A. S., Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden // *Lancet.* – 2013. – T. 382, № 9887. – C. 158-69.

56. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, Paolasso E, De Caterina R, Husted S, O'Donnell M, Yusuf S, Hart RG. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2012. – T. 21. – C. 429 - 435.

57. Eriksson B. I., Quinlan D. J., Eikelboom J. W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism // *Annu Rev Med.* – 2011. – T. 62. – C. 41-57.

58. Fang M. C., Go A. S., Chang Y., Borowsky L. H., Pomernacki N. K., Udaltsova N., Singer D. E. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2010. – T. 3, № 6. – C. 624-31.

59. Fanola C. L., Mooney D., Cowan A. J., Ko D., Sisson E. K., Henault L. E., Tripodis Y., Hylek E. M. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants // *Am Heart J.* – 2017. – T. 184. – C. 150-155.

60. Foley R. N. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure // *Semin Dial.* – 2003. – T. 16, № 2. – C. 111-7.

61. Fordyce C. B., Hellkamp A. S., Lokhnygina Y., Lindner S. M., Piccini J. P., Becker R. C., Berkowitz S. D., Breithardt G., Fox K. A., Mahaffey K. W., Nessel C. C., Singer D. E., Patel M. R., Investigators R. A. S. C. a. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF // *Circulation.* – 2016. – T. 134, № 1. – C. 37-47.

62. Foundation N. K. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – T. 39, № 2 Suppl 1. – C. S1-266.
63. Fox K. A., Piccini J. P., Wojdyla D., Becker R. C., Halperin J. L., Nessel C. C., Paolini J. F., Hankey G. J., Mahaffey K. W., Patel M. R., Singer D. E., Califf R. M. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // *Eur Heart J.* – 2011. – T. 32, № 19. – C. 2387-94.
64. Freedman B., Potpara T. S., Lip G. Y. Stroke prevention in atrial fibrillation // *Lancet.* – 2016. – T. 388, № 10046. – C. 806-17.
65. Freedman B., Camm J., Calkins H., Healey J. S., Rosenqvist M., Wang J., Albert C. M., Anderson C. S., Antoniou S., Benjamin E. J., Boriani G., Brachmann J., Brandes A., Chao T. F., Conen D., Engdahl J., Fauchier L., Fitzmaurice D. A., Friberg L., Gersh B. J., Gladstone D. J., Glotzer T. V., Gwynne K., Hankey G. J., Harbison J., Hillis G. S., Hills M. T., Kamel H., Kirchhof P., Kowey P. R., Krieger D., Lee V. W. Y., Levin L., Lip G. Y. H., Lobban T., Lowres N., Mairesse G. H., Martinez C., Neubeck L., Orchard J., Piccini J. P., Poppe K., Potpara T. S., Puererfellner H., Rienstra M., Sandhu R. K., Schnabel R. B., Siu C. W., Steinhubl S., Svendsen J. H., Svennberg E., Themistoclakis S., Tieleman R. G., Turakhia M. P., Tveit A., Uittenbogaart S. B., Van Gelder I. C., Verma A., Wachter R., Yan B. P., Collaborators A.-S. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration // *Circulation.* – 2017. – T. 135, № 19. – C. 1851-1867.
66. Friberg L., Benson L., Lip G. Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study // *Eur Heart J.* – 2015. – T. 36, № 5. – C. 297-306.
67. Fuster V., Rydén L. E., Cannom D. S., Crijns H. J., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., Halperin J. L., Le Heuzey J. Y., Kay G. N., Lowe J. E., Olsson S. B., Prystowsky E. N., Tamargo J. L., Wann S., Smith S. C., Jacobs A. K., Adams C. D., Anderson J. L., Antman

E. M., Hunt S. A., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L., Riegel B., Priori S. G., Blanc J. J., Budaj A., Camm A. J., Dean V., Deckers J. W., Despres C., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Zamorano J. L., Guidelines A. C. o. C. A. H. A. T. F. o. P., Guidelines E. S. o. C. C. f. P., Association E. H. R., Society H. R. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Circulation*. – 2006. – T. 114, № 7. – C. e257-354.

68. Giugliano R. P., Ruff C. T., Braunwald E., Murphy S. A., Wiviott S. D., Halperin J. L., Waldo A. L., Ezekowitz M. D., Weitz J. I., Špinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L. T., Patel S. P., Patel I., Hanyok J. J., Mercuri M., Antman E. M., Investigators E. A.-T. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. – 2013. – T. 369, № 22. – C. 2093-104.

69. Gladstone D. J., Spring M., Dorian P., Panzov V., Thorpe K. E., Hall J., Vaid H., O'Donnell M., Laupacis A., Côté R., Sharma M., Blakely J. A., Shuaib A., Hachinski V., Coutts S. B., Sahlas D. J., Teal P., Yip S., Spence J. D., Buck B., Verreault S., Casaubon L. K., Penn A., Selchen D., Jin A., Howse D., Mehdiratta M., Boyle K., Aviv R., Kapral M. K., Mamdani M., Coordinators E. I. a. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke // *N Engl J Med*. – 2014. – T. 370, № 26. – C. 2467-77.

70. Go A. S., Fang M. C., Udaltsova N., Chang Y., Pomernacki N. K., Borowsky L., Singer D. E., Investigators A. S. 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. – T. 119, № 10. – C. 1363-9.

71. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A., Chang Y., Henault L. E., Selby J. V., Singer D. E. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm

management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. – 2001. – T. 285, № 18. – C. 2370-5.

72. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J., Lopes R. D., Hylek E. M., Hanna M., Al-Khalidi H. R., Ansell J., Atar D., Avezum A., Bahit M. C., Diaz R., Easton J. D., Ezekowitz J. A., Flaker G., Garcia D., Geraldes M., Gersh B. J., Golitsyn S., Goto S., Hermosillo A. G., Hohnloser S. H., Horowitz J., Mohan P., Jansky P., Lewis B. S., Lopez-Sendon J. L., Pais P., Parkhomenko A., Verheugt F. W., Zhu J., Wallentin L., Investigators A. C. a. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. – 2011. – T. 365, № 11. – C. 981-92.

73. Guttman O. P., Pavlou M., O'Mahony C., Monserrat L., Anastasakis A., Rapezzi C., Biagini E., Gimeno J. R., Limongelli G., Garcia-Pavia P., McKenna W. J., Omar R. Z., Elliott P. M., Investigators H. C. O. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA) // Eur J Heart Fail. – 2015. – T. 17, № 8. – C. 837-45.

74. Harel Z., Sholzberg M., Shah P. S., Pavenski K., Harel S., Wald R., Bell C. M., Perl J. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD // J Am Soc Nephrol. – 2014. – T. 25, № 3. – C. 431-42.

75. Hart R. G., Pearce L. A., Asinger R. W., Herzog C. A. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – T. 6, № 11. – C. 2599-604.

76. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation // Ann Intern Med. – 2007. – T. 147, № 8. – C. 590-2.

77. Hart R. G., Ingram A. J., Eikelboom J. W. Which Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Should Receive Anticoagulation-And With Which Anticoagulant? // Can J Cardiol. – 2017. – T. 33, № 2. – C. 211-213.

78. Hart R. G., Pearce L. A., Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med.* – 2007. – T. 146, № 12. – C. 857-67.
79. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H. C., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A. J., Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.* – 2015. – T. 17, № 10. – C. 1467-507.
80. Hemmelgarn B. R., Zhang J., Manns B. J., Tonelli M., Larsen E., Ghali W. A., Southern D. A., McLaughlin K., Mortis G., Culleton B. F. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly // *Kidney Int.* – 2006. – T. 69, № 12. – C. 2155-61.
81. Hijazi Z., Hohnloser S. H., Oldgren J., Andersson U., Connolly S. J., Eikelboom J. W., Ezekowitz M. D., Reilly P. A., Siegbahn A., Yusuf S., Wallentin L. 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. – T. 129, № 9. – C. 961-70.
82. Hijazi Z., Hohnloser S. H., Andersson U., Alexander J. H., Hanna M., Keltai M., Parkhomenko A., López-Sendón J. L., Lopes R. D., Siegbahn A., Granger C. B., Wallentin L. 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. – T. 1, № 4. – C. 451-60.
83. Hobbs F. D., Fitzmaurice D. A., Mant J., Murray E., Jowett S., Bryan S., Raftery J., Davies M., Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study // *Health Technol Assess.* – 2005. – T. 9, № 40. – C. iii-iv, ix-x, 1-74.

84. Hohnloser S. H., Hijazi Z., Thomas L., Alexander J. H., Amerena J., Hanna M., Keltai M., Lanas F., Lopes R. D., Lopez-Sendon J., Granger C. B., Wallentin L. 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. – T. 33, № 22. – C. 2821-30.
85. Hylek E. M., Held C., Alexander J. H., Lopes R. D., De Caterina R., Wojdyla D. M., Huber K., Jansky P., Steg P. G., Hanna M., Thomas L., Wallentin L., Granger C. B. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – T. 63, № 20. – C. 2141-2147.
86. James M. T., Hemmelgarn B. R., Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease // *Lancet.* – 2010. – T. 375, № 9722. – C. 1296-309.
87. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H., Cigarroa J. E., Cleveland J. C., Conti J. B., Ellinor P. T., Ezekowitz M. D., Field M. E., Murray K. T., Sacco R. L., Stevenson W. G., Tchou P. J., Tracy C. M., Yancy C. W., Guidelines A. C. o. C. A. H. A. T. F. o. P. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – T. 64, № 21. – C. e1-76.
88. Jørgensen H. S., Nakayama H., Reith J., Raaschou H. O., Olsen T. S. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study // *Stroke.* – 1996. – T. 27, № 10. – C. 1765-9.
89. Khadzhynov D., Wagner F., Formella S., Wiegert E., Moschetti V., Slowinski T., Neumayer H. H., Liesenfeld K. H., Lehr T., Härtter S., Friedman J., Peters H., Clemens A. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease // *Thromb Haemost.* – 2013. – T. 109, № 4. – C. 596-605.

90. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter., Suppl.* – 2013. – T. 3. – C. 1 - 150.
91. Kimachi M., Furukawa T. A., Kimachi K., Goto Y., Fukuma S., Fukuhara S. 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. – T. 11. – C. CD011373.
92. Kimura K., Minematsu K., Yamaguchi T., (J-MUSIC) J. M. S. I. C. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2005. – T. 76, № 5. – C. 679-83.
93. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H. C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereios S., Dobrev D., Ferro J. M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S. H., Kolh P., Lip G. Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J. L., Taylor C. J., Van Gelder I. C., Voors A. A., Windecker S., Zamorano J. L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Europace.* – 2016. – T. 18, № 11. – C. 1609-1678.
94. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H. C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselman F., Coca A., De Caterina R., Deftereios S., Dobrev D., Ferro J. M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S. H., Kolh P., Lip G. Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J. L., Taylor C. J., Van Gelder I. C., Voors A. A., Windecker S., Zamorano J. L., Zeppenfeld K., Members: A. T. F., Reviewers: D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) // Eur J Cardiothorac Surg. – 2016.10.1093/ejcts/ezw313.

95. Kooiman J., van der Hulle T., Maas H., Wiebe S., Formella S., Clemens A., van Buren M., Janssen M., Rabelink T. J., Huisman M. V. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b.i.d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease // J Am Coll Cardiol. – 2016. – T. 67, № 20. – C. 2442-2444.

96. Kubitza D., Becka M., Mueck W., Halabi A., Maatouk H., Klause N., Lufft V., Wand D. D., Philipp T., Bruck H. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor // Br J Clin Pharmacol. – 2010. – T. 70, № 5. – C. 703-12.

97. Lau Y. C., Proietti M., Guiducci E., Blann A. D., Lip G. Y. H. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease // J Am Coll Cardiol. – 2016. – T. 68, № 13. – C. 1452-1464.

98. Lehr T., Haertter S., Liesenfeld K. H., Staab A., Clemens A., Reilly P. A., Friedman J. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation // J Clin Pharmacol. – 2012. – T. 52, № 9. – C. 1373-8.

99. Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro A. F., Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J., Collaboration) C.-E. C. K. D. E. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann Intern Med. – 2009. – T. 150, № 9. – C. 604-12.

100. Limdi N. A., Limdi M. A., Cavallari L., Anderson A. M., Crowley M. R., Baird M. F., Allon M., Beasley T. M. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function // Am J Kidney Dis. – 2010. – T. 56, № 5. – C. 823-31.

101. Limdi N. A., Beasley T. M., Baird M. F., Goldstein J. A., McGwin G., Arnett D. K., Acton R. T., Allon M. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – T. 20, № 4. – C. 912-21.
102. Lindner S. M., Fordyce C. B., Hellkamp A. S., Lokhnygina Y., Piccini J. P., Breithardt G., Mahaffey K. W., Singer D. E., Hacke W., Halperin J. L., Hankey G. J., Berkowitz S. D., Nessel C. C., Becker R. C., Fox K. A., Patel M. R., Investigators R. A. S. C. a. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A 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) Analysis // *Circulation.* – 2017. – T. 135, № 10. – C. 1001-1003.
103. MacIntyre C., Lakdawala N. K. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circulation.* – 2016. – T. 133, № 19. – C. 1901-5.
104. Majeed A., Hwang H. G., Connolly S. J., Eikelboom J. W., Ezekowitz M. D., Wallentin L., Brueckmann M., Fraessdorf M., Yusuf S., Schulman S. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin // *Circulation.* – 2013. – T. 128, № 21. – C. 2325-32.
105. Manzano-Fernández S., Cambroner F., Caro-Martínez C., Hurtado-Martínez J. A., Marín F., Pastor-Pérez F. J., Mateo-Martínez A., Sánchez-Martínez M., Pinar-Bermúdez E., Valdés M. Mild kidney disease as a risk factor for major bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary stenting // *Thromb Haemost.* – 2012. – T. 107, № 1. – C. 51-8.
106. Marcos E. G., Geelhoed B., Van Der Harst P., Bakker S. J. L., Gansevoort R. T., Hillege H. L., Van Gelder I. C., Rienstra M. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study // *Europace.* – 2017. – T. 19, № 12. – C. 1930-1936.
107. Marijon E., Le Heuzey J. Y., Connolly S., Yang S., Pogue J., Brueckmann M., Eikelboom J., Themeles E., Ezekowitz M., Wallentin L., Yusuf S., Investigators R.-L.

Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study // *Circulation*. – 2013. – T. 128, № 20. – C. 2192-201.

108. Marini C., De Santis F., Sacco S., Russo T., Olivieri L., Totaro R., Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study // *Stroke*. – 2005. – T. 36, № 6. – C. 1115-9.

109. Marinigh R., Lane D. A., Lip G. Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – T. 57, № 12. – C. 1339-48.

110. Matsushita K., Ballew S. H., Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. – 2016. – T. 25, № 6. – C. 518-523.

111. Matsushita K., Selvin E., Bash L. D., Astor B. C., Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am J Kidney Dis*. – 2010. – T. 55, № 4. – C. 648-59.

112. Matsushita K., van der Velde M., Astor B. C., Woodward M., Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J., Gansevoort R. T., Consortium C. K. D. P. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // *Lancet*. – 2010. – T. 375, № 9731. – C. 2073-81.

113. Mavrakanas T. A., Samer C. F., Nessim S. J., Frisch G., Lipman M. L. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients // *J Am Soc Nephrol*. – 2017. – T. 28, № 7. – C. 2241-2248.

114. McAlister F., Wiebe N., Jun M., Sandhu R., James M., McMurtry M., Hemmelgarn B., Tonelli M. Are Existing Risk Scores for Nonvalvular Atrial Fibrillation Useful for Prediction or Risk Adjustment in Patients With Chronic Kidney Disease? // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2017. – T. 33. – C. 243 - 252.

115. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., Cushman M., Das S. R., de Ferranti S., Després J. P., Fullerton H. J., Howard V. J., Huffman M. D., Isasi C. R., Jiménez M. C., Judd S. E., Kissela B. M., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Liu S., Mackey R. H., Magid D. J., McGuire D. K., Mohler E. R., Moy C. S., Muntner P., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D. K., Reeves M. J., Rodriguez C. J., Rosamond W., Sorlie P. D., Stein J., Towfighi A., Turan T. N., Virani S. S., Woo D., Yeh R. W., Turner M. B., Members W. G., Committee A. H. A. S., Subcommittee S. S. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2016. – T. 133, № 4. – C. e38-360.
116. Nakayama M., Metoki H., Terawaki H., Ohkubo T., Kikuya M., Sato T., Nakayama K., Asayama K., Inoue R., Hashimoto J., Totsune K., Hoshi H., Ito S., Imai Y. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population--the Ohasama study // *Nephrol Dial Transplant*. – 2007. – T. 22, № 7. – C. 1910-5.
117. Nelson S. E., Shroff G. R., Li S., Herzog C. A. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients // *J Am Heart Assoc*. – 2012. – T. 1, № 4. – C. e002097.
118. Ng K. P., Edwards N. C., Lip G. Y., Townend J. N., Ferro C. J. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation // *Am J Kidney Dis*. – 2013. – T. 62, № 3. – C. 615-32.
119. Oldgren J., Healey J. S., Ezekowitz M., Commerford P., Avezum A., Pais P., Zhu J., Jansky P., Sigamani A., Morillo C. A., Liu L., Damasceno A., Grinvalds A., Nakamya J., Reilly P. A., Keltai K., Van Gelder I. C., Yusufali A. H., Watanabe E., Wallentin L., Connolly S. J., Yusuf S., Investigators R.-L. A. F. R. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry // *Circulation*. – 2014. – T. 129, № 15. – C. 1568-76.

120. Olesen J. B., Lip G. Y., Kamper A. L., Hommel K., Køber L., Lane D. A., Lindhardsen J., Gislason G. H., Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease // *N Engl J Med.* – 2012. – T. 367, № 7. – C. 625-35.
121. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J., Pan G., Singer D. E., Hacke W., Breithardt G., Halperin J. L., Hankey G. J., Piccini J. P., Becker R. C., Nessel C. C., Paolini J. F., Berkowitz S. D., Fox K. A., Califf R. M., Investigators R. A. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2011. – T. 365, № 10. – C. 883-91.
122. Pathak R., Pandit A., Karmacharya P., Aryal M. R., Ghimire S., Poudel D. R., Shamoun F. E. Meta-analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment // *Am J Cardiol.* – 2015. – T. 115, № 3. – C. 323-7.
123. Pengo V., Crippa L., Falanga A., Finazzi G., Marongiu F., Moia M., Palareti G., Poli D., Testa S., Tiraferri E., Tositto A., Tripodi A., Siragusa S., Manotti C. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results // *J Thromb Haemost.* – 2012. – T. 10, № 10. – C. 1979-87.
124. Piccini J. P., Stevens S. R., Chang Y., Singer D. E., Lokhnygina Y., Go A. S., Patel M. R., Mahaffey K. W., Halperin J. L., Breithardt G., Hankey G. J., Hacke W., Becker R. C., Nessel C. C., Fox K. A., Califf R. M., Investigators R. A. S. C. a. 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. – T. 127, № 2. – C. 224-32.
125. Piccini J. P., Garg J., Patel M. R., Lokhnygina Y., Goodman S. G., Becker R. C., Berkowitz S. D., Breithardt G., Hacke W., Halperin J. L., Hankey G. J., Nessel C. C., Mahaffey K. W., Singer D. E., Califf R. M., Fox K. A., Investigators R. A. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial // *Eur Heart J.* – 2014. – T. 35, № 28. – C. 1873-80.

126. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., Cooney M. T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M. S., Hobbs F. D., Løchen M. L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D. J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., Bart van der Worp H., van Dis I., Verschuren W. M., Members: A. T. F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Atherosclerosis*. – 2016. – T. 252. – C. 207-74.
127. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaat R., de Vos C. B., Crijns H. J., Lip G. Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest*. – 2010. – T. 138, № 5. – C. 1093-100.
128. Pistoia F., Sacco S., Tiseo C., Degan D., Ornello R., Carolei A. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke // *Cardiol Clin*. – 2016. – T. 34, № 2. – C. 255-68.
129. Pokorney S. D., Simon D. N., Thomas L., Fonarow G. C., Kowey P. R., Chang P., Singer D. E., Ansell J., Blanco R. G., Gersh B., Mahaffey K. W., Hylek E. M., Go A. S., Piccini J. P., Peterson E. D., Investigators O. R. f. B. I. T. o. A. F. O.-A. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry // *Am Heart J*. – 2015. – T. 170, № 1. – C. 141-8, 148.e1.
130. Potpara T. S., Lip G. Y. H., Blomström-Lundqvist C., Chiang C. E., Camm A. J. Viewpoint: Stroke Prevention in Recent Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: An Appraisal // *Am J Med*. – 2017. – T. 130, № 7. – C. 773-779.
131. Providência R., Marijon E., Boveda S., Barra S., Narayanan K., Le Heuzey J. Y., Gersh B. J., Gonçalves L. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. – 2014. – T. 114, № 4. – C. 646-53.

132. Rahman F., Kwan G. F., Benjamin E. J. Global epidemiology of atrial fibrillation // *Nat Rev Cardiol.* – 2016. – T. 13, № 8. – C. 501.
133. Reinecke H., Brand E., Mesters R., Schäbitz W. R., Fisher M., Pavenstädt H., Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – T. 20, № 4. – C. 705-11.
134. Rodeghiero F., Tosetto A., Abshire T., Arnold D. M., Collier B., James P., Neunert C., Lillicrap D., Group I. S. j. V. a. P. P. H. S. W. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders // *J Thromb Haemost.* – 2010. – T. 8, № 9. – C. 2063-5.
135. Roldán V., Marín F., Fernández H., Manzano-Fernández S., Gallego P., Valdés M., Vicente V., Lip G. Y. Renal impairment in a "real-life" cohort of anticoagulated patients with atrial fibrillation (implications for thromboembolism and bleeding) // *Am J Cardiol.* – 2013. – T. 111, № 8. – C. 1159-64.
136. Roldán V., Marín F., Manzano-Fernandez S., Fernández H., Gallego P., Valdés M., Vicente V., Lip G. Y. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? // *Thromb Haemost.* – 2013. – T. 109, № 5. – C. 956-60.
137. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., Camm A. J., Weitz J. I., Lewis B. S., Parkhomenko A., Yamashita T., Antman E. M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet.* – 2014. – T. 383, № 9921. – C. 955-62.
138. Ryan M., Ware K., Qamri Z., Satoskar A., Wu H., Nadasdy G., Rovin B., Hebert L., Nadasdy T., Brodsky S. V. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats // *Nephrol Dial Transplant.* – 2014. – T. 29, № 12. – C. 2228-34.
139. Sanna T., Diener H. C., Passman R. S., Di Lazzaro V., Bernstein R. A., Morillo C. A., Rymer M. M., Thijs V., Rogers T., Beckers F., Lindborg K., Brachmann J.,

Investigators C. A. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation // *N Engl J Med.* – 2014. – T. 370, № 26. – C. 2478-86.

140. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E., Nairooz R., Mukherjee D., Halperin J. L. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials // *Can J Cardiol.* – 2014. – T. 30, № 8. – C. 888-97.

141. Schnabel R. B., Sullivan L. M., Levy D., Pencina M. J., Massaro J. M., D'Agostino R. B., Newton-Cheh C., Yamamoto J. F., Magnani J. W., Tadros T. M., Kannel W. B., Wang T. J., Ellinor P. T., Wolf P. A., Vasan R. S., Benjamin E. J. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // *Lancet.* – 2009. – T. 373, № 9665. – C. 739-45.

142. Schwartzberg S., Lev E. I., Sagie A., Korzets A., Kornowski R. The Quandary of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease // *Am J Cardiol.* – 2016. – T. 117, № 3. – C. 477-82.

143. Shah M., Avgil Tsadok M., Jackevicius C. A., Essebag V., Eisenberg M. J., Rahme E., Humphries K. H., Tu J. V., Behloul H., Guo H., Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis // *Circulation.* – 2014. – T. 129, № 11. – C. 1196-203.

144. Singer D. E., Chang Y., Borowsky L. H., Fang M. C., Pomernacki N. K., Udaltsova N., Reynolds K., Go A. S. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – T. 2, № 3. – C. e000250

145. Soliman E. Z., Prineas R. J., Go A. S., Xie D., Lash J. P., Rahman M., Ojo A., Teal V. L., Jensvold N. G., Robinson N. L., Dries D. L., Bazzano L., Mohler E. R., Wright J. T., Feldman H. I., Group C. R. I. C. C. S. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) // *Am Heart J.* – 2010. – T. 159, № 6. – C. 1102-7.

146. Song Y., Chang M., Suzuki A., Frost R. J., Kelly A., LaCreta F., Frost C. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults // *Clin Ther.* – 2016. – T. 38, № 7. – C. 1674-1685.e1.
147. Sreedhara R., Itagaki I., Lynn B., Hakim R. M. Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis // *Am J Kidney Dis.* – 1995. – T. 25, № 4. – C. 555-63.
148. Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study // *Clin Pharmacokinet.* – 2010. – T. 49, № 4. – C. 259-68.
149. Stefansdottir H., Aspelund T., Gudnason V., Arnar D. O. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections // *Europace.* – 2011. – T. 13, № 8. – C. 1110-7.
150. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L., Haeusler K. G., Oldgren J., Reinecke H., Roldan-Schilling V., Rowell N., Sinnaeve P., Collins R., Camm A. J., Heidbüchel H., Group E. S. D. 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.* – 2018.10.1093/eurheartj/ehy136.
151. Steffel J., Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis // *Eur Heart J.* – 2012. – T. 33, № 22. – C. 2766-8.
152. Stevens L. A., Coresh J., Greene T., Levey A. S. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate // *N Engl J Med.* – 2006. – T. 354, № 23. – C. 2473-83.
153. Tosetto A., Castaman G., Plug I., Rodeghiero F., Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation // *J Thromb Haemost.* – 2011. – T. 9, № 6. – C. 1143-8.

154. Turakhia M. P., Blankestijn P. J., Carrero J. J., Clase C. M., Deo R., Herzog C. A., Kasner S. E., Passman R. S., Pecoits-Filho R., Reinecke H., Shroff G. R., Zareba W., Cheung M., Wheeler D. C., Winkelmayer W. C., Wanner C., Participants C. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference // *Eur Heart J.* – 2018.10.1093/eurheartj/ehy060.
155. Wagner L. A., Tata A. L., Fink J. C. Patient safety issues in CKD: core curriculum 2015 // *Am J Kidney Dis.* – 2015. – T. 66, № 1. – C. 159-69.
156. Wang X., Tirucherai G., Marbury T. C., Wang J., Chang M., Zhang D., Song Y., Pursley J., Boyd R. A., Frost C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis // *J Clin Pharmacol.* – 2016. – T. 56, № 5. – C. 628-36.
157. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., Nagai K., Roden D. M., Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study // *Am Heart J.* – 2009. – T. 158, № 4. – C. 629-36.
158. Watson T., Shantsila E., Lip G. Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet.* – 2009. – T. 373, № 9658. – C. 155-66.
159. Winkelmayer W. C., Liu J., Setoguchi S., Choudhry N. K. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2011. – T. 6, № 11. – C. 2662-8.
160. Wheeler D. S., Giugliano R. P., Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy // *J Thromb Haemost.* – 2016. – T. 14, № 3. – C. 461-7.
161. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke.* – 1991. – T. 22, № 8. – C. 983-8.
162. Xiong Q., Proietti M., Senoo K., Lip G. Y. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes // *Int J Cardiol.* – 2015. – T. 191. – C. 172-7.

163. Yang F., Hellyer J. A., Than C., Ullal A. J., Kaiser D. W., Heidenreich P. A., Hoang D. D., Winkelmayr W. C., Schmitt S., Frayne S. M., Phibbs C. S., Turakhia M. P. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Heart*. – 2017. – T. 103, № 11. – C. 818-826.
164. Zeng W. T., Sun X. T., Tang K., Mei W. Y., Liu L. J., Xu Q., Cheng Y. J. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease // *Stroke*. – 2015. – T. 46, № 1. – C. 157-63.
165. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin Epidemiol*. – 2014. – T. 6. – C. 213-20.