



Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ОСЬ ВРАЩЕНИЯ МЕЖДУ ПОЛЮСАМИ РИСКА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Частая коморбидность фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции продемонстрирована во многих эпидемиологических исследованиях. Большинству пациентов с установленным диагнозом ФП рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия (АКТ) с целью профилактики ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). При дисфункции почек на всех стадиях ХБП наблюдаются изменения в системе гемостаза,

связанные как с повышением протромбогенной активности, так и развитием коагулопатии, увеличивающей угрозу кровотечения. Поэтому у пациентов с ХБП и ФП важным аспектом АКТ является выбор оптимального антикоагулянта, обеспечивающего баланс между рисками инсульта и геморрагических осложнений, чему и посвящена данная статья.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антикоагулянты, варфарин-индуцированная нефропатия, дабигатран

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна	Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kobalava_zhd@rudn.university, тел. 8(499)134-6591
Автор, ответственный за связь с редакцией: Шаваров Андрей Анатольевич	К.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: shavarov@yahoo.com, тел. 8(499)135-9177

✉ shavarov@yahoo.com

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Шаваров А.А. Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий: ось вращения между полюсами риска. Евразийский кардиологический журнал. 2018, Май 25; 2:64-72/ Kobalava Zh.D., Shavarov A.A. Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation: the axis of rotation between the poles of risk. Eurasian cardiological journal. 2018, May 25; 2:64-72 [in Russian]

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с терминальной хронической болезнью почек (ХБП) является высокой, достигая 27% у пациентов, находящихся на длительном гемодиализе [1-3]. Продвинутой ХБП так же взаимосвязана с ФП [4, 5]. Более того, ХБП часто устанавливается в сопутствующем диагнозе у пациентов с ФП [6]. Дисфункция почек запускает комплекс патофизиологических реакций, включающих как гипо-, так и гиперкоагуляцию [7]. Прослеживается тесная связь между ХБП и геморрагическими осложнениями, обусловленными приемом антикоагулянтной терапии (АКТ). Как следствие, выраженная ХБП рассматривается в качестве предиктора АКТ-ассоциированных кровотечений во многих шкалах риска [8-13]. С другой стороны, пациенты с ФП при наличии ХБП тяжелой и даже умеренной стадий отличаются более высоким риском ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в сравнении с лицами с нормальной функцией почек [14, 15].

Данная статья посвящена вопросам выбора орального антикоагулянта (ОАК) у пациентов с ФП в сочетании с ХБП.

Распространенность хронической болезни почек и фибрилляции предсердий

Распространенность ХБП в общей популяции увеличивается с возрастом [16], а при развитии у пациентов ХБП повышается заболеваемость и смертность [14].

В ряде популяционных исследований было показано, что распространенность ФП повышается пропорционально ухудшению функции почек [4, 5, 17]. Так, например, в исследовании CRIC (n=3267) распространенность ФП в целом составила 18%, а при сравнении подгрупп у пациентов с СКФ <45 ФП встречалась на 4,4% чаще, чем у лиц с СКФ ≥45 мл/мин (p<0,001) [5]. В крупном Японском исследовании (n=41417) в зависимости от верхних, средних или нижних тертилей СКФ распространенность ФП была 0,9%, 1,2 и 2,8% соответственно [17]. В исследовании REGARDS, включавшем 26917 пациентов с документированной на электрокардиограмме (ЭКГ) ФП, распространенность аритмии сердца составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% у пациентов с ХБП 1-2 стадии, 2,7% – при ХБП 3 стадии, 4,2% – при ХБП 3 стадии, а отношение шансов (ОШ) развития

ФП, скорректированное по возрасту, расе и полу, было 2,67 (95% доверительный интервал [ДИ] 2,04-3,48), 1,68 (95% ДИ 1,26-2,24) и 3,52 (95% ДИ 1,73-7,15) соответственно [4].

Альбуминурия, как показатель дисфункции почек, так же ассоциируется с повышенным риском развития ФП [18, 19]. В работе McManus D. и соавт., включавшей 965 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), при отношении альбумин/креатинин (А/К) в моче >15 мг/г распространенность ФП увеличивалась в 4,6 раза в сравнении с отношением А/К <7 мг/г [18]. В Голландском исследовании ($n=7546$) у пациентов с микроальбуминурией распространенность ФП была выше почти в 2 раза (относительный риск [ОР] 1,93; 95% ДИ 1,10-3,37; $p<0,05$) [19].

Хотя большинство исследований, изучавших ФП и ХБП, имели поперечный дизайн, схожие результаты были получены и в работах с продольным дизайном исследования. В исследовании Niigata ($n=223877$, средний возраст 61 год) в течение 6-летнего периода наблюдения ФП развилась у 2947 (1,3%) пациентов, а скорректированная частота развития ФП была 2,2 при СКФ ≥ 60 мл/мин и 5,2 на 1000 человеко-лет при СКФ <60 мл/мин (ОР 1,38; 95% ДИ 1,14-1,66; $p<0,001$) [20]. Риск развития ФП возрастал при более низкой исходной СКФ, и такая взаимосвязь сохранялась даже после исключения из анализа пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД).

В исследовании ARIC ($n=10328$), в котором период наблюдения был 10 лет, возникновение ФП de novo наблюдалось у 788 (7,6%) пациентов [21]. После корректировки по традиционным факторам риска, включавшим возраст, систолическое артериальное давление (САД), индекс массы тела, СД, в сравнении с лицами без дисфункции почек ОР развития ФП при ХБП 2, 3 и 4 стадий составил 1,29 (95% ДИ 1,05-1,58), 1,70 (95% ДИ 1,31-2,20) и 3,41 (95% ДИ 2,18-5,32) соответственно [21]. Вдобавок к этому частота ФП увеличивалась соразмерно росту альбуминурии, достигая 5,8, 14,6 и 26,6 случаев на 1000 человеко-лет при отношении А/К в моче <30 , 30-299 и >300 соответственно ($p<0,0001$).

Альбуминурия в сочетании со сниженной СКФ повышает риск ФП. В упомянутом выше исследовании REGARDS альбуминурия увеличивала в 1,5 и 2,5 раза ОШ развития ФП в подгруппах с СКФ >60 и 30-59 мл/мин соответственно [4]. Сходным образом частота ФП увеличивалась при более низкой СКФ на каждую страту отношения А/К в моче в исследовании ARIC [21]. Например, у пациентов с отношением А/К 30-299 мг/г частота ФП возрастала с 8 до 30% по мере снижения СКФ от >90 до 15-29 мл/мин.

Распространенность ФП обычно выше у пациентов с тяжелой ХБП, требующей гемодиализа, и колеблется от 5 до 27% в зависимости от длительности диализной терапии, ассоциированных факторов риска и клинического варианта ФП [22, 23]. В соответствии с отчетами Американской национальной базы данных USRSD у пациентов на гемодиализе распространенность ФП возрасла с 3,5% в 1992 г. до 10,7% в 2006 г., что частично может быть объяснено старением популяции, и поэтому доля пациентов ≥ 85 лет за этот отрезок времени увеличилась с 10 до 22,5% [23]. Кроме того смертность среди пациентов, получающих диализную терапию, при наличии ФП повышается в 2 раза.

Таким образом, распространенность ФП выше у больных с, чем без ХБП. Увеличение риска развития ФП ассоциировано со снижением СКФ и выраженностью альбуминурии, сопро-

вождающих развитие ХБП. Возникновение ФП ухудшает прогноз пациентов с терминальной ХБП.

Влияние хронической болезни почек и фибрилляции предсердий на заболеваемость и смертность

Вследствии тесной взаимосвязи ФП со структурной патологией сердца влияние первой на заболеваемость и смертность не всегда удается четко проследить, т.к. в ряде клинических ситуаций трудно определить, обусловлено ли осложнение ФП или выраженным ремоделированием сердца и связанной с ним аритмией.

В сравнении с СКФ >59 у пациентов с СКФ 45-59 мл/мин в 1,2 раза выше скорректированный ОР смерти и в 1,1 раза выше ОР госпитализации, которые возрастают при СКФ <15 мл/мин до 5,9 и 3,1 раз соответственно [24]. Анализ базы данных USRSD показал, что у пациентов с терминальной ХБП ежегодная смертность составляет 5% при документированной ФП и только 2% при отсутствии аритмии [14]. Трехлетняя смертность у пациентов с терминальной ХБП, имеющих госпитализацию по поводу ФП, так же достоверно выше, чем в группе контроля (53 против 45%) [25]. Более того, в одном одноцентровом исследовании с продольным дизайном ($n=149$) показатель смертности за 4-летний период наблюдения у больных с терминальной ХБП и ФП был еще хуже: 81 против 29% у лиц без аритмии [26]. В исследовании REPOSE было показано, что у пациентов с ФП более высокие значения расчетной СКФ ассоциировались с более низким риском как госпитальной (ОР 0,96; 95% ДИ 0,94-0,99; $p=0,011$), так и трехмесячной смертности после выписки (ОР 0,97; 95% ДИ 0,94-1,00; $p=0,038$) [27].

Исследований о влиянии ФП на смертность пациентов с ХБП с менее продвинутыми, чем терминальная, стадиями нет, поэтому, даже не принимая в расчет, является ли ФП независимым предиктором или только фактором риска смерти, клиницисты должны четко представлять последствия данной аритмии у пациентов с ХБП, связанные со значимым повышением заболеваемости и смертности.

Риск инсульта у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляции предсердий

Инсульт и системные тромбоэмболии являются серьезными осложнениям ФП, и в одних работах было продемонстрировано повышение риска инсульта и ТЭО у пациентов с ХБП, получающих диализную терапию, при возникновении ФП [28-30], хотя по результатам других исследований такой взаимосвязи не было установлено [16, 31].

В ретроспективном исследовании ATRIA ($n=10908$) у пациентов с ФП протеинурия увеличивала риск ТЭО на 54%, а прогрессирующее ухудшение СКФ ассоциировалось с повышением риска инсульта таким образом, что у пациентов с СКФ <45 мл/мин риск инсульта был выше на 39%, чем у лиц с нормальным функциональным состоянием почек [32].

Bonde A. и соавт. изучали у пациентов с ФП, включенных в Датский регистр, взаимосвязь между ХБП и риском ТЭО в зависимости индекса по шкале CHA₂DS₂VASc, а так же клиническую эффективность проводимой АКТ варфарином. Из 154229 пациентов с неклапанной ФП у 11128 (7,2%) больных была установлена нетерминальная ХБП, а у 1728 (1,1%) – терминальная ХБП, по поводу которой они получали гемодиализ,

перitoneальный диализ или была выполнена трансплантация почек [33]. У пациентов с ФП и терминальной ХБП, имевшим индекс по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 , варфарин достоверно снижал относительный риск (ОР) смерти от всех причин на 15% (95% доверительный интервал [ДИ] 0,72-0,99). В группе пациентов с нетерминальной ХБП и индексом по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 варфарин уменьшал ОР комбинированной конечной точки, включавшей фатальный инсульт и фатальное кровотечение, на 29% (95% ДИ 0,57-0,88), ОР сердечно-сосудистой смерти – на 20% (95% ДИ 0,74-0,88), а ОР смерти от всех причин – на 36% (95% ДИ 0,60-0,69) [33].

Объединенный анализ трех рандомизированных клинических исследований SPAF выявил взаимосвязь между дисфункцией почек и ТЭО у пациентов с ФП, не принимающих варфарин. Спустя 2 года наблюдения частота наступления комбинированной конечной точки, включавшей инсульт и ТЭО, была выше при сравнении лиц с и без ХБП (9,2 против 4,1%, $p=0,004$) [34]. В небольшом одноцентровом исследовании, включавшем 387 пациентов с ФП, было показано, что ХБП ассоциировалась с повышенным риском инсульта независимо от исходного индекса по шкале CHADS₂ [35].

У пациентов с индексом риска ТЭО по шкале CHADS₂=6 ежегодная частота инсультов составляет 18,2% [36], но при отсутствии всех факторов риска этой шкалы в случайной выборке пациентов с ФП и терминальной ХБП частота инсультов колеблется от 17,4 до 24% в год [8, 26]. Поэтому шкала CHADS₂ может недооценивать риск инсульта и ТЭО у пациентов с ХБП.

С другой стороны, результаты некоторых исследований показывают, что ФП повышает риск инсульта и ТЭО у больных с ХБП. В исследовании DORPS у пациентов с терминальной ХБП с ФП было связано увеличение ОР инсульта или цереброваскулярных событий на 28% (95% ДИ 1,01-1,62; $p=0,048$) [37]. В исследовании Vazquez E. и соавт., в котором в течение 4 лет наблюдалось 256 пациентов с терминальной ХБП на гемодиализе, ФП исходно была у 31 пациента, а еще у 28 аритмия развилась в течение среднего 2-летнего периода наблюдения. В общей сложности ФП увеличивала риск смерти в 1,7 раза, а риск инсульта – в 9,8 раза [29]. В другом продольном клиническом исследовании, наблюдавшем 488 пациентов на длительном гемодиализе, при наличии ФП смертность была выше на 21% [38].

Guo Y. и соавт. показали, что у лиц с ФП и СКФ <60 мл/мин последующее ухудшение функции почек ассоциировалось с увеличением риска серьезных клинических событий [39]. Так, абсолютное или относительное снижение СКФ ≥ 25 мл/мин повышало риск инсульта более чем в 2 раза в сравнении с лицами, у которых функциональное состояние почек было стабильным на протяжении 6 мес. наблюдения.

Некоторые авторы в своих работах доказали, что СКФ может быть не только независимым предиктором смертности при инсульте [40], но и предсказывать у пациентов после инсульта неблагоприятные клинические исходы, такие как усиление неврологического дефицита, плохое функциональное восстановление [41, 42].

В совокупности полученные данные позволяют говорить о том, что у пациентов с ФП нарушение функции почек увеличивает риск ТЭО, что связано с изменениями в свертывающей системе крови и дисфункцией тромбоцитов при ХБП, сопровождающимися усилением как венозного, так и артериального тромбообразования [43].

Применение варфарина у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Текущие рекомендации по профилактике инсульта и ТЭО основываются на выводах проспективных когортных исследований и предполагают экстраполяцию их результатов на общую популяцию пациентов с ФП, при этом доказательная база эффективности АКТ у лиц с тяжелой дисфункцией почек не достаточна, т.к. СКФ <30 мл/мин являлась критерием для исключения пациентов из рандомизированных исследований. Тем не менее, назначение ОАК, в особенности варфарина, у пациентов с продвинутой ХБП варьирует от 2% в Германии до 37% в Канаде [37]. Такая гетерогенность отражает неопределенность между риском и пользой в применении АКТ у данной категории пациентов.

У большинства пациентов с ФП терапия варфарином эффективна в снижении риска ишемического инсульта и ТЭО. Однако влияние дисфункции почек на эффекты варфарина у пациентов с ФП долгое время оставались неизученными.

Abbott K. и соавт. в ретроспективном исследовании, включавшем 3374 пациента на гемодиализе, из которых у 123 в период наблюдения были госпитализации по поводу ФП, обнаружили, что кумулятивная смертность от всех причин была достоверно ниже у больных, получавших варфарин, чем у тех, кто не принимал АВК (ОР 0,36; 95% ДИ 0,16-0,82; $p=0,014$) [25]. Olesen J. и соавт. у пациентов с ФП, включенных в Датский регистр, продемонстрировали достоверное снижение риска ТЭО как в целом, так и в группе больных с терминальной ХБП. При сравнении пациентов с и без ХБП варфарин снижал ОР инсульта и ТЭО на 24% (95% ДИ 0,64-0,91; $p=0,003$) [44].

Однако результаты других исследований показали, что варфарин может быть потенциально опасным у пациентов с терминальной ХБП [23, 45, 46]. В крупных обсервационных исследованиях у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, назначение варфарина повышало более чем в 2 раза риск ишемического инсульта в сравнении с лицами, не получавшими АВК.

У пациентов с ФП и нетерминальной ХБП эффективность терапии варфарином в профилактике инсульта и ТЭО очевидна, о чем свидетельствуют результаты трех обсервационных исследований [44, 47, 48]. При этом в Датском когортном исследовании АКТ варфарином достоверно увеличивала риск кровотечений на 36%, а при сочетании варфарина с аспирином это риск увеличивался до 63% [44].

Vazquez E. и соавт. 2003 г. в рамках одноцентрового исследования, включавшего 29 пациентов с терминальной ХБП, одними из первых установили связь между АКТ варфарином и кровотечениями [9]. Было показано, что ежегодная частота кровотечений у пациентов, не принимающих ОАК, составила 11%, у пациентов, получающих дезагреганты, – 16%, а у больных, получающих АВК, – 26%. Из 13 пациентов, получавших варфарин, у 10 были зарегистрированы большие кровотечения, источником которых, в основном, был желудочно-кишечный тракт. Авторы работы отмечают, что международное нормализованное отношение (МНО) у этих пациентов превышало рамки терапевтического диапазона, но ни одно из геморрагических осложнений не было фатальным.

В исследовании Limdi N. и соавт. ($n=578$) оценивалось влияние функционального состояния почек на режим дозирования варфарина, адекватность гипокоагуляции и риск геморрагических осложнений [49]. Связанный с ФП риск ТЭО явился пока-

занием к назначению АКТ у 134 (40%) пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин, у 99 (56%) – с СКФ 30–50, у 23 (43%) – с СКФ < 30 мл/мин. Пациенты с тяжелой ХБП получали достоверно более низкие дозы варфарина в сравнении с пациентами с ХБП умеренной и легкой стадий (3,9 [3,5–4,4] против 4,3 [4,0–4,6] против 4,8 [4,6–5,0] мг/сут соответственно, $p = 0,0002$) вне зависимости от генотипов CYP2C9 и VKORC1, определяющих фармакокинетические параметры метаболизма варфарина. Так же результаты этой работы показали, что время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона 2–3 было наименьшим у пациентов с тяжелой ХБП, что увеличивало риск гиперкоагуляции (МНО > 4 , $p = 0,052$). Доли пациентов с целевым значением МНО при СКФ ≥ 60 , СКФ 30–50 и СКФ < 30 мл/мин были 49,7, 45,7 и 45,6% соответственно ($p = 0,049$). Пациенты с тяжелой ХБП имели в 2,4 раза (95% ДИ 1,1–5,3) выше риск больших кровотечений, чем лица с ХБП умеренной и легкой стадий.

В реальной клинической практике ХБП, особенно у пациентов пожилого возраста, имеет независимую ассоциацию с более редким назначением АКТ. Результаты исследования REPOS1 продемонстрировали взаимосвязь между сниженной СКФ и более низким процентом назначения ОАК [27]. Вероятность АКТ-ассоциированных кровотечений при ФП особенно высока у пациентов с терминальной ХБП. Данные Итальянского нефрологического регистра пациентов с ФП, находящихся на хроническом гемодиализе, показал, что индекс по шкале CHADS2 не является основанием для развертывания терапии антагонистом витамина К (АВК), и только постоянная форма ФП служит фактором, имеющим положительную связь с назначением варфарина. Поэтому получают терапию АВК менее 50% пациентов с ФП [50]. Такая специфическая группа пациентов характеризуется очень высокой смертностью, а терапия АВК улучшает их выживаемость, при этом пациенты с наивысшим временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне имели наименьшую частоту кровотечений [51].

Несмотря на то, что повышенный риск кровотечений часто ставит под сомнение выбор в пользу назначения ОАК, практикующие врачи должны помнить, что клинический эффект АКТ в снижении смертности и ТЭО превышает неблагоприятный риск возможных кровотечений, особенно у пациентов как со старческой астенией, так и с ХБП [44].

Варфарин-индуцированная нефропатия

Побочные эффекты, связанные с передозировкой варфарина, в отношении функции почек хорошо известны и включают гематурию, петехии и экхимозы, геморрагический васкулит, интерстициальный нефрит [52, 53]. В последние годы появилось описание еще одного осложнения АВК, так называемой варфарин-ассоциированной нефропатии (ВАН), которая заключается в увеличении уровня креатинина $> 26,5$ мкмоль/л при повышении в пределах недели после повышения МНО > 3 без очевидных признаков кровотечения [54].

В одном из первых наблюдений острого почечного повреждения (ОПП) констатировалась связь коагулопатии, обусловленной приемом варфарина, с истончением клубочковой базальной мембраны (КБМ) и последующей распространенной тубулярной обструкцией [55]. Позже подобный синдром был описан у пациентки с неактивной системной красной волчанкой, у которой так же выявлялось утолщение КБМ [56]. Механизм развития ВАН у таких пациентов включает избыточную гипокоагуляцию (МНО 6–9), при которой у больных развивается патологическое истончение или утолщение КБМ, что в обоих случаях определяет спонтанную массивную гематурию [57].

Brodsky S. и соавт. у 9 пациентов с ХБП, у которых имели место ОПП на фоне умеренной гипокоагуляции (МНО $4,4 \pm 0,7$) и гематурия, выполнили биопсию почек, продемонстрировавшую тяжелую и распространенную тубулярную обструкцию эритроцитарными цилиндрами при нормальном или минимально измененном строении гломерулярного аппарата [58]. Т.е. доказанная при биопсии клубочковая гематурия носила непредвиденный характер. Кроме того, у большей части пациентов функция почек не восстановилась или улучшилась незначительно. Следующим этапом эта группа авторов выполнила ретроспективный анализ данных 4-летней нефрологической программы, наблюдавшей 103 пациентов с ХБП 2–4 стадий, из которых у 49 был зафиксирован хотя бы один эпизод МНО > 3 [59]. Из 49 у 18 (37%) пациентов обнаружилось непредвиденное повышение креатинина $> 26,5$ мкмоль/л в пределах той недели, когда МНО на фоне приема варфарина было > 3 , и в этой группе пациентов отмечалась более ускоренная прогрессия ХБП [59].

Схожие результаты были получены при анализе более представительной выборки из 4006 пациентов, получавших варфарин [54]. Варфарин-ассоциированная нефропатия была отмечена у 33% пациентов с установленной ХБП и у 16,5% с сохранной функцией почек. К факторам риска развития ВАН были отнесены возраст, предшествующая ХБП, артериальная гипертензия (АГ), СД, диабетическая нефропатия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Больные с ВАН чаще получали аспирин (35 против 28%, $p = 0,001$). Пятилетняя выживаемость была достоверно ниже у пациентов с ВАН, чем у лиц без данного осложнения (58 против 73%, $p < 0,001$). Наивысший риск смерти был в первых неделях после повышения МНО > 3 (ОР в 1-ую неделю 3,65; 95% ДИ 2,81–4,75), после чего ОР прогрессивно снижался, теряя статистическую значимость спустя 6 мес.

Таким образом, при назначении терапии АВК у врачей должна быть настороженность в отношении потенциального варфарин-ассоциированного ОПП, которое может развиваться у пациентов без анамнеза ХБП и сопряжено с повышенной смертностью.

Балансирование между полярными рисками инсульта и кровотечений

Пациенты с ФП и ХБП представляют собой специфическую группу. Многие патофизиологические механизмы изменяются при дисфункции почек [60, 61], что приводит на всех стадиях ХБП (но особенно при терминальной) к парадоксальным сдвигам в системе гемостаза как в сторону повышения протромбогенной активности, увеличивающей риск ТЭО, так и в сторону коагулопатии с повышенной угрозой кровотечения [7, 9, 14, 26, 61]. Этим объясняется высокая частота и ишемических инсультов, и геморрагических осложнений у данной категории пациентов. В практическом аспекте позитивный эффект ОАК перевешивает опасность кровотечений. Даже в общей популяции пациентов с ФП имеется небольшая зона U-образного распределения в пределах МНО от 2 до 3 для предотвращения ишемических инсультов и избежания геморрагических событий [62]. Оптимальный диапазон уровня МНО для пациентов с ХБП остается неизвестным.

Применение дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Как известно, все новые ОАК (НОАК) частично элиминируются почками. Sardar P. и соавт. опубликовали результаты

мета-анализа 10 крупных рандомизированных клинических исследований III фазы, в который было включено 40693 пациента с ФП и легкой (СКФ 50-79 мл/мин) или умеренной (30-49 мл/мин) дисфункцией почек, и в котором оценивались эффективность и безопасность НОАК (дабигатрана, ривароксабана и апиксабана) в сравнении с варфарином [63]. У пациентов с легкой дисфункцией почек в сравнении с варфарином НОАК достоверно снижали риск инсульта и ТЭО на 30% (95% ДИ 0,64-0,92), а риск больших и клинически значимых небольших кровотечений на 29% (95% ДИ 0,72-0,90). У пациентов с умеренной дисфункцией почек отмечалось достоверное уменьшение риска ТЭО (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57-0,92) при отсутствии различий в профиле безопасности (ОР 0,82; 95% ДИ 0,59-1,14). Анализ чувствительности двух дозовых режимов дабигатрана 150 и 110 мг 2 р/сут показал сопоставимость результатов с первичными исследованиями данного препарата.

В ретроспективном анализе исследования RE-LY у пациентов с ФП сопоставлялись эффективность и безопасность двух доз дабигатрана (n=6004), назначаемых в соответствии с инструкцией по применению, в сравнении с варфарином (n=6022). При индивидуальном выборе дозы 110 (29% случаев) или 150 мг (71% случаев) 2 р/сут лечение дабигатраном сопровождалось достоверным снижением риска ишемического инсульта и ТЭО (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,91), геморрагического инсульта (ОР 0,22; 95% ДИ 0,11-0,44), смерти от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98) и смерти от сосудистых причин (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95), больших кровотечений (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,98), жизнеугрожающих больших кровотечений (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,91), внутричерепных кровотечений (ОР 0,28; 95% ДИ 0,17-0,45), любых кровотечений (ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92), при этом риск больших желудочно-кишечных кровотечений был сопоставим (ОР 1,23; 95% ДИ 0,96-1,59) [64].

В субанализе исследования RE-LY (n=17951) по заранее предусмотренным переменным Hijazi Z. и соавт. изучали частоту клинических исходов в зависимости от функции почек у пациентов, получавших по поводу ФП дабигатран или варфарин [65]. Было отмечено повышение частоты инсультов, ТЭО, кровотечений и летальных исходов по мере ухудшения функции почек. В сравнении с варфарином частота ишемических инсультов и ТЭО была ниже при использовании дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут и сопоставимой при назначении дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут без значимой гетерогенности в подгруппах с СКФ ≥ 80 , 50-80 и СКФ < 50 мл/мин ($p = 0,1$). Терапия дабигатраном в дозе 110 мг 2 р/сут сопровождалась меньшим риском больших кровотечений во всех подгруппах СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта ($p = 0,06$), и ассоциировалась с достоверным снижением данного риска (ОР 0,41; 95% ДИ 0,27-0,62; $p = 0,0012$) у пациентов в подгруппе с СКФ ≥ 80 мл/мин, рассчитанной по формуле СКД-EPI. В отношении дабигатрана в дозировке 150 мг 2 р/сут можно отметить так же отсутствие значимых различий в частоте больших кровотечений во всех подгруппах СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, в сравнении с варфарином и достоверное уменьшение риска больших кровотечений (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41-0,84; $p = 0,005$) в подгруппе с СКФ ≥ 80 мл/мин, рассчитанной по формуле СКД-EPI.

В под-исследовании RE-LY, включавшем 16490 пациентов пожилого возраста с ФП, было выявлено, что в течение 30-месячного периода наблюдения СКФ снижалась более значимо на терапии варфарином ($-3,7 \pm 0,2$ мл/мин), чем дабигатраном в дозе 110 мг ($-2,6 \pm 0,2$ мл/мин, $p = 0,0009$) и в дозе

150 мг ($-2,5 \pm 0,2$ мл/мин, $p = 0,0002$) [66]. Снижение СКФ $> 25\%$ с меньшей вероятностью было характерно для дабигатрана в дозе 110 мг (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69-0,96; $p = 0,017$) и в дозе 150 мг (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68-0,93; $p = 0,006$) в сравнении с варфарином на протяжении более чем 18-месячного периода наблюдения. В целом пациенты с ФП при наличии СД имели более низкий уровень СКФ, чем лица без СД (64,0 против 66,4 мл/мин, $p < 0,0001$), и более значимое ухудшение функции почек. К 30 мес. наблюдения снижение СКФ при сопутствующем СД было выше у пациентов, принимавших варфарин, а не дабигатран ($p < 0,005$). Следует отметить ассоциацию более быстрого снижения СКФ с предшествующей АКТ варфарином и слабым контролем уровня гипокоагуляции (время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне $< 65\%$). Пациенты с избыточной гипокоагуляцией (МНО > 3) на фоне приема варфарина так же отличались более выраженным снижением СКФ, чем лица с целевым или низким (< 2) уровнем МНО.

В одно из последних ретроспективных когортных исследований с использованием медицинской базы данных Medicare с ноября 2011 по декабрь 2013 гг. было включено 18441 пациентов с ФП для сравнительной оценки эффективности и безопасности дабигатрана 150 мг 2 р/сут против ривароксабана 20 мг 1 р/сут, дабигатрана 75 мг 2 р/сут против ривароксабана 15 мг 1 р/сут [67]. Достоверных различий в частоте ишемических инсультов между группами сравнения не было выявлено. Ривароксабан в дозе 20 мг в сравнении с дабигатраном в дозе 150 мг ассоциировался с более высокими рисками развития других ТЭО (ОР 1,28; 95% ДИ 1,14-1,44), больших кровотечений (ОР 1,32; 95% ДИ 1,17-1,50) и смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,19-1,56). Риски ТЭО, не включающих инсульт (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15-1,62), больших кровотечений (ОР 1,51; 95% ДИ 1,25-1,82), смерти (ОР 1,21; 95% ДИ 1,04-1,41) при использовании низких доз так же были выше у ривароксабана, чем у дабигатрана.

После коррекции по индексу соответствия в группах оптимальных доз дабигатрана и ривароксабана доля пациентов с ХБП составила 27%, а в группах безопасных доз – 52%. В подгруппах пациентов с ФП и ХБП профиль безопасности ривароксабана в дозе 20 мг был менее благоприятным, чем дабигатрана в дозе 150 мг в отношении рисков больших кровотечений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,10-1,64), любых кровотечений (ОР 1,17; 95% ДИ 1,06-1,29) и смерти от всех причин (ОР 1,33; 95% ДИ 1,09-1,63), так же как и ривароксабана в дозе 15 мг против дабигатрана в дозе 75 мг в отношении рисков больших кровотечений (ОР 1,48; 95% ДИ 1,17-1,88) и любых кровотечений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,18-1,52).

Таким образом, в сравнении с другими НОАК дабигатран является единственным препаратом, режимы дозирования которого были полноценно изучены с применением метода рандомизации, что дает возможность осуществлять индивидуализированный подход к выбору дозы дабигатрана, исходя из соотношения эффективность/безопасность. У пациентов с ФП, получающих терапию ОАК, наблюдается снижение функции почек, которое в сравнении с варфарином менее выражено у лиц, принимающих дабигатран. Эффективность терапии дабигатраном в дозе 150 и 110 мг 2 р/сут не зависит от уровня СКФ. При сопоставимой эффективности в профилактике ишемических инсультов дабигатран превосходит ривароксабан в снижении риска других ТЭО, смерти и больших кровотечений, при этом более выгодный профиль безопасности дабигатрана в обеих дозировках сохраняется при наличии у больных ХБП.

Обсуждение

Сочетание дисфункции почек и ФП является частым, и конкурентное сосуществование этих двух патологий приводит к парадоксальному увеличению риска ТЭО и кровотечений.

Как параметр тяжелая дисфункция почек у пациентов с неклапанной ФП не входит в рекомендованную шкалу оценки риска кардиоэмболического инсульта CHA₂DS₂VASc, буквы акронима которой обозначают два больших фактора риска (возраст ≥ 75 лет и предшествующий инсульт), за каждый из которых начисляют по 2 балла, и шесть малых факторов риска (ХСН с систолической дисфункцией, АГ, СД, сосудистые заболевания, возраст от 65 до 74 лет и женский пол) с присуждением за каждый по 1 баллу [68]. При очередной рестратификации риска последнюю букву «с» в акрониме CHA₂DS₂VASc можно было бы предложить расшифровывать как «хроническая (chronic) болезнь почек тяжелой стадии» с оговоркой, что функция почек не является статической и может ухудшаться с течением времени, особенно у пациентов пожилого возраста с множественной коморбидной патологией и сопутствующей медикаментозной терапией.

Одновременно несколько факторов риска инсульта шкалы CHA₂DS₂VASc являются таковыми и для кровотечений, а 3 общепринятых шкалы оценки риска кровотечений HAS-BLED, ATRIA и ORBIT в качестве параметра включают дисфункцию почек [69–71]. Здесь важно подчеркнуть, что формально шкалы риска кровотечений не были валидизированы в популяции пациентов с ФП, имеющих ХБП 4–5 стадий, поэтому с осторожностью должны применяться у данной категории больных.

Ориентируясь на то, что пациенты с ФП и умеренной или тяжелой дисфункцией почек имеют повышенный риск инсульта, и кровотечений, и на отсутствие достаточной доказательной базы, т.к. пациенты со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин не включались в рандомизированные клинические исследования [2], выбор ОАК, обеспечивающего хорошо контролируемую гипокоагуляцию, является оптимальным подходом к их лечению. В случае назначения варфарина баланс между рисками инсульта и кровотечения самым тесным образом связан с качеством контроля гипокоагуляции, и с этой позиции время нахождения МНО, целевой уровень которого в пределах 2,0–2,5 будет наиболее приемлемым, в рамках терапевтического диапазона должно быть более 70% [72].

Во многих работах у пациентов с ФП и ХБП терапия варфарином с индивидуальным подбором доз обладает более значимым протективным эффектом в отношении инсультов и ТЭО в сравнении с плацебо [15, 37, 39]. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что в сравнении с плацебо или аспиринот АКТ варфарином снижает общую смертность на 26% [34]. Тем не менее некоторые авторы выделяют ослабляющие позитивный эффект варфарина факторы, к числу которых относят возраст пациентов < 65 лет, нормальный вариант ЭКГ, систолическое артериальное давление < 130 мм рт.ст, отсутствие сопутствующего СД [2].

У пациентов с ФП и терминальной ХБП, находящихся на гемодиализе, в некоторых исследованиях терапия варфарином ассоциировалась с повышенным риском ишемического инсульта. Как было показано в работе Winkelmayr W. и соавт., такое повышение частоты ишемических инсультов скорее является вторичным по отношению к геморрагическим инсультам и не связано с тромбозомболическими церебральными событиями [23]. Другим объяснением повышенного риска

инсульта среди пациентов, принимающих варфарин, может служить отсутствию качественного контроля уровня МНО, что создает предпосылки к уменьшению времени нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона [45]. Тем не менее для полного понимания таких негативных результатов АКТ варфарином необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

Варфарин ответственен за треть экстренных госпитализаций, связанных с развитием лекарственных побочных эффектов, у пациентов старше 65 лет, причем около половины этих госпитализаций отмечается среди лиц старше 80 лет [73]. Одним из осложнений, обусловленным приемом АВК, является ВАН, которая может развиваться у любого пациента независимо от исходной функции почек и взаимосвязана с более высокой смертностью [54]. По данным Brodsky S. и соавт. ВАН развивается у трети пациентов, имеющих в анамнезе ХБП, и у 1/6 части больных с сохранной функцией почек [54].

Применение НОАК при умеренной и тяжелой дисфункции почек могло бы упростить ведение пациентов с ФП такой высокой категории риска. Недавно выполненный мета-анализ продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в сравнении с варфарином при легкой и умеренной дисфункции почек [63]. Однако польза и безопасность НОАК требуют дальнейшего подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях.

Hijazi Z. и соавт. [65] показали возможность достижения эффективной и безопасной гипокоагуляции на фоне приема дабигатрана в условиях сравнения с АКТ, применяющей оптимальные дозы варфарина, в рамках рандомизированного исследования без заранее предусмотренного снижения доз ОАК, как это было спланировано в исследованиях ROCKET-AF и ARISTOTLE [74, 75]. При этом эффект дабигатрана не зависел от уровня СКФ.

Частота кровотечений увеличивается по мере прогрессирования дисфункции почек у пациентов на фоне приема варфарина или НОАК безотносительно к степени и вариативности их почечной экскреции [13]. Риск кровотечения у пациентов со сниженной функцией почек определяется многими факторами, включая дисфункцию тромбоцитов, эндотелиальную дисфункцию, коагулопатию, сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия [2]. Помимо дисфункции почек другим значимым фактором риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ХБП является возраст, который включен в формулы расчета СКФ [76].

Снижение СКФ согласно формуле расчета СКД-EPI составляет приблизительно 1 мл/мин в год, хотя это уменьшение, как было показано в работе Böhm M. и соавт., более значимо в течение 30-месячного периода наблюдения на терапии варфарином, чем дабигатраном [66]. Начиная с 6 мес. наблюдения, выход за рамки терапевтического диапазона, особенно в случаях чрезмерного повышения МНО, предшествующая терапия АВК определяли более значимое снижение СКФ у пациентов, получавших варфарин, в сравнении с двумя дозами дабигатрана. Это может служить одним из оснований рекомендовать назначение дабигатрана вместо варфарина пациентам с ХБП легкой и умеренной стадий.

Более значимое ухудшение функции почек наблюдалось при сопутствующем СД, однако наличие данной патологии не влияло на достоверность различий в снижении СКФ между группами варфарина и дабигатрана. Прогрессирующее ухудшение функции почек наблюдается у пациентов пожилого возраста с ФП, и этот процесс ускоряется при СД [77]. В ис-

следовании Böhm M. и соавт. годовое снижение СКФ составило -1,15 мл/мин в общей популяции пациентов с ФП и -1,71 мл/мин у лиц с СД, что согласуется с данными других авторов, изучавшими данный вопрос у лиц пожилого возраста.

Непрямое сравнение результатов рандомизированных исследований RE-LY и ROCKET-AF показало, что у пациентов с неклапанной ФП дабигатран более значимо снижает риск инсульта и ТЭО, чем ривароксабан (ОР 1,35; 95% ДИ 1,02-1,78), при отсутствии значимых различий между двумя сравниваемыми НОАК в частоте ишемических инсультов (ОР 1,33; 95% ДИ 0,98-1,78) и кровотечений (ОР 1,12; 95% ДИ 0,92-1,37) [78, 79]. В условиях реальной клинической практики Hernandez I. и соавт. не обнаружили достоверных различий в снижении частоты ишемических инсультов между дабигатраном и ривароксабаном, но установили более низкий риск геморрагических осложнений (за исключением внутримозговых кровотечений, частота которых была сопоставима) при назначении дабигатрана в дозе 150 и 75 мг 2р/сут, и это соотношение рисков между дабигатраном и ривароксабаном сохранялось даже при наличии у пациентов ХБП [67].

Американское управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) одобрило использование дабигатрана в дозе 75 мг 2 р/сут у пациентов с ФП и СКФ 15-30 мл/мин [80]. Однако данный параграф не согласуется с Европейскими рекомендациями [68], которые ограничивают назначение дабигатрана, впрочем как ривароксабана и апиксабана, при СКФ <30 мл/мин в связи с отсутствием рандомизированных исследований у данной категории больных. При умеренной дисфункции почек использование сниженной дозы дабигатрана 110 мг 2 р/сут рекомендовано лишь определенным группам больных: лицам ≥80 лет; лицам в возрасте 75-80 лет, имеющим высокий риск кровотечений (HAS-BLED ≥3 баллов); лицам, исходно получающим верапамил [68].

Четырехчасовая сессия диализной терапии элиминирует 68% дозы дабигатрана [81]. Поэтому, с одной стороны, дабигатран противопоказан пациентам с терминальной ХБП, а с другой, – гемодиализ может использоваться в случае развития геморрагических осложнений на фоне приема ингибитора тромбина, уменьшая продолжительность и тяжесть кровотечения.

Таким образом, вследствие старения популяции и увеличения доли лиц пожилого возраста необходимость лечения пациентов с ФП, имеющих сопутствующую ХБП, в повседневной клинической практике неуклонно растет. В сравнении с сохранной функцией почек пациенты с ФП и ХБП, получающие АКТ, имеют повышенный риск инсульта и кровотечений независимо от класса антикоагулянта, будь то АВК или НОАК. Эффективность АВК у больных с нетерминальной ХБП очевидна, однако в сравнении с варфарином дабигатран дает дополнительные клинические преимущества этой группе пациентов. Необходимы проспективные рандомизированные исследования для создания четких рекомендаций по АКТ у пациентов с ХБП, требующих диализной терапии или трансплантации почек.

Заключение

Оптимизация АКТ у пациентов с ФП и ХБП является сложной проблемой, т.к. наличие ХБП, с одной стороны, повышает риск инсульта и ТЭО, с другой стороны, – увеличивает риск смерти и кровотечения, что ставит практикующего врача перед необходимостью разрешения конфликта двух полярных рисков. Антикоагулянты уменьшают риск кардиоэмболического инсульта, связанный с ФП, но при этом усугубляют риск крово-

течений, который и без ОАК высокий вследствие дисфункции почек. Поэтому ОАК у пациентов с ФП и ХБП должен отвечать, по крайней мере, двум требованиям: оптимальной эффективности и максимально возможной безопасности. Варфарин доказал свою эффективность у пациентов с ФП и нетерминальной ХБП, но для обеспечения качественного контроля гипокоагуляции и сохранения приемлемого риска кровотечений необходимы определенные усилия как стороны пациента, так и лечащего врача. Избыточная гипокоагуляция на фоне приема АВК содержит потенциальную угрозу возникновения необратимой или частично обратимой варфарин-ассоциированной нефропатии, которая выявляется у трети пациентов с установленным диагнозом ХБП и повышает смертность.

Снижение с течением времени СКФ у пациентов с ФП, получающих терапию ОАК, менее выражено у лиц, получающих дабигатран, в сравнении с варфарином. Для профилактики инсультов и ТЭО у пациентов с неклапанной ФП рекомендуется использование оптимальной дозы дабигатрана 150 мг 2 р/сут, доказавшей превосходство в снижении риска ишемического и геморрагического инсультов, так же как и в улучшении других клинических исходов, в сравнении с варфарином. С учетом возраста и функционального состояния почек с клинической точки зрения с целью улучшения безопасности целесообразным представляется снижение дозы дабигатрана до 110 мг 2 р/сут у пациентов категории высокого риска кровотечения. Эффективность терапии дабигатраном в дозе 150 и 110 мг 2 р/сут не зависит от уровня СКФ. При сопоставимой эффективности в предотвращении инсультов риск кровотечений на АКТ дабигатраном достоверно ниже, чем ривароксабаном, и более выгодный профиль безопасности дабигатрана в обеих дозировках сохраняется у пациентов с ФП при сопутствующей ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banerjee A., Marin F., Lip G.Y. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke*, 2011;42: 3316–22.
2. 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;57:1339–48.
3. Reinecke H., Brand E., Mesters R., et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:705–11.
4. Baber U., Howard V.J., Halperin J.L., et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:26–32.
5. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102–7.
6. Pavord S., Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev*. 2011;25:271–8.
7. Falga C., Capdevila J.A., Soler S., et al; RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency: findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2007;98:771–6.
8. 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;38:3127–32.
9. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Cortes M.J., et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J Cardiol.* 2003;87:135–9.
 10. Clark N. Low-molecular-weight heparin use in the obese, elderly, and in renal insufficiency. *Thromb Res.* 2008;123:58–61.
 11. Lim W. Low-molecular-weight heparin in patients with chronic renal insufficiency. *Intern Emerg Med.* 2008;3:319–23.
 12. Schmid P., Fischer A.G., Wuillemin W.A. Low-molecularweight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:438–52.
 13. Hoffmann P., Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:757–65.
 14. U.S. Renal Data System (USRDS) 2006 Annual Data Report. Volume 2: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.
 15. Apostolakis S., Guo Y., Lane D.A., et al. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J.* 2013;34:3572–9.
 16. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–83.
 17. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K., et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol.* 2008;102(8):1056–9.
 18. McManus D.D., Corteville D.C., Shlipak M.G., et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2009;104(11): 1551–5.
 19. Asselbergs F.W., van den Berg M.P., Diercks G.F., et al. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2005;98(1):73–7.
 20. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009;158(4):629–36.
 21. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2011;123(25):2946–53.
 22. Atar I., Konas D., Acikel S., et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol.* 2006;106(1):47–51.
 23. Winkelmayer W.C., Patrick A.R., Liu J., et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(2):349–57.
 24. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305.
 25. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Taylor A.J., Agodoa L.Y. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003;4:1–10.
 26. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Lozano C., et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol.* 2003;92:868–71.
 27. Corrao S., Argano C., Nobili A., et al., REPOSI Investigators. Brain and kidney, victims of atrial microembolism in elderly hospitalized patients? Data from the REPOSI study. *Eur J Intern Med.* 2015;26:243–9.
 28. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. 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;285:2370–5.
 29. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Garcia F., et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2009;76:324–30.
 30. Schaeffner E.S., Ebert N., Delanaye P., et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157:471–81.
 31. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int.* 2011;80:17–28.
 32. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N., et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363–9.
 33. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. 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;64:2471–82.
 34. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857–67.
 35. Nakagawa K., Hirai T., Takashima S., et al. Chronic kidney disease and CHADS(2) score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;107(6):912–6.
 36. Gage B.F., Waterman A.D., Shannon W., et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864–70.
 37. Wizemann V., Tong L., Satayathum S., et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010;77:1098–106.
 38. Genovesi S., Pogliani D., Faini A., et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):897–902.
 39. Guo Y., Wang H., Zhao X., et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2013;168:4678–84.
 40. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., et al. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:194–200.
 41. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J., et al.; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology.* 2012;78:1909–15.
 42. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* 2009;40:1296–303.
 43. Dumaine R.L., Montalescot G., Steg P.G., et al. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J.* 2009;158(1):141–8.e1.
 44. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625–35.
 45. 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;20:2223–33.
 46. Sood M.M., Larkina M., Thumma J.R., et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis:

- results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2013;84:600–8.
47. 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;6:2599–604.
 48. Lai H.M., Aronow W.S., Kalen P., et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2009;2:33–7.
 49. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F., et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:912–21.
 50. Genovesi S., Rossi E., Pogliani D., et al. The nephrologist's anticoagulation treatment patterns/regimens in chronic hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Nephrol.* 2014;27:187–92.
 51. Genovesi S., Rossi E., Gallieni M., et al. Warfarin use, mortality, bleeding, and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:491–98.
 52. Kapoor K.G., Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* 2008;38:281–3.
 53. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med.* 2007;167:1414–19.
 54. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H., et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011;80:181–9.
 55. Abt A.B., Carroll L.E., Mohler J.H. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:533–6.
 56. Kabir A., Nadasdy T., Nadasdy G., Hebert L.A. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:757–60.
 57. Spetie D.N., Nadasdy T., Nadasdy G., et al. Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:419–27.
 58. Brodsky S.V., Satoskar A., Chen J., et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1121–6.
 59. Brodsky S.V., Collins M., Park E., et al. 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;115:c142–146.
 60. Kaw D., Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2006;19:317–22.
 61. Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Haemost.* 2004;30:579–89.
 62. Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335:540–6.
 63. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E., et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol.* 2014;30:888–97.
 64. Lip G.Y.H., Clemens A., Noack H., et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost.* 2014;111:933–42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
 65. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J., et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY trial analysis. *Circulation.* 2014;129(9):961–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
 66. Bhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S., et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *JACC.* 2015;65(23):2481–93.
 67. Hernandez I., Zhang Y. Comparing stroke and bleeding with rivaroxaban and dabigatran in atrial fibrillation: analysis of the US Medicare part D data. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(1):37–47. doi: 10.1007/s40256-016-0189-9.
 68. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016;18:1609–78.
 69. Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105:91–9.
 70. Gage B.F., Yan Y., Milligan P.E., et al. Clinical classification schemes for predicting haemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151:713–9.
 71. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaar R., et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093–10.
 72. Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2010;104:49–60.
 73. Budnitz D.S., Lovegrove M.C., Shehab N., Richards C.L. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365:2002–12.
 74. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–92.
 75. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
 76. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363–72.
 77. Hemmelgarn B.R., Zhang J., Manns B.J., et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int.* 2006;69:2155–61.
 78. Mantha S., Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2012;108(9):476–84.
 79. Lip G.Y., Larsen T.B., Skjoth F., Rasmussen L.H. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(8):738–46.
 80. Hariharan S., Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(Suppl 1):119S–125S.
 81. Stangier J., Rathgen K., Stahle 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;49(4):259–68.

Принята к публикации: 18.04.2018 г.