

Аннотация.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди населения очень высока и продолжает расти. По имеющейся статистике его распространенность достигает около 2%, что в два раза больше, чем считалось в последнее десятилетие. Распространенность ФП среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) колеблется от 11 до 22% (по другим данным - от 15 до 20%) и увеличивается с возрастом, значительно превышая таковой в общей популяции среди всех возрастных групп [1]. Подавляющее большинство пациентов с ФП нуждаются в лечении антикоагулянтами для предотвращения ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Однако в случае сочетания ФП и ХБП, помимо увеличения частоты инсультов и тромбоэмболических осложнений, также значительно увеличивается частота крупных кровотечений, что значительно затрудняет выбор адекватной антикоагулянтной терапии в такой ситуации. Многие годы антагонисты витамина К были единственными представителями класса антикоагулянтов для длительной терапии пациентов с ФП. Их общеизвестные недостатки (узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля, многочисленные лекарственные и диетические взаимодействия, непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики у отдельных пациентов) способствовали поиску новых, более удобных в использовании лекарственных средств. Прямые пероральные антикоагулянты были проще в использовании, и по результатам основных исследований не уступали или не превосходили варфарин в отношении баланса эффективности и безопасности. Однако они не изучались специально у пациентов со сниженной функцией почек. В обзоре рассмотрены особенности современной антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, пожилой возраст, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек.

Annotation. Prevalence of atrial fibrillation (AF) in population is very high and continues to grow. According to the existing statistics its prevalence reaches about 2% so it is twice more, than it was considered in the last decade. Prevalence of AF among patients with chronic kidney disease (CKD) varies from 11 to 22% (according to other data – from 15 to 20%) and increases with age, considerably surpassing that in the general population among all age groups. Vast majority of patients with AF need in treatment with anticoagulants to prevent an ischemic stroke and systemic thromboembolisms. However, in case of combination AF and CKD, in addition to increase in frequency of strokes and the thromboembolic events, also the frequency of major bleeding significantly increases, that considerably complicates the choice of adequate anticoagulant therapy in such situation. Many years the vitamin K antagonists were the only representatives of a class of anticoagulants for long-term therapy in patients with AF. Their well-known deficiencies (a narrow therapeutic window, need of frequent laboratory control, numerous drug-drug and dietary interactions, upped stability of a pharmacodynamics and pharmacokinetics at certain patients) promoted search of new medicines, more convenient in use. Direct oral anticoagulants were easier to use, and by results of the main studies didn't yield or exceeded warfarin concerning balance of efficiency and safety. However, they were not specially studied in patients with the reduced kidney function. Features of modern anticoagulant therapy in elder patients with the AF and CKD are considered in the review.

Key words: anticoagulant therapy, advanced age, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) становятся все более распространенными заболеваниями, поражающими миллионы людей во всем мире и приводящими к значительным заболеваниям и расходам на здравоохранение [1,2]. Распространенность ФП высока у пациентов с ХБП: примерно от 18% до 20% у пациентов с ХБП без диализа [3, 4] и от 15% до 40% у пациентов, находящихся на диализе [5, 6]. ФП и ХБП часто сосуществуют, вызывают и усугубляют друг друга [7, 8]. Пациенты с ХБП с сопутствующей ФП имеют худший прогноз [9, 10]. Кроме того, метаанализ показал, что ФП с повышенной смертностью, потерей аллотрансплантата и инсультом после трансплантации почки [11]. У пациентов с сопутствующей ФП и ХБП частота инсультов и кровотечений увеличивается при снижении функции почек [12, 13]. Предыдущее исследование [14] показало, что пациенты с ФП и ХБП на поздней стадии имели на 49% повышенный риск инсульта или системной тромбоэмболии по сравнению с пациентами с ФП без ХБП; а самый высокий риск наблюдался у пациентов с ФП с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе. Более того, пациенты с ФП на диализе нуждаются в рутинной терапии антикоагулянтами гепарина во время диализа, что может увеличить риск кровотечения. Следовательно, уравнивание рисков тромбоэмболии и кровотечения является ключевым моментом у пациентов с ФП и ХБП. Недавно несколько исследований показали, что варфарин полезен для пациентов с ФП и ХБП [14-16].

Пожилые пациенты (возраст ≥ 65 лет) с ХБП имеют высокий риск развития ФП [5]. Доля пожилых пациентов составляет от 60% до 80% от всех пациентов с ФП и ХБП [14]. Частота инсульта и кровотечений у пациентов с ФП может увеличиваться с возрастом [17, 18]. Однако до сих пор неясно, насколько эффективна и безопасна антикоагулянтная терапия у пациентов с сосуществующими ФП и ХБП. Совсем недавно в нескольких исследованиях [19-25] изучалась эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП, но эти исследования дали

противоречивые результаты. Поэтому целью исследования стало выяснение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

Анализ современных публикаций. Антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с ФП с ХБП и пациентам на диализе согласно руководствам [29, 30]. Однако роль антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП до сих пор не определена.

Руководства общества рекомендуют антикоагулянтную терапию пациентам с ФП и повышенным риском инсульта, таким как перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА) или СНА₂DS₂-VASC (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 64-74 [1 балл], возраст более 75 [2 балла], диабет, инсульт / ТИА / тромбоэмболия [2 балла], сосудистые заболевания, женский пол) набрали более 1 балла, но остаются вопросы о выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП. Варфарин был основой лечения пероральными антикоагулянтами в течение многих лет, пока не были разработаны прямые пероральные антикоагулянты (НОАК). Однако данные об использовании варфарина при ХБП ограничены, поскольку в предыдущих исследованиях количественная оценка пациентов с ХБП не проводилась или было включено лишь небольшое их количество [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Использование варфарина при терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) особенно противоречиво из-за противоречивых данных. Наконец, из крупных испытаний, поддерживающих использование НОАК, были исключены пациенты с тяжелой ХБП или ТПН. В целом, для профилактики тромбоэмболии объединенные руководства Американской кардиологической ассоциации (АНА), Американского колледжа кардиологов (ACC) и Общества сердечного ритма (HRS) рекомендуют варфарин или НОАК с аналогичной силой действия (рекомендация класса I) [9] в то время как Европейское общество кардиологии (ESC) [16] и Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) [17] рекомендуют НОАК перед варфарином. Кроме того, было показано, что пациенты с ХБП особенно подвержены повышенному риску введения НОАК не по назначению, при этом передозировка связана с повышенной смертностью, а недостаточная дозировка связана с увеличением госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний [18].

В целом исследование варфарина у пациентов с ХБП являются ретроспективными и наблюдательными, но большинство поддерживает его использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) в рандомизированном контролируемом испытании, в котором сравнивали дозы скорректированного варфарина с аспирин и фиксированной низкой дозой варфарина. У пациентов с 3 стадией ХБП применение варфарина с корректировкой дозы привело к снижению относительного риска ишемического инсульта и системной эмболии на 75% [15]. Крупное observationalное исследование с участием 11 500 пациентов с ХБП продемонстрировало более низкую частоту сочетания смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта в каждой категории ХБП без повышения риска кровотечений при приеме варфарина. Несколько других небольших исследований показали снижение частоты инсультов при приеме варфарина по сравнению с его неиспользованием [4, 21, 22]. Метаанализ, включающий 11 когорт пациентов с ХБП с ФП, в общей сложности более 48 000 пациентов, в том числе более 11 000, принимающих варфарин, выявил на 30% более низкий риск ишемического инсульта и тромбоэмболии среди пациентов с ХБП без конечной стадии, принимающих варфарин [23]. Другой метаанализ обнаружил аналогичные результаты в отношении снижения тромбоэмболических осложнений при ХБП без конечной стадии, но также показал, что НОАК превосходит варфарин [3].

Каждый из четырех основных НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) изучался в больших рандомизированных контролируемых исследованиях, который включал пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести и продемонстрировал либо не меньшую эффективность, либо превосходство НОАК над варфарином в профилактике инсульта и тромбоэмболии. Пациенты с клиренсом креатинина (CrCl) не менее 25 мл / мин включались в ARISTOTLE, а в остальных - не менее 30 мл / мин. В исследовании RE-LY дабигатран в дозе 110 мг два раза в день не уступал варфарину при профилактике инсульта и системной эмболии с меньшим риском серьезного кровотечения. Дозировка 150 мг BID (дозировка, одобренная FDA) несла более низкий риск тромбоэмболии с аналогичным общим кровотечением, но более высокой частотой желудочно-кишечных и опасных для жизни кровотечений [24]. Следует отметить, что были сообщения о случаях повреждения почек, связанного с дабигатраном, и это может вызывать особую озабоченность у пациентов с ХБП [25]. ROCKET-AF сравнил две дозы ривароксабана (20 мг в день для CrCl 50 мл / мин или больше и 15 мг в день для CrCl 30-49 мл / мин) с варфарином. Ривароксабан не уступал варфарину в профилактике инсульта, при этом не наблюдалось изменений в выражении сильного кровотечения [26]. ARISTOTLE сравнил две дозы апиксабана (5 мг два раза в день для большинства пациентов со снижением до 2,5 мг два раза в день у пациентов с двумя из следующих состояний: возраст \geq 80, вес \leq 60 кг, Cr \geq 1,5 мг / дл) с варфарином. В целом апиксабан превзошел варфарин в профилактике инсульта и эмболии с меньшим риском кровотечения в целом. Доза 2,5 мг BID не уступала варфарину, но общее количество пациентов, получавших эту дозу, было небольшим [27]. Компания ENGAGE сравнила эдоксабан (высокая доза 60 мг и низкая доза 30 мг) с

варфарином. Доза эдоксабана в обеих группах была уменьшена наполовину для CrCl от 30 до 50 мл / мин, веса 60 кг или меньше, или использования взаимодействующих лекарств на основе фармакокинетического моделирования. Эдоксабан не уступал варфарину по профилактике тромбоемболий, с более низкими показателями кровотечений и сердечно-сосудистой смерти [28].

Несколько дальнейших исследований НОАК у пациентов с легкой и умеренной ХБП подтвердили результаты, полученные в клинических испытаниях. Предварительно определенный анализ RE-LY 2014 года показал, что частота инсульта или системной эмболии, обширных кровотечений и смертности от всех причин увеличивалась по мере снижения функции почек. Частота инсульта или системной эмболии была ниже при приеме дабигатрана в дозе 150 мг и аналогична при приеме 110 мг два раза в сутки по сравнению с варфарином, без существенной разницы в подгруппах, определяемых по функции почек. Однако в исследовании были сгруппированы все пациенты с СКФ <50 мл / мин, и не вошли пациенты с СКФ <30 мл / мин [29]. Другое исследование, сравнивающее пациентов, получавших дабигатран по 110 мг два раза в день с CrCl 50 мл / мин или выше, с пациентами с CrCl от 30 до 49 мл / мин, не показало разницы в общих кровотечениях между двумя группами, демонстрируя безопасность низкой дозы с умеренной ХБП в отношении риска кровотечения [30].

Ривароксабан выводится почками примерно на 33% [54], и не выводится при гемодиализе [55, 56]. Было показано, что доза ривароксабана 10 мг дает аналогичные уровни препарата у диализных пациентов, как и доза 20 мг у здоровых добровольцев [55]. Доза 15 мг у диализных пациентов также имеет фармакокинетику и фармадинамику, схожую с пациентами с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, не находящимися на диализе [56]. Эти фармакологические исследования указывают на возможность использования ривароксабана в этой популяции, но он не изучался с точки зрения профилактики инсульта, а одно исследование вызывало опасения по поводу повышенного риска кровотечений и смертности у диализных пациентов, принимающих ривароксабан, по сравнению с варфарином [57]. В том же исследовании было показано, что дабигатран увеличивает риск смерти и кровотечения, и было показано, что он эффективно удаляется с диализом [58, 59]. Как упоминалось ранее, следует также отметить сообщения о случаях повреждения почек, вызванного дабигатраном [25]. Таким образом, дабигатран с меньшей вероятностью будет использоваться у диализных пациентов и может быть безопасным, но необходимы больше данных у этой группы пациентов, учитывая опасения по поводу риска кровотечения.

Апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки сравнивали с аспирином у пациентов с ХБП 3 стадии из исследования AVERROES и значительно снижали риск инсульта без увеличения обильных кровотечений [31]. По сравнению с варфарином в анализе ARISTOTLE апиксабан оставался более эффективным и безопасным без вреда для функции почек. Фактически, снижение относительного риска большего кровотечения было наибольшим у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) \leq 50 мл / мин. Пациенты с рСКФ <50 мл / мин были включены в одну группу, а пациенты с рСКФ <30 мл / мин не были включены [32]. Другой анализ, проведенный ARISTOTLE в 2016 году, также показал, что преимущества апиксабана сохраняются независимо от функции почек. Опять же, пациенты с рСКФ <30 мл / мин не включались, и рСКФ <50 мл / мин рассматривались как одна группа [33].

Апиксабан в наименьшей степени выводится почками из всех НОАК (по оценкам, 25%) [27]. Недавний обзор поддержал его использование у диализных пациентов с уменьшенной дозой 2,5 мг два раза в день [60]. Небольшое фармакологическое исследование, сравнивающее восемь пациентов с ТПН на диализе и восемь пациентов с нормальной функцией почек, показало, что 5 мг апиксабана приводили лишь к небольшому увеличению экспозиции апиксабана при отсутствии гемодиализа (по сравнению с нормальными пациентами) и были минимально удалены при гемодиализе. Это свидетельствует о том, что апиксабан можно применять у пациентов с ТПН на диализе [61].

Анализ исследования ENGAGE, в котором сравнивали эдоксабан и варфарин, показал, что снижение риска инсульта и системной эмболии с помощью эдоксабана сохранялось во всех группах почечной функции у пациентов с CrCl не менее 30 мл / мин. Анализ рассматривал CrCl <50 мл / мин как одну группу [34].

Кроме того, многочисленные метаанализы продемонстрировали общее превосходство НОАК над варфарином. Метаанализ 2014 года четырех основных исследований НОАК, упомянутых ранее, продемонстрировал, что как класс, НОАК превосходят варфарин в профилактике инсульта, особенно при геморрагическом инсульте, со снижением смертности и внутричерепного кровоизлияния, но с увеличением желудочно-кишечного кровотечения. Однако увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений может быть вызвано в первую очередь дабигатраном и ривароксабаном, а не апиксабаном или эдоксабаном [35]. Как упоминалось ранее, другой метаанализ крупных исследований НОАК также продемонстрировал превосходство НОАК над варфарином у пациентов с не последней стадией ХБП в снижении тромбоемболических осложнений [3]. Мета-анализ пациентов с ХБП средней степени тяжести в основных исследованиях НОАК снова показал превосходство НОАК как класса по сравнению с варфарином в целом, при этом дабигатран 150 мг BID продемонстрировал наибольшую эффективность, а

апиксабан и эдоксабан продемонстрировали уменьшение выраженных кровотечений по сравнению с варфарином [36].

Таким образом, в крупных клинических испытаниях, а также в метаанализах было показано, что НОАК, по крайней мере, не уступают, если не превосходят варфарин, эти результаты подтверждены в нескольких исследованиях пациентов с легкой и умеренной ХБП.

У пациентов с тяжелой формой ХБП в руководствах отдается предпочтение варфарину или отсутствуют конкретные рекомендации. В рекомендациях АНА / ACC / HRS отмечается, что можно рассмотреть возможность снижения дозировки НОАК, но отсутствует информация о безопасности и эффективности (класс Ib, LOE C), и поэтому варфарин рекомендуется в качестве антикоагулянта выбора [9]. Руководства CCS рекомендуют варфарин, а не НОАК для пациентов с рСКФ от 15 до 30 мл / мин [17]. В рекомендациях ESC отмечается, что антикоагулянты можно безопасно назначать при умеренной и тяжелой ХБП, но не упоминаются конкретно НОАК [16].

Доказательства использования НОАК ограничены, а рекомендации по дозировке основаны на небольших фармакологических исследованиях, в которых отсутствуют точные клинические конечные точки. RE-LY исключил пациентов с CrCl менее 30 мл / мин; тем не менее, рекомендации по назначению разрешают дозировку 75 мг два раза в день для пациентов с CrCl от 15 до 30 мл / мин [24], на основании фармакологического моделирования, показывающего, что 75 мг BID у пациентов с CrCl от 15 до 30 мл / мин достигли таких же уровней в плазме, как 150 мг. BID у пациентов с CrCl более 30 мл / мин [37]. В ROCKET-AF пациенты с CrCl от 15 до 30 мл / мин не изучались, но маркировка FDA указывает, что на основании фармакодинамического исследования ожидается, что ривароксабан в дозе 15 мг в день будет давать такие же эффекты, как и 20 мг в день, у пациентов с нормальной функцией почек [38]. Апиксабан 2,5 мг два раза в день рекомендуется, если пациенты имеют два из следующих состояний (возраст не менее 80 лет, масса тела не менее 60 кг или креатинин сыворотки не менее 1,5 мг / дл), но пациенты с CrCl меньше более 25 мл / мин в ARISTOTLE не исследовались [27].

Таким образом, данные по варфарину и НОАК при тяжелой ХБП ограничены. Однако исследования варфарина подтверждают его использование, в то время как исследования НОАК ограничиваются фармакологическим моделированием, не имеющим клинических конечных точек.

ФП наиболее частая аритмия у пациентов с ХБП. У многих пациентов ФП и ХБП совпадают, поскольку эти состояния имеют общую патофизиологию и ряд схожих факторов риска. Пожилые люди связаны с повышенным риском тромбоемболии и кровотечений; поэтому пожилые люди включаются в оценку CHA₂DS₂-VASc [31] и оценку HAS-BLED [32]. Более того, пожилые пациенты с ХБП могут легко прекратить прием антикоагулянтов из-за побочных эффектов [18]. Профилактика тромбозов антикоагулянтной терапией остается неслепой у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

В общей популяции профилактика тромбоемболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с помощью пероральной антикоагулянтной терапии (ААТ) следует строгим рекомендациям.

Без сомнения, существенные данные крупномасштабных рандомизированных исследований подтверждают мнение о том, что почти все пациенты с ≥ 1 фактором риска церебрального инсульта или системной эмболизации (определяемые как балл CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 у мужчин и ≥ 2 у женщин) должны получать ААТ, поскольку польза от профилактики инсульта явно превышает риск кровотечения в общей популяции.

Напротив, профилактика инсульта и системной эмболии является более сложной задачей и значительно менее обоснована у пациентов с запущенной хронической болезнью почек (ХБП), особенно когда они достигают терминальной стадии почечной недостаточности. Ни одно рандомизированное контролируемое исследование с достаточной мощностью не анализировало эффективность (т.е. предотвращение тромбоемболических осложнений) и безопасность (т.е. отсутствие серьезных кровотечений) антагонистов витамина К (VKA) или пероральных антикоагулянтов, не относящихся к VKA (НОАК), при поздних стадиях ХБП (например, у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации [СКФ] < 30 мл / мин на 1,73 м² или на диализе). Что касается менее запущенной ХБП, ретроспективный анализ подгрупп из одного рандомизированного контролируемого исследования выявил гораздо меньше инсультов у пациентов с ХБП стадии G3a / G3b, получавших варфарин в скорректированной дозе, чем у пациентов, получавших низкие дозы варфарина в сочетании с аспирином [1].

Такой недостаток доказательств заслуживает внимания, потому что ФП с большей вероятностью разовьется у пациентов с запущенной ХБП, а пациенты с ХБП с ФП испытывают тромбоемболические осложнения чаще, чем пациенты с ФП с сохранной функцией почек [3].

Таким образом, теоретически пациенты с ФП и ХБП должны больше получать пользу от ААТ с точки зрения профилактики риска, чем пациенты с ФП с сохранной функцией почек. К сожалению, риск побочных эффектов антикоагулянтной терапии также увеличивается у пациентов с ХБП, которые особенно подвержены более высокому риску возникновения кровотечений, включая внутримозговое кровоизлияние. Сложность этого вопроса даже увеличивается, потому что считается, что традиционный

ААТ с АВК способствует распространению и ускорению кальцификации сосудов, состояние, широко распространенное при ХБП и предположительно связанное с неблагоприятными сердечно-сосудистыми заболеваниями и прогрессированием ХБП [5].

По сравнению с неантикоагулянтной терапией, антикоагулянтная терапия имела сопоставимый риск ишемического инсульта/ТИА у пожилых пациентов с ФП и ХБП независимо от диализа. У пожилых пациентов с ФП и ХБП возрастает риск тромбозомболических осложнений. Кроме того, риск тромбозомболии увеличивается с прогрессированием ухудшения функции почек. Наиболее частым антикоагулянтом, который использовался у большинства пациентов, был варфарин. Как важный ингибитор эндогенной кальцификации, синтез матричного белка Gla зависит от витамина К; и, таким образом, варфарин может способствовать кальцификации сосудов за счет карбоксилирования матричного белка GLA [33, 34]. Кроме того, пациенты старшего возраста с ХБП обычно имеют наибольшее бремя кальцификации сосудов, что может привести к более высокой частоте ишемического инсульта или лакунарных инфарктов. Влияние варфарина на атеросклероз может свести на нет преимущества антикоагуляции у пожилых пациентов с ФП и ХБП. Лакунарные инфаркты имеют лучший клинический прогноз и могут объяснять наблюдаемую более низкую смертность от всех причин у пациентов, которым назначают антикоагулянты [35]. Антикоагулянтная терапия может улучшить тяжесть инсульта, но не сам риск инсульта, что приводит к снижению риска смерти от всех причин.

Исследования показывают, что антикоагулянтная терапия увеличивает риск кровотечения у пациентов с ФП на диализе, но не у пациентов без диализа. У пациентов с ХБП риск кровотечения возрастает с прогрессированием ухудшения функции почек [13, 36].

Факторами риска кровотечений являются как нарушение функции почек, так и пожилые люди [32]. Пожилые пациенты с ХБП подвержены кровотечению, особенно у пациентов, находящихся на диализе. Ряд факторов может увеличить риск кровотечения у пациентов с ХБП, включая повышенный уровень простогландина I₂ в сосудах, хроническое воспаление, аномальная адгезия тромбоцитов и агрегация [37, 38]. Более того, считается, что присутствие уремических токсинов увеличивает риск кровотечений у диализных пациентов [39]. Кроме того, пожилые пациенты на диализе нуждаются в рутинной терапии антикоагулянтами гепарина во время диализа, что может увеличить риск кровотечения. Эти факторы могут объяснить, что использование антикоагулянтов было связано не с более низким риском ишемического инсульта/ТИА у диализных пациентов, а с повышенным риском кровотечения.

Выводы. Комбинация ФП и ХБП создает терапевтическую дилемму, учитывая повышенный риск как тромбозомболии, так и кровотечения. Сравнение НОАК все еще остается неясным, и как можно выбрать в зависимости от степени ХБП. Для лечения ХБП легкой и средней степени тяжести можно использовать варфарин и НОАК, причем НОАК демонстрируют лучшую эффективность и безопасность. Ограниченные данные показали, что варфарин эффективен при тяжелой ХБП. Существуют утвержденные FDA сокращения доз для НОАК, основанные на фармакологических исследованиях, но им не хватает клинических данных о пациентах. У пациентов с ТПН и диализом преобладающие данные указывают на отсутствие пользы от варфарина с повышенным риском кровотечения. Данные о НОАК ограничены, но недавние ретроспективные исследования апиксабана подтверждают его безопасность и эффективность. Для решения вопросов, касающихся эффективности и безопасности варфарина и апиксабана, необходимы дальнейшие исследования для пациентов с ТПН и диализом в форме хорошо спланированных проспективных контролируемых исследований.

У пожилых пациентов без диализа, по сравнению с неантикоагулянтами, антикоагулянты снижали риск смерти от всех причин, но имели сопоставимые риски ишемического инсульта / транзиторной ишемической атаки и кровотечения. У пожилых пациентов, находящихся на диализе, по сравнению с неантикоагулянтами, антикоагулянты повышали риск кровотечения, но имели аналогичные риски ишемического инсульта / ТИА и смерти. По сравнению с неантикоагулянтной терапией антикоагулянтная терапия связана со снижением риска смерти у пожилых пациентов с ФП без диализа, но с повышенным риском кровотечения у пожилых пациентов, находящихся на диализе.

Список литературы:

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67492.
2. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (Lond, Engl)* 2017;390:121159.
3. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:11027
4. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:17381.
5. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients

initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012;126:2293301.

6. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero J-J, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* 2018;39:231425.

7. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:118996.

8. 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;158:62936.

9. Hwang HS, Park MW, Yoon HE, et al. Clinical significance of chronic kidney disease and atrial fibrillation on morbidity and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Nephrol* 2014;40:34552.

10. Bansal N, Fan D, Hsu CY, et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001303.

11. Thongprayoon C, Chokesuwattanaskul R, Bathini T, et al. Epidemiology and prognostic importance of atrial fibrillation in kidney transplant recipients: a meta-analysis. *J Clin Med* 2018;7.

12. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:294653.

13. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:282532.

14. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 2014;311(9):919-928. 10.1001/jama.2014.1334.

15. Lai HM, Aronow WS, Kalen P, et al. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009;2:33-37.

16. Jun M, James MT, Ma Z, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):734-743. 10.1053/j.ajkd.2016.10.018.

17. Dehal K, Kanwar 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;149(4):951-959. 10.1378/chest.15-1719.

18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151. 10.1056/NEJMoa0905361

19. Awekat J, Sagy I, Haviv YS, et al. Dabigatran-induced nephropathy and its successful treatment with idarucizumab—case report and literature review. *Thromb Res*. 2018;169:120-122. 10.1016/j.thromres.2018.07.019.

20. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; the ROCKET AF Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891. 10.1056/NEJMoa1009638.

21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992. 10.1056/NEJMoa1107039.

22. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104. 10.1056/NEJMoa1310907.

23. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl J Med* 2012;367:62535.

24. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, 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;64:247182.

25. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014;311:91928.

26. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:9838.

27. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:268996.

28. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098106.

29. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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;64(21):e1-e76. 10.1016/j.jacc.2014.03.022.

30. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527-539.
31. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet*. 1994;343(8899):687-691.
32. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet*. 1996;348(9028):633-638.
33. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
34. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
15. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2599-2604. 10.2215/CJN.02400311.
35. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:26628. [21]. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196203.
36. Jun M, James MT, Ma Z, et al. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2017;69:73443.
37. Keskar V, McArthur E, Wald R, et al. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int* 2017;91:92836.
38. Tan J, Bae S, Segal JB, et al. Warfarin use and the risk of stroke, bleeding, and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2019;24:23444. [25]. Kumar S, de Lusignan S, McGovern A, et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 2018;360:k342.
39. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clin Res Ed)* 2009;339:b2700.
40. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25:6035.
41. Zhu W, Wan R, Liu F, et al. Relation of body mass index with adverse outcomes among patients with atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *J Am Heart Assoc* 2016;5:4006-29. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:2071104.
42. Marinigh R, Lane DA, Lip GYH. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1339-1348. 10.1016/j.jacc.2010.12.013.
43. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2662-2668. 10.2215/CJN.04550511.
44. Providência R, Marijon E, Boveda S, et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114(4):646-653. 10.1016/j.amjcard.2014.05.048.
45. Bonde AN, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Renal function and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation: an observational cohort study. *Stroke*. 2016;47(11):2707-2713. 10.1161/STROKEAHA.116.014422.
46. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893962.
47. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:26372.
48. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093100.
49. Winkelmayer WC, Turakhia MP. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease: sins of omission or commission? *JAMA* 2014;311:9135.
50. van Gorp RH, Schurgers LJ. New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs). *Nutrients* 2015;7:953857.

51. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. *Am J Kidney Dis* 2009;54:468-77.

52. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2014;145:1370-82.

53. Huang MJ, Wei RB, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ Open* 2017;7:e014294.

54. Ng KP, Edwards NC, Lip GY, et al. Atrial fibrillation in CKD: balancing the risks and benefits of anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2013;62:615-32.

55. Brancaccio D, Neri L, Bellocchio F, et al. Patients' characteristics affect the survival benefit of warfarin treatment for hemodialysis patients with atrial fibrillation. A historical cohort study. *Am J Nephrol*. 2016;44(4):258-267. 10.1159/000448898.

56. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(7):625-635. 10.1056/NEJMoa1105594.

57. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129(11):1196-1203. 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777.

58. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):677-688. 10.1053/j.ajkd.2015.05.019.

59. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2223-2233. 10.1681/ASN.2009030319.]

60. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):157 10.1186/s12882-016-0368-6.

61. Lee M, Saver JL, Hong K-S, et al. Warfarin use and risk of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(6):e2741 10.1097/MD.0000000000002741.

nauchnye-zhurnaly.ru

info@nauchnye-zhurnaly.ru