



Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Чернявина А. И., Миронова С. В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

# Фибрилляция предсердий у больных, находящихся на диализной терапии: эпидемиология, прогноз и выбор антикоагулянтной терапии

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, фибрилляция предсердий, диализ.

Ссылка для цитирования: Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Чернявина А. И., Миронова С. В. Фибрилляция предсердий у больных, находящихся на диализной терапии: эпидемиология, прогноз и выбор антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2019;59(12):72–83.

#### Резюме

В обзоре представлены данные по распространенности фибрилляции предсердий ( $\Phi\Pi$ ) у больных, находящихся на диализной терапии. Показано, что у диализ-зависимых пациентов с неклапанной  $\Phi\Pi$  прогноз крайне неблагоприятный, значительно увеличен риск смерти как за счет ишемических, так и геморрагических осложнений. Шкалы для оценки риска развития тромбо-эмболических и геморрагических осложнений у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на программном диализе, не валидизированы. Отсутствие данных рандомизированных клинических исследований значительно затрудняет выбор антикоагулянтной терапии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе, перенесших трансплантацию почки. Поэтому необходимость антикоагулянтной терапии и выбор препаратов у больных данной категории должен быть сделан на основе персонализированного мультидисциплинарного подхода с учетом коморбидной патологии и предпочтений больного.

Koziolova N. A., Polyanskaya E. A., Chernyavina A. I., Mironova S. V. Perm State Medical University named after Acad. E. A. Wagner, Perm, Russia

# ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS ON DIALYSIS THERAPY: EPIDEMIOLOGY, PROGNOSIS AND CHOICE OF ANTICOAGULANT THERAPY

Keywords: anticoagulant therapy; atrial fibrillation; dialysis.

For citation: Koziolova N.A., Polyanskaya E.A., Chernyavina A.I., Mironova S.V. Atrial Fibrillation in Patients on Dialysis Therapy: Epidemiology, Prognosis and Choice of Anticoagulant Therapy. Kardiologiia. 2019;59(12):72–83.

#### Summary

The review presents data on the prevalence of atrial fibrillation in patients on dialysis therapy. It is shown that dialysis-dependent patients with non-valve atrial fibrillation prognosis is extremely unfavorable, significantly increased risk of death due to both ischemic and hemorrhagic complications. Scales to assess the risk of thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation on program dialysis are not validated. The lack of data from randomized clinical trials makes it much more difficult to choose anticoagulant therapy in patients with terminal stage of chronic kidney disease on dialysis who have undergone kidney transplantation. Therefore, the need for anticoagulant therapy and the choice of drugs in patients in this category should be made on the basis of a personalized multidisciplinary approach, taking into account comorbid pathology and the patient's preferences.

Information about the corresponding author: Koziolova Natalya A. - MD, professor. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Предсердий ( $\Phi\Pi$ ) у больных с терминальной стадией хронической болезни почек ( $XB\Pi$ ), находящихся на диализе, – одна из самых малоизученных и нерешенных [1, 2].

Анализ имплантируемых устройств, записывающих электрокардиограмму (ЭКГ), у 66 больных, находящихся на диализной терапии, показал, что в течение 6 мес у 44 пациентов было зарегистрировано 1678 событий различных нарушений ритма и проводимости, среди

них 1461 эпизод брадиаритмии, 14 эпизодов асистолии, только 1 пароксизм желудочковой тахикардии, ФП регистрировалась у 41% пациентов [3]. При этом наиболее высокая частота развития ФП была определена во время первого сеанса диализа в неделю, и в дальнейшем она возрастала в течение последующих 12 ч в междиализный период. Чем выше была концентрация натрия в сыворотке крови у больного перед диализом, чем выше был уровень кальция в диализате (более 2,5 мэкв/л), тем выше



был риск развития аритмий у пациента, находящегося на диализе. Следовательно, не столько желудочковые нарушения ритма, сколько брадиаритмии и ФП могут быть причиной внезапной смерти больных, находящихся на диализной терапии.

### Распространенность ФП у больных с терминальной стадией XБП, находящихся на диализной терапии

Распространенность ФП у больных, находящихся на диализной терапии, в последнее время возрастает, как и в общей популяции, и продолжает увеличиваться с возрастом пациентов. Так, по данным наблюдательного исследования W. С. Winkelmayer и соавт., при оценке записей кодов вновь возникших заболеваний страховыми компаниями среди 2,5 млн американцев, находящихся на диализе, ФП имели 7,7% больных, распространенность ее увеличилась с 3,5% в 1992 г. до 10,7% в 2006 г. [4]. Общее число больных с ФП, находящихся на диализе, за 14 лет наблюдения увеличилось в 6,6 раза: с 3 620 до 23 893. Факторами риска увеличения частоты развития ФП у больных, находящихся на заместительной терапии, стали пожилой возраст, мужской пол и коморбидные состояния.

Аналогичные данные получены в одномоментном скрининговом исследовании J. B. Wetmore и соавт., в котором среди 63884 больных, находящихся на диализной терапии, распространенность хронической формы  $\Phi\Pi$  составила 7% [5]. Факторами риска развития  $\Phi\Pi$  у диализных больных были возраст старше 60 лет, мужской пол, белая раса, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

А. Тапака и соавт. изучили частоту регистрации  $\Phi\Pi$  у 1524 больных с терминальной стадией ХБП во время и после инициации заместительной терапии в течение 3–5 лет [6]. Электрокардиография была выполнена при инициации диализа и затем еще дважды с интервалом 1,5 года. Распространенность  $\Phi\Pi$  по данным ЭКГ составила соответственно 6,2, 7,9 и 6,5%. Частота новых случаев  $\Phi\Pi$  после инициации диализа составила от 2,3 до 4,8% в разные периоды наблюдения. Авторы считают, что после инициации диализа наблюдается высокая частота новых случаев  $\Phi\Pi$ , которая может быть связана с низкими уровнями альбумина в дебюте заместительной терапии.

В одном из европейских регистров среди 252 больных, находящихся на гемодиализе,  $\Phi\Pi$  была выявлена у 25%, у 14,3% из них  $\Phi\Pi$  была известна и регистрировалась на ЭКГ в покое [7]. Многофакторный анализ показал, что пожилой возраст и длительность диализной терапии были независимо связаны с риском развития  $\Phi\Pi$ . Среди

больных с  $\Phi\Pi$  41,3% получали антикоагулянтную терапию (АКТ), 41,2% – антиагреганты.

В другом европейском наблюдательном когортном исследовании VIVALDI среди 626 больных, которые получали заместительную терапию, ФП была выявлена у 26,5%, причем у 57,8% – пароксизмальная форма, у 3% – персистирующая, у 32,5% – перманентная, у 6,6% обследуемых зарегистрированы новые случаи ФП [8]. Средняя оценка по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 4 балла. Риск развития ФП у больных, находящихся на диализе, был независимо связан с возрастом (относительный риск – ОР 1,05 на каждый год увеличения возраста при 95% доверительном интервале –  $\Delta U$  от 1,03 до 1,07), мужским полом (ОР 1,7 при 95% ДИ от 1,1 до 2,6), наличием в анамнезе венозных тромбозов (ОР 2,0 при 95% ДИ от 1,1 до 3,6), ХСН (ОР 1,7 при 95% ДИ от 1,1 до 2,5), активного рака (OP 1,5 при 95% ДИ от 1,0 до 2,4) и длительностью диализной терапии (ОР 1,08 на каждый год терапии при 95% ДИ от 1,03 до 1,13). Антитромботическую терапию (ATT) получали 84,4% больных с  $\Phi\Pi$ , из них 29,5% – антикоагулянты, 33,7% – антиагреганты, 21,1% – комбинированное лечение. Антагонисты витамина К (АВК) использовались чаще, чем низкомолекулярные гепарины: 30,1% против 19,9%.

Есть данные, что даже временная заместительная терапия, например, у больных с острым повреждением почек (ОПП), значительно увеличивает риск развития ФП, как продемонстрировано в ретроспективном когортном национальном регистре С. С. Shiao и соавт. [9]. В регистр были включены 41463 больных без предшествующей ФП, патологии митрального клапана, тиреотоксикоза, у которых в течение 6,87 года наблюдения развилось ОПП, потребовавшее диализной терапии и госпитализации. По сравнению с больными без ОПП относительный риск развития неклапанной ФП составил 30% (при 95% ДИ от 1,07 до 1,58; р $\leq$ 0,01) для пациентов с временной диализной терапией и 62% (при 95% ДИ от 1,36 до 1,94; р $\leq$ 0,01) для обследуемых, которым потребовалась постоянная заместительная терапия.

Несмотря на высокую распространенность  $\Phi\Pi$  у больных, находящихся на диализной терапии, вклад гемодиализа и перитонеального диализа в развитие аритмии неизвестен. По данным популяционного ретроспективного когортного исследования R. Abuhasira и соавт., в которое были включены 1130 больных, у которых была инициирована диализная терапия, в течение 13 лет наблюдения у 17% больных развилась  $\Phi\Pi$ , причем без статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от выбора метода диализа: 17,3% на гемодиализе против 13,7% на перитонеальном диализе (p=0,27) [10]. Риск развития  $\Phi\Pi$  был взаимосвязан с размером левого предсердия в дебюте диализной терапии (OP 2,82 при



95% ДИ от 2,00 до 3,99) и возрастом (ОР 1,04 при 95% ДИ от 1,03 до 1,06).

По данным J. Niu и соавт., распространенность  $\Phi\Pi$  у пожилых больных с терминальной стадией ХБП зависит от выбора заместительной терапии: при инициации гемодиализа в последующие 90 дней частота выявления  $\Phi\Pi$  была выше (372 на 1000 человеко-лет), чем при использовании перитонеального диализа, при котором данный показатель был равен 187 на 1000 человеко-лет [11]. Многофакторный анализ продемонстрировал, что у пожилых пациентов, получающих перитонеальный диализ, распространенность  $\Phi\Pi$  была на 39% ниже (при 95%  $\Delta M$  от 34 до 43), чем у больных, находящихся на гемодиализе.

Более того, в исследовании Ү. Сhо и соавт. было обнаружено, что применение икодекстрина во время перитонеального диализа приводит к снижению риска не только развития  $\Phi\Pi$  на 51% (при 95%  $\Delta M$  от 0,28 до 0,85), но и смерти, особенно у больных с сахарным диабетом 2-го типа — на 65% (при 95%  $\Delta M$  от 0,16 до 0,75), у больных без нарушений углеводного обмена — на 50% (при 95%  $\Delta M$  от 0,26 до 0,99) [12].

Одним из спорных вопросов, касающихся патогенетических звеньев развития  $\Phi\Pi$  у больных, находящихся на диализной терапии, является вклад ремоделирования сердца в развитие аритмии. Так, по данным В. Franczyk и соавт., объем левого предсердия и масса миокарда левого желудочка не связаны с риском развития  $\Phi\Pi$  у больных, находящихся на диализе, в отличие от пациентов в общей популяции [13]. В работе L.C. Hensen и соавт., напротив, было продемонстрировано, что индексированный объем левого предсердия, показатель A, отражающий максимальную скорость позднего наполнения левого желудочка, как при оценке трансмитрального кровотока, так и при тканевой допплерометрии, были независимо связаны с риском развития  $\Phi\Pi$  у диализных больных [14].

В патогенезе ФП генетическая теория находит все большее подтверждение и начинает играть ключевую роль, в том числе у больных с терминальной стадией ХБП 15. Так, в работе M. Saracyn и соавт. было генотипировано 16 однонуклеотидных полиморфизмов, представляющих отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, С или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида, или между гомологичными участками гомологичных хромосом, у 113 больных с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на программном гемодиализе, и 157 пациентов без нарушений ритма [16]. Авторы показали, что возникновение  $\Phi\Pi$  у больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе, связано в большей степени не с одним однонуклеотидным полиморфизмом, а с множественным, и создали специальную

Шкалу мультилокусного генетического риска для оценки совокупного риска возникновения  $\Phi\Pi$ , предоставляемого всеми однонуклеотидными полиморфизмами. Локусы CAV1, Cx40 и PITX2 показали тенденцию к ассоциации с постоянной формой  $\Phi\Pi$ . Однако только мультилокусный однонуклеотидный полиморфизм показал статистически значимую связь с риском развития и  $\Phi\Pi$ , и перманентной формы  $\Phi\Pi$ . Три из протестированных авторами переменных были независимо связаны с развитием  $\Phi\Pi$ : мужской пол, анамнез инфаркта миокарда и наличие мультилокусного генетического полиморфизма по Шкале из 13 однонуклеотидных полиморфизмов.

Таким образом, распространенность ФП у больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии, высокая и варьирует в широких пределах от 15 до 40% [17]. Факторами риска возникновения ФП у больных данной категории являются не только показатели сердечно-сосудистого риска, но и особенности, связанные с самой процедурой диализа, такие как выбор вида диализной терапии, ее длительность, состав диализата. Патогенетическими звеньями возникновения ФП у больных, находящихся на диализе, являются не только детерминанты электрофизиологического и структурного ремоделирования сердца, но и мультилокусный однонуклеотидный полиморфизм генов ДНК.

## Прогноз у больных с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии

Согласно многочисленным наблюдательным исследованиям, авторы единодушны во мнении, что  $\Phi\Pi$ , как в общей популяции, особенно в сочетании с коморбидными заболеваниями, так и у больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на заместительной терапии, ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом в отношении, прежде всего, смертельных исходов. Однако вклад  $\Phi\Pi$  у данной категории больных в развитие несмертельных тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, дискутируется.

В одном из самых больших регистров США было выявлено, что смертность в течение года среди больных с ФП, находящихся на гемодиализе, была в 2 раза выше, чем у пациентов без нарушений ритма сердца — 39% против 19%, и увеличивалась с каждым годом в течение 15 лет наблюдения [4].

В китайской популяции, как показано в одном из проспективных наблюдательных исследований, частота смертельных исходов среди больных с  $\Phi\Pi$  и терминальной стадией ХБП, находящихся на заместительной терапии, была значительно ниже, чем в США, но достигала высоких цифр – 10% в период с 2005 по 2010 г. [18]. Авторы рассчитали, что ежегодная смертность среди больных



с терминальной стадией ХБП и ФП, находящихся на диализной терапии, в китайской когорте нарастала с каждым годом и составила 47.8 на 1000 человеко-лет в 2007 г. и 76.8 на 1000 человеко-лет в 2010 г.

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений в целом у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии, за 3 года наблюдения была значительно выше, чем у больных без нарушений ритма: 56,5% против 30,4% (p<0,001) [6].

Еще в одном регистре было выявлено, что среди  $1\,217$  больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на программном гемодиализе и не получающих АТТ, за весь период наблюдения у каждого десятого развился ишемический инсульт [19]. Частота развития ишемического инсульта составила 11,7%, или 6,9 на 100 человеколет. Риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc у больных был равен 5 баллам. Авторы не представили данных о риске кровотечений, указывая на то, что больные в регистре не получали АТТ.

Авторы проспективного наблюдательного регистра RAKUEN смогли оценить риск смертельных исходов, тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений в когорте из 428 больных с ФП, получающих программный гемодиализ на фоне приема АВК [20]. Период наблюдения составил 36 мес. ФП у больных на диализной терапии была независимо связана с увеличением общей смертности (ОР 1,82 при 95% ДИ от 1,12 до 2,94; р=0,014) без статистически значимых взаимосвязей с риском ишемического инсульта (ОР 1,91 при 95% ДИ от 0,74 до 4,92; р=0,177) и больших кровотечений (ОР 1,80 при 95% ДИ от 0,80 до 4,08; р=0,15).

Кроме того, в ряде исследований из Западной Европы и Японии было показано, что  $\Phi\Pi$  не связана с увеличением риска развития инсульта у больных, находящихся на гемодиализе [21].

Остается открытым вопрос о частоте развития неблагоприятных исходов у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на перитонеальном диализе. Так, результаты наблюдательного исследования, проведенного в одном центре, показали, что частота развития ишемического инсульта у больных на перитонеальном диализе была сопоставима с частотой в группе больных с  $\Phi\Pi$  без ХБП: 9,32% против 9,30% в год [22]. Как у больных в общей популяции с  $\Phi\Pi$ , так и у больных, находящихся на перитонеальном диализе, риск развития тромбоэмболических осложнений возрастал по мере увеличения балльной оценки по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Некоторые исследователи считают, что проблема  $\Phi\Pi$  у больных, находящихся на диализе, не находит должного внимания в плане выбора шкал для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений [23]. Так, в общей популяции больных с  $\Phi\Pi$  для оценки разви-

тия риска инсульта и кровотечений при назначении АКТ широко используются в клинической практике шкалы, такие как  $\mathrm{CHA}_2\mathrm{DS}_2\text{-VASC}$ , HAS-BLED. Однако их валидность для больных, находящихся на заместительной терапии, ограничена, так как диализные больные имеют уникальные факторы риска, которые не включены в эти шкалы, такие как хроническое воспаление, кальцификация сосудов. Кроме того, попытка применения модифицированных шкал для больных с терминальной стадией ХБП, включающих клиренс креатинина (КК) и протеинурию, не обеспечила улучшения индекса реклассификации, и шкалы не были признаны валидными для больных данной категории [24, 25].

Авторы статьи считают, что для корректной оценки риска развития инсульта и кровотечений при приеме антикоагулянтов у больных, находящихся на диализе, требуется особый подход с разработкой специальных шкал.

### Применение антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на диализе: аргументы «за» и «против»

В настоящее время эффективность варфарина и прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) у больных с  $\Phi\Pi$  в профилактике инсульта, в том числе при ХБП 2–3-й стадии, доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и не вызывает сомнений [26]. Однако такие исследования не проводились у больных с  $\Phi\Pi$  с KK <30 мл/мин и на фоне диализной терапии, что затрудняет не только выбор, но и необходимость назначения АКТ. Аргументами в пользу выбора у таких больных могут быть результаты только наблюдательных или фармакокинетических исследований.

Поэтому ряд исследователей продолжают выступать против назначения АКТ больным с  $\Phi\Pi$ , получающим хронический гемодиализ, аргументируя это тем, что нельзя экстраполировать положительные результаты исследований, полученных в общей популяции пациентов с мерцательной аритмией, на больных с терминальной стадией ХБП и получающих заместительную терапию [27]. Они указывают, что есть данные, согласно которым АКТ может ухудшать прогноз у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализе, или, по крайней мере, быть бесполезной.

Так, в один из первых больших мета-анализов 20 наблюдательных исследований был включен 529 741 больной с ФП, 31 321 пациент из которых находились на программном гемодиализе [28]. Авторы продемонстрировали, что применение антикоагулянтов связано с увеличением риска развития любого инсульта на 45%, преимущественно за счет геморрагического, риск которого увеличивался на 38%, любого кровотечения — на 31%, без влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность. В мета-анализе было выявлено только снижение риска разви-



тия любых тромбоэмболических осложнений на 44%. Исследователи делают вывод, что применение антикоагулянтов у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии, не дает таких клинических преимуществ в улучшении прогноза, как у больных с  $\Phi\Pi$  без терминальной стадии ХБП.

Другая группа экспертов считают, что антикоагулянты больным с ФП на диализной терапии следует назначить, но с учетом строгой оценки у них риска кровотечений, т. е. требуется отбор пациентов для назначения антикоагулянта [29]. Кроме того, сторонники назначения антикоагулянтов больным с ФП, находящимся на диализе, указывают, что риск развития инсульта и системных эмболий у них очень высокий, и это служит важным аргументом необходимости назначения, прежде всего, ППОАК, которые в общей популяции больных с ФП показали преимущества по сравнению с варфарином, в снижении риска развития как инсульта, так и угрожающих жизни кровотечений.

#### Эффективность и безопасность ABK у больных с ФП, находящихся на диализе

Большинство наблюдательных исследований у больных с  $\Phi\Pi$ , получающих заместительную терапию, выполнено с использованием варфарина среди ABK.

В 2015 г. был представлен мета-анализ G. Liu и соавт. 11 наблюдательных исследований, в котором оценивались эффективность и безопасность варфарина у диализных больных с  $\Phi\Pi$  по сравнению с пациентами, не получающими АКТ [30]. Согласно полученным данным, варфарин не снижал риск развития ишемического инсульта (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,66 до 1,35) и общей смерти (95% ДИ от 0,96 до 1,11), но был связан с увеличением риска кровотечений на 27% (95% ДИ от 1,04 до 1,54). В итоге авторы указали на отсутствие преимуществ терапии варфарином у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии, по сравнению с такими же пациентами без антикоагулянтной поддержки.

В другом мета-анализе 20 наблюдательных исследований, в который включались больные с ФП с терминальной стадией ХБП, а также находящиеся на гемо- или перитонеальном диализе, варфарин по сравнению с отсутствием АКТ или ацетилсалициловой кислотой, или ППОАК также не показал преимуществ [31]. АВК не снижал риск развития инсульта (ОР 1,01 при 95% ДИ от 0,81 до 1,26), но значительно увеличивал риск кровотечений (ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,01 до 1,44). Авторы мета-анализа указывают на выраженную гетерогенность популяции в исследовании, что требует проведения РКИ для статистически значимой оценки.

Аналогичные данные были получены в мета-анализе 14 наблюдательных исследований S. Nochaiwong и соавт.,

в который были включены 37 349 больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии, 12 529 из них принимали варфарин [32]. Применение варфарина не было связано ни со снижением риска смертельных исходов (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,89 до 1,10; p=0,825), ни со снижением риска развития инсульта или тромбоэмболических осложнений (ОР 1,06 при 95% ДИ от 0,82 до 1,36; p=0,676). Частота больших кровотечений была статистически значимо выше при приеме варфарина (ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,11 до 1,64; p=0,003).

Последующий мета-анализ 14 наблюдательных исследований Z. Harel и соавт. продемонстрировал отсутствие преимущества или вреда варфарина над любой другой стратегией (отсутствие АКТ или плацебо) у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии [33]. При использовании варфарина ОР развития ишемического инсульта (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,55 до 1,07) и общей смерти (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,72 до 1,11) не снижались, но и статистически значимо не увеличивался риск внутричерепных кровоизлияний (ОР 1,93 при 95% ДИ от 0,93 до 4,00) и желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,19 при 95% ДИ от 0,8 до 1,76). Авторы мета-анализа делают вывод, что необходимость применения АКТ в виде варфарина у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, сомнительна, но в связи с высокой распространенностью ФП у больных ХБП и больных, находящихся на диализной терапии, значимым риском развития у них смертельных исходов, необходимо проведение РКИ с оценкой эффективности и безопасности как АВК, так и ППОАК.

Результаты большого национального популяционного проспективного наблюдательного исследования в Корее, в котором был использован прием псевдорандомизации, подтверждают данные мета-анализов, представленных выше [34]. Всего в исследование были включены 9974 больных с ФП, которые находились на программном гемодиализе, 29,3% (2921 больной) получали варфарин. Период наблюдения составил 15,9±11,1 мес. Многофакторный анализ показал, что риск развития ишемического инсульта на фоне приема варфарина не снижался (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,78 до 1,15; p=0,569), но значительно увеличивался риск геморрагического инсульта (ОР 1,56 при 95% ДИ от 1,10 до 2,22; p=0,013).

Интересные данные были представлены в проспективном исследовании P.W. Voskamp и соавт., в котором оценивался риск смертельных исходов у больных с ФП, находящихся на диализе, при приеме варфарина в зависимости от риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [35]. Было найдено, что использование варфарина по сравнению с любой другой АТТ или ее отсутствием увеличивало риск общей смерти статистически значимо в 1,2 раза (при 95%



ДИ от 1,0 до 1,5), риск смерти от инсульта – в 1,5 раза (при 95% ДИ от 0,6 до 4,0) без статистически значимых различий, риск смерти от кровотечений – в 1,3 раза (при 95% ДИ от 0,4 до 4,2) без статистически значимых различий, риск сердечно-сосудистой смерти – в 1,2 раза (при 95% ДИ от 0,9 до 1,8) без статистически значимых различий. У больных с риском развития тромбоэмболических осложнений по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc <1 балла риск общей смерти на фоне варфарина увеличивался статистически значимо в 2,8 раза при (95% ДИ от 1,0 до 7,8). При риске по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc >2 баллов риск смерти при приеме варфарина не увеличивался.

В мета-анализе Н. Van Der Meersch и соавт. было включено 12 ретроспективных и проспективных когортных наблюдательных исследований, в которых приняли участие 17 380 больных с ФП, получающих диализную терапию, 4010 пациентов из них принимали варфарин [36]. Средняя оценка по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc была в диапазоне от 1,7 до 2,75 балла. Среднее международное нормализованное отношение (МНО) было во всей когорте низким. Лечение варфарином не было связано ни со снижением риска развития инсульта (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,51 до 1,06), ни со снижением общей смертности (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,92 до 1,09). Варфарин статистически значимо увеличивал риск кровотечений в целом (ОР 1,21 при 95% ДИ от 1,03 до 1,43).

Лишь в единичных наблюдательных исследованиях отмечен протективный эффект варфарина у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии.

Так, анализ базы данных страховых компаний продемонстрировал, что начало терапии варфарином среди 1838 больных, находящихся на гемодиализе, с вновь выявленной  $\Phi\Pi$  в течение первых 30 дней снижает риск развития ишемического инсульта на 32% (OP 0,68 при 95%  $\Delta U$  от 0,47 до 0,99) и общей смертности на 16% (OP 0,84 при 95%  $\Delta U$  от 0,73 до 0,97) [37]. Однако 70% больных прервали терапию варфарином уже через год лечения.

В другом ретроспективном популяционном наблюдательном исследовании с псевдорандомизацией, в которое были включены 4286 больных с ФП, находившихся на программном гемодиализе, 989 из которых принимали варфарин, было найдено, что АВК снижает риск общей смерти на 24% (при 95% ДИ от 0,69 до 0,84) и ишемического инсульта на 32% (при 95% ДИ от 0,52 до 0,91) без увеличения риска развития геморрагического инсульта и желудочно-кишечных кровотечений [38]. Анализ в подгруппах показал, что преимущество варфарина сохранялось во всех подгруппах, за исключением подгруппы больных, перенесших геморрагический инсульт и принимающих дополнительно ацетилсалициловую кислоту.

Еще один анализ базы данных показал, что у 5765 пожилых больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на лечении программ-

ным гемодиализом, применение варфарина связано со снижением риска общей смерти на 28% (при 95%  $\Delta M$  от 0,65 до 0,80), но сопровождается увеличением риска больших кровотечений на 50% (при 95%  $\Delta M$  от 1,33 до 1,68), преимущественно у женщин (OP 1,67 при 95%  $\Delta M$  от 1,44 до 1,93) [39].

Таким образом, у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, назначение варфарина представляет собой наиболее распространенный подход для снижения риска смертельных исходов и тромбоэмболических осложнений, несмотря на отсутствие РКИ [17, 40, 41]. Однако данные, основанные на крупных мета-анализах наблюдательных исследований, дают противоречивые результаты относительно эффективности и безопасности варфарина, что в основном связано с отсутствием его преимуществ или даже преобладанием риска развития геморрагических осложнений.

Кроме того, многие клиницисты настороженно относятся к варфарину в качестве индуктора кальцификации сосудов и уремической артериопатии, что может потенцировать риск кровотечений и сосудистых катастроф у диализных больных с  $\Phi\Pi$  [42].

В 2017 г. Национальный почечный фонд Великобритании – одна из наиболее авторитетных профессиональных организаций нефрологов, представила доклад о том, что применение варфарина связано с риском развития инсульта и кровотечений у взрослых больных с терминальной стадией ХБП, получающих программный диализ [43]. Поэтому интерес к ППОАК у больных данной категории значительно возрос в последнее время, а их возможное потенциальное преимущество перед варфарином должно изучаться в РКИ.

В настоящее время более перспективной группой препаратов для профилактики тромбоэмболических осложнений и снижения риска кровотечений у больных с ФП, находящихся на диализной терапии, могут быть ППОАК, для которых анализ в подгруппах РКИ продемонстрировал преимущества над варфарином у больных с ФП и ХБП при КК 30–50 мл/мин.

## Эффективность и безопасность ППОАК в лечении больных с ФП, находящихся на диализной терапии

В одном из первых ретроспективных исследований, в которое были включены 29 977 больных с ФП, находящихся на диализной терапии, были оценены эффективность и безопасность дабигатрана и ривароксабана у 5,9% пациентов, причем первый из них был назначен уже через 45 дней после регистрации его Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственными средствами США (FDA) [44]. Оба препарата были связаны с увеличением риска госпитализаций



или смерти от кровотечений, но риск смерти из-за геморрагических осложнений был статистически значимо выше только в группе дабигатрана (ОР 1,78 при 95%  $\Delta M$  от 1,18 до 2,68; p=0,006).

Кроме того, в литературе описаны случаи нефропатии, индуцированной дабигатраном [45].

К.Е. Chan и соавт. попытались проанализировать эффективность и безопасность трех ППОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) у больных с терминальной стадией ХБП и на диализной терапии по данным фармакокинетических и наблюдательных проспективных исследований [46]. Вывод исследователей был сделан о необходимости проведения РКИ, которые могут определить возможность или даже необходимость применения ППОАК у больных с ФП, находящихся на диализной терапии.

В обзоре Е. Mlodawska и соавт. также представлены аргументы «за» и «против» применения ППОАК у больных с ФП с терминальной стадией ХБП и находящихся на диализной терапии [47]. Авторы подчеркивают, что, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, ППОАК не рекомендуются у больных с КК <30 мл/мин. Тем не менее наблюдательные исследования дают противоположные этому заключению результаты.

Так, в ретроспективное наблюдательное исследование К. С. Siontis и соавт. были включены 25 523 больных с ФП на программном диализе, из которых 2 350 получали апиксабан, остальные – варфарин [48]. При сравнении ППОАК с варфарином не было найдено различий по риску развития инсульта или системных эмболий (ОР 0,88 при 95%  $\Delta M$  от 0,69 до 1,12; p=0,29), но прием ППОАК был связан со значительным снижением риска больших кровотечений (ОР 0,72 при 95%  $\Delta M$  от 0,59 до 0,87; p<0,001).

Аналогичные данные были получены в мета-анализе 5 наблюдательных когортных исследований, в которых были включены больные с ФП, как с терминальной стадией ХБП, так и находящиеся на программном диализе [49]. В когорте больных с ФП, находящихся на диализной терапии, ППОАК апиксабан по сравнению с варфарином не снижал риск развития тромбоэмболических осложнений (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,23 до 1,39), но ассоциировался со снижением риска больших кровотечений (ОР 0,27 при 95% ДИ от 0,07 до 0,95).

С.І. Соleman и соавт. представили результаты применения ривароксабана и варфарина в США (2012–2017 гг.) у 6744 пациентов с ФП и ХБП 4-й и 5-й стадий или находившихся на гемодиализе, оценив эффективность и безопасность терапии [50]. У 88% пациентов имелась 5-я стадия ХБП, или они получали программный гемодиализ. Эффективность ривароксабана была сопоставима с эффективностью варфарина по риску развития инсульта/системной эмболии (ОР 0,55 при 95%

 $\Delta H$  от 0,27 до 1,10) или риску развития ишемического инсульта (OP 0,67 при 95%  $\Delta H$  от 0,30 до 1,50), однако терапия ривароксабаном была статистически значимо безопаснее: риск развития больших кровотечений был ниже на 32% (при 95%  $\Delta H$  от 0,47 до 0,99) при применении ривароксабана по сравнению с терапией варфарином.

В канадском регистре авторы попытались разделить показания к применению варфарина, ППОАК и имплантации окклюдера в область ушка левого предсердия у больных с ФП, получающих диализную терапию, на основании мнений членов Канадского общества нефрологов, которые заполняли специальный опросник с ранжированием ответов от 1 до 8 баллов [51]. Было рассчитано, что нефрологи предпочитают назначать варфарин больным с ФП, находящимся на диализной терапии, при высоком риске развития инсульта и низком риске кровотечений (средний балл 5,47 при 95% ДИ от 4,87 до 6,07) и не рекомендуют назначать при умеренном риске развития инсульта и высоком риске кровотечений (средний балл 2,89 при 95% ДИ от 2,37 до 3,41). Для апиксабана и имплантации окклюдера не было определено показаний: средний балл по опроснику был 2,60-3,50 и 3,92-4,90 соответственно. Недостатками такого регистра, как считают его авторы, являются ограничение выбора решений для врача (только 4 варианта) и монопрофессиональное анкетирование (только нефрологи).

Данные о возможности имплантации окклюдера в область ушка левого предсердия у больных с  $\Phi\Pi$ , получающих диализную терапию, крайне ограничены. В одном из проспективных когортных исследований в Италии были представлены предварительные результаты, которые свидетельствовали, что в течение 30 дней после установки окклюдера риск смерти и других неблагоприятных исходов у 50 больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализе, не возрастал, возникли перипроцедурные кровотечения, которые не потребовали трансфузии крови [52].

Несмотря на отсутствие убедительных данных о возможности применения ППОАК у больных с ФП и терминальной стадией ХБП или находящихся на диализной терапии, клиническая практика заставляет врача их использовать, в частности у больных с рецидивирующими кровотечениями на фоне приема АВК, особенно в случаях тромбоза фистулы, когда отсутствует антидот и применяется терапия, направленная на остановку кровотечения. Результаты клинической практики в большинстве случаев демонстрируют преимущества ППОАК над варфарином.

Так, в рамках наблюдательного ретроспективного исследования, которое включало 347 больных с  $\Phi\Pi$  и ХБП 3b – 4-й стадии, из которых 247 получали ривароксабан, 100 – варфарин, в течение 16±0,3 мес наблюдения было зарегистрировано 25 инсультов (15 геморрагиче-



ских и 10 ишемических): 24 из них на фоне варфарина и только 1 на фоне ривароксабана [53]. Из 5 тромбозов глубоких вен все возникли при приеме варфарина, из 10 больших кровотечений – 8 при использовании варфарина. Общее количество небольших кровотечений было одинаковым в обеих группах.

Исследователи объясняют выявленное преимущество по эффективности и безопасности ривароксабана над варфарином у больных с ФП и ХБП не только значительными различиями их фармакологических свойств, но и некоторыми другими плеотропными эффектами ППОАК.

В частности, в отличие от варфарина ривароксабан не участвует в активации матриксного белка Gla – мощного ингибитора кальцификации артериальной стенки, предупреждая тем самым и вазоренальную кальцификацию, способствующую прогрессированию ХБП и, как определили исследователи, кальцификацию клапанов сердца [54].

Выбор решения о назначении ППОАК больным с ФП, находящимся на диализной терапии, значительно облегчен для врачей в США. FDA недавно одобрило применение апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки с изменением дозы до 2,5 мг 2 раза у определенного контингента больных и ривароксабана по 15 мг в день для пациентов с терминальной стадией ХБП и находящихся на диализной терапии, а также дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза для лиц с КК 15–30 мл/мин с указанием этих данных в инструкции к препаратам на основании ограниченной дозы, изученной в фармакокинетических или фармакодинамических исследованиях без оценки клинической безопасности [17, 55–61].

Эдоксабан не одобрен FDA для применения у больных с  $\Phi\Pi$  и KK <30 мл/мин и KK >95 мл/мин [41].

Окончательное решение вопроса о конкретном выборе антикоагулянтов у больных с  $\Phi\Pi$  и терминальной стадией ХБП, а также находящихся на диализной терапии, будет принято после завершения РКИ.

В настоящее время выполняется 3 РКИ, в которых изучаются эффективность и безопасность АКТ

у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии. РКИ AVKDIAL (Study of the Benefit/Risk Ratio of Oral Anticoagulation in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation, NCT02886962), в котором будут оценены эффективность и безопасность ABK по сравнению с отсутствием АКТ у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на программном гемодиализе [62]. Завершение РКИ планируется в 2023 г.

Завершается также набор участников в РКИ AXADIA (A Safety Study Assessing Oral Anticoagulation With Apixaban Versus Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD) оп Chronic Hemodialysis Treatment, NCT02933697), в котором на протяжении от 6 до 24 мес будут оцениваться эффективность и безопасность апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с АВК фенпрокумоном у больных с ФП, находящихся на хроническом диализе в центрах на территории Германии [63, 64]. Возможно, к концу 2019 г. появятся первые результаты исследования.

В третьем РКИ, которое проводится в США, будут в сравнительном плане изучены ППОАК апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки (у определенного контингента 2,5 мг 2 раза в сутки) и АВК варфарин у больных с ФП с факторами риска развития инсульта, находящихся на диализной терапии [65].

## Современные позиции выбора антикоагулянтов у больных с ФП, находящихся на диализной терапии

Конференция Национального почечного фонда Великобритании (KDIGO) в 2018 г. с учетом отсутствия РКИ представила следующие рекомендации по выбору АКТ у больных с  $\Phi\Pi$  с терминальной стадией ХБП и находящихся на диализе (см. табл. 1, адаптировано по [17]).

Участники конференции предложили рассмотреть применение меньшей дозы апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки для больных с  $\Phi\Pi$  и терминальной стадией ХБП, в том числе на диализной терапии, чтобы уменьшить риск кровотечений, пока клинические данные безопасности недо-

**Таблица 1.** Рекомендуемый выбор АКТ у больных с  $\Phi\Pi$ , терминальной стадией ХБП и на фоне диализной терапии (адаптировано по [66–68])

КК, мл/мин	Варфарин	Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан
15-30	Скорректированная доза для МНО 2–3 может быть назначена	2,5 мг 2 раза в сутки может быть назначено	Неизвестно (возможно 75 мг 2 раза в сутки)	15 мг однократно в день может быть назначено
<15, без диализа	Польза и вред равнозначны на основании наблюдательных исследований и их мета-анализов	Неизвестно (возможно 2,5 мг 2 раза в сутки)	Не рекомендуется	Неизвестно (возможно 15 мг однократно в день)
<15 на диализе	Польза и вред равнозначны на основании наблюдательных исследований и их мета-анализов	Неизвестно (возможно 2,5 мг 2 раза в сутки)	Не рекомендуется	Неизвестно (возможно 15 мг однократно в сутки)

AKT – антикоагулянтная терапия;  $\Phi\Pi$  – фибрилляция предсердий;  $XB\Pi$  – хроническая болезнь почек; KK – клиренс креатинина; MHO – международное нормализованное отношение.



ступны, на основании результатов фармакокинетического исследования, в котором сравнивалось две дозы апиксабана у диализных больных [66].

В 2018 г. в рекомендациях Европейской ассоциации по нарушениям ритма было еще раз подтверждено, что РКИ не проводилось ни с АВК, ни с ППОАК у больных с ФП с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии, или после трансплантации почки [40]. Эксперты отмечают, что в Европе ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (но не дабигатран) одобрены для применения у больных с ФП и КК 15–29 мл/мин в сниженных дозах.

Многочисленные наблюдательные исследования дали противоречивые результаты для ABK в отношении эффективности и безопасности их у больных с КК <15 мл/мин. В рекомендациях также отмечено, что применение варфарина у больных с терминальной стадией ХБП в ряде случаев может вызывать кальцификацию артерий, которая особенно опасной и болезненной может быть при поражении и окклюзии подкожных артерий и артериол [67, 68].

Европейские эксперты сомневаются в целесообразности применения дозы апиксабана 5 мг 2 раза в сутки у больных, находящихся на диализной терапии, которая зарегистрирована в США. Они указывают, что концентрация апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки в крови имеет уровень выше терапевтического, что увеличивает риск кровотечений. Дозы ППОАК аналогичные тем, которые применяются у пациентов с нормальной функцией почек, у больных с терминальной ХБП были определены для ривароксабана 10 мг/сут, для апиксабана 2,5 мг 2 раза (у больных на диализе), для эдоксабана – 15 мг/сут (у японских пациентов с тяжелой почечной недостаточностью) [60, 66, 69].

Однако эксперты напоминают, что уровни антикоагулянта в плазме крови – это лишь суррогатная конечная точка. В отсутствие исследований с оценкой жестких конечных точек использования ППОАК у пациентов с тяжелой дисфункцией почек (КК <15 мл/мин), а также у пациентов, находящихся на диализной терапии, лучше избегать.

Нет данных и об использовании ППОАК у больных с ФП после трансплантации почки. Если ППОАК все-таки применяются у таких пациентов, то режим дозирования должен быть выбран в зависимости от состояния функции почек с учетом возможных лекарственных взаимодействий между ППОАК и иммуносупрессивной терапией.

Непонятны аргументы рекомендаций Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов о целесообразности назначений только варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) и апиксабана, исключая, например,

ривароксабан или дабигатран, у больных с ФП и оценкой риска по шкале  $CHA_2DS_2$ -VASc ≥2 балла у мужчин или ≥3 балла у женщин с терминальной стадией ХБП (КК <15 мл/мин) и находящихся на диализе, в отсутствие РКИ, в которых бы изучались эти антикоагулянты у больных данной категории [41].

При этом сами эксперты указывают, что существуют лишь ограниченные данные о применении апиксабана в дозах 2,5 мг или 5 мг (а также ривароксабана и дабигатрана) у диализ-зависимых пациентов с ФП по сравнению со здоровыми пациентами [60, 70, 71].

Кроме того, последние мета-анализы наблюдательных исследований по оценке эффективности и безопасности применения варфарина у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии, демонстрируют отсутствие пре-имуществ АВК за счет значительного увеличения риска кровотечений [30–34].

Какой же выбор АКТ сделать врачу, который непосредственно у постели больного с ФП, находящегося на диализной терапии, определяет тактику и стратегию его лечения?

Наиболее взвешенный подход предлагают эксперты Европейской ассоциации по нарушениям ритма, которые считают, что в клинической практике с учетом отсутствия убедительных доказательств эффективности и безопасности ППОАК и АВК для больных с ФП, находящихся на диализной терапии, решение о выборе антикоагулянта остается индивидуальным, требующим междисциплинарного подхода с учетом предпочтений пациента [40].

Таким образом, распространенность ФП нарастает с увеличением стадии ХБП, достигая 15-40% у диализзависимых пациентов [8, 72]. Прогноз у больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии, крайне неблагоприятный, и характеризуется значительным увеличением смертельных исходов, в результате как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений. Оценка риска развития инсульта и геморрагических осложнений для больных с  $\Phi\Pi$ , находящихся на диализной терапии, не разработана. До сих пор в некоторых исследованиях высказываются сомнения в целесообразности применения в целом АКТ у диализ-зависимых больных с ФП. В отсутствие завершенных РКИ данные наблюдательных исследований и опыт клинической практики не могут предоставить аргументы лучшего выбора АКТ у больных с ФП, находящихся на диализной терапии. Поэтому выбор АКТ у больных данной категории должен быть сделан на основе персонализированного мультидисциплинарного подхода с учетом предпочтений больного.

Публикация подготовлена при научной поддержке компании AO «Байер».



#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Poulikakos D, Hnatkova K, Skampardoni S, Green D, Kalra P, Malik M. Sudden Cardiac Death in Dialysis: Arrhythmic Mechanisms and the Value of Non-invasive Electrophysiology. Frontiers in Physiology. 2019;10:144. DOI: 10.3389/fphys.2019.00144
- Tumlin JA, Roy-Chaudhury P, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D et al. Relationship between dialytic parameters and reviewer confirmed arrhythmias in hemodialysis patients in the monitoring in dialysis study. BMC Nephrology. 2019;20(1):80. DOI: 10.1186/s12882-019-1212-6
- Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA, Costea AI, Kher V, Williamson D et al. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. Kidney International. 2018;93(4):941–51. DOI: 10.1016/j. kint.2017.11.019
- Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation among Hemodialysis Patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(2):349–57. DOI: 10.1681/ASN.2010050459
- Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, Ellerbeck EF, Mukhopadhyay P, Spertus JA et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaideligible dialysis patients. Kidney International. 2012;81(5):469–76. DOI: 10.1038/ki.2011.416
- Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H, Takeda A. Incidence rate of atrial fibrillation after dialysis initiation and its relationship with cardiovascular events. Acta Cardiologica. 2019;1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/00015385.2018.1530085
- Sánchez Perales C, Vázquez Sánchez T, Salas Bravo D, Ortega Anguiano S, Vázquez Ruiz de Castroviejo E. Fibrilación auricular en los pacientes en hemodiálisis en Andalucía. Prevalencia, perfil clínico y manejo terapéutico. Nefrología. 2018;38(3):286–96. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.09.003
- Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M, Kovarik J, Klauser-Braun R, Kletzmayr J et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Therapy in Hemodialysis Patients: Cross-Sectional Results of the Vienna InVestigation of AtriaL Fibrillation and Thromboembolism in Patients on HemoDIalysis (VIVALDI). PLOS ONE. 2017;12(1):e0169400. DOI: 10.1371/journal.pone.0169400
- Shiao C-C, Kan W-C, Wang J-J, Lin Y-F, Chen L, Chueh E et al. Risk of Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation after Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury. Journal of Clinical Medicine. 2018;7(9):248. DOI: 10.3390/jcm7090248
- Abuhasira R, Mizrakli Y, Shimony A, Novack V, Shnaider A, Haviv YS.
  Atrial Fibrillation Characteristics in Patients on Haemodialysis vs. Peritoneal Dialysis. Scientific Reports. 2018;8(1):2976. DOI: 10.1038/s41598-018-21229-9
- Niu J, Shah MK, Perez JJ, Airy M, Navaneethan SD, Turakhia MP et al. Dialysis Modality and Incident Atrial Fibrillation in Older Patients With ESRD. American Journal of Kidney Diseases. 2019;73(3):324–31. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.09.011
- Cho Y, Johnson DW, Badve S, Craig JC, Strippoli GFK, Wiggins KJ. Impact of icodextrin on clinical outcomes in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(7):1899–907. DOI: 10.1093/ ndt/gft050
- Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Bartnicki P, Rysz J. The occurrence of atrial fibrillation in dialysis patients and its association with left atrium volume before and after dialysis. International Urology and Nephrology. 2017;49(6):1071–7. DOI: 10.1007/s11255-017-1506-1
- Hensen LCR, Delgado V, van Wijngaarden SE, Leung M, de Bie MK, Buiten MS et al. Echocardiographic associates of atrial fibrillation in end-stage renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017;32(8):1409–14. DOI: 10.1093/ndt/gfw352
- Martin RIR, Babaei MS, Choy M-K, Owens WA, Chico TJA, Keenan D et al. Genetic variants associated with risk of atrial

- fibrillation regulate expression of PITX2, CAV1, MYOZ1, C9orf3 and FANCC. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2015;85:207–14. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.06.005
- 16. Saracyn M, Kisiel B, Bachta A, Franaszczyk M, Brodowska-Kania D, Żmudzki W et al. Value of multilocus genetic risk score for atrial fibrillation in end-stage kidney disease patients in a Polish population. Scientific Reports. 2018;8(1):9284. DOI: 10.1038/s41598-018-27382-5
- 17. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero J-J, Clase CM, Deo R, Herzog CA et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. European Heart Journal. 2018;39(24):2314–25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060
- 18. Cheng X, Nayyar S, Wang M, Li X, Sun Y, Huang W et al. Mortality rates among prevalent hemodialysis patients in Beijing: a comparison with USRDS data. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;28(3):724–32. DOI: 10.1093/ndt/gfs326
- 19. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. Heart Rhythm. 2014;11(10):1752–9. DOI: 10.1016/j. hrthm.2014.06.021
- 20. Mitsuma W, Matsubara T, Hatada K, Imai S, Tamura M, Tsubata Y et al. Atrial Fibrillation Had Less Impact on the Risk of Ischemic Stroke in Non-anticoagulated Patients Undergoing Hemodialysis: Insight from the RAKUEN study. Internal Medicine. 2018;57(16):2295–300. DOI: 10.2169/internalmedicine.0021-17
- Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P. Incidence of Stroke among Chronic Hemodialysis Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. American Journal of Nephrology. 2001;21(1):35–9. DOI: 10.1159/000046216
- 22. Chan P-H, Huang D, Yip P-S, Hai J, Tse H-F, Chan T-M et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. Europace. 2016;18(5):665–71. DOI: 10.1093/europace/euv289
- 23. Molnar AO, Sood MM. Predicting in a predicament: Stroke and hemorrhage risk prediction in dialysis patients with atrial fibrillation. Seminars in Dialysis. 2018;31(1):37–47. DOI: 10.1111/sdi.12637
- 24. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128
- 25. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N et al. A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score. Journal of the American Heart Association. 2013;2(3):e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250
- 26. Garlo KG, Steele DJR, Nigwekar SU, Chan KE. Demystifying the Benefits and Harms of Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019;14(1):125–36. DOI: 10.2215/CJN.06430518
- 27. Keskar V, Sood MM. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Con. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016;11(11):2085–92. DOI: 10.2215/CJN.03200316
- 28. Wong CX, Odutayo A, Emdin CA, Kinnear NJ, Sun MT. Meta-Analysis of Anticoagulation Use, Stroke, Thromboembolism, Bleeding, and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis. The American Journal of Cardiology. 2016;117(12):1934–41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.042
- 29. McCullough PA, Ball T, Cox KM, Assar MD. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients



- with ESRD: Pro. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2016;11(11):2079–84. DOI: 10.2215/CJN.02680316
- 30. Liu G, Long M, Hu X, Hu C-H, Liao X-X, Du Z-M et al. Effectiveness and Safety of Warfarin in Dialysis Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Observational Studies. Medicine. 2015;94(50):e2233. DOI: 10.1097/MD.0000000000002233
- 31. 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 Nephrology. 2016;17(1):157. DOI: 10.1186/s12882-016-0368-6
- 32. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2016;3(1):e000441. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000441
- 33. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with arial fibrillation receiving dialysis: a systematic review and meta-analysis. The Canadian Journal of Cardiology. 2017;33(6):737–46. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.02.004
- 34. Yoon C-Y, Noh J, Jhee JH, Chang TI, Kang EW, Kee YK et al. Warfarin Use in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Hemodialysis: A Nationwide Population-Based Study. Stroke. 2017;48(9):2472–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017114
- 35. Voskamp PWM, Rookmaaker MB, Verhaar MC, Dekker FW, Ocak G. Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2018;33(1):170–6. DOI: 10.1093/ndt/gfx199
- 36. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. American Heart Journal. 2017;184:37–46. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.016
- 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. American Journal of Kidney Diseases. 2015;66(4):677–88. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.019
- 38. Kai B, Bogorad Y, Nguyen L-AN, Yang S-J, Chen W, Spencer HT et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14(5):645–51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.01.047
- Tan J, Bae S, Segal JB, Zhu J, Alexander GC, Segev DL et al. Warfarin use and the risk of stroke, bleeding, and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation: Warfarin risks in older adults on dialysis. Nephrology. 2019;24(2):234–44. DOI: 10.1111/ nep.13207
- 40. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
- 41. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2019;16(8):e66–93. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024
- 42. Brancaccio D, Neri L, Bellocchio F, Barbieri C, Amato C, Mari F et al. Atrial Fibrillation in Dialysis Patients: Time to Abandon Warfarin? The International Journal of Artificial Organs. 2016;39(3):99–105. DOI: 10.5301/ijao.5000487
- 43. Bansal VK, Herzog CA, Sarnak MJ, Choi MJ, Mehta R, Jaar BG et al. Oral Anticoagulants to Prevent Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With CKD Stage 5D: An NKF-KDOQI Controversies Report. American Journal of Kidney Diseases. 2017;70(6):859–68. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.003
- 44. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. Circulation. 2015;131(11):972–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113

- 45. Awesat J, Sagy I, Haviv YS, Rabinovich A, Jotkowitz A, Shleyfer E et al. Dabigatran-induced nephropathy and its successful treatment with Idarucizumab case report and literature review. Thrombosis Research. 2018;169:120–2. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.019
- 46. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(24):2888–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.082
- 47. Mlodawska E, Lopatowska P, Malyszko J, Banach M, Sobkowicz B, Covic A et al. Atrial fibrillation in dialysis patients: is there a place for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants? International Urology and Nephrology. 2018;50(9):1633–42. DOI: 10.1007/s11255-018-1877-y
- 48. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 2018;138(15):1519–29. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
- Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Tanawuttiwat T, Kaewput W, Pachariyanon P, Cheungpasitporn W. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with end-stage renal disease: Meta-analysis. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2018;41(6):627–34. DOI: 10.1111/pace.13331
- 50. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke A-K et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. The American Journal of Medicine. 2019;pii: S0002-9343(19)30355-9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013
- 51. Collister D, Healey JS, Conen D, Brimble KS, Rigatto C, Harel Z et al. Canadian Nephrologist Views Regarding Stroke and Systemic Embolism Prevention in Dialysis Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Survey. Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2019;6:205435811882194. DOI: 10.1177/2054358118821945
- 52. Genovesi S, Slaviero G, Porcu L, Casu G, Bertoli S, Sagone A et al. Implant success and safety of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients: Peri-procedural outcomes from an Italian dialysis population. International Journal of Cardiology. 2018;262:38–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.083
- 53. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, De Pascalis A, Barbera V, Granata A et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. Journal of Nephrology. 2018;31(5):751–6. DOI: 10.1007/s40620-018-0501-7
- 54. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, D'Arrigo G, Barbera V, Russo D et al. Cardiac valve calcification and use of anticoagulants: Preliminary observation of a potentially modifiable risk factor. International Journal of Cardiology. 2019;278:243–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.119
- 55. FDA. Drug Approval Package. Eliquis (apixaban) 2.5 and 5 mg Tablets. [Internet] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/ drugsatfda\_docs/nda/2012/202155Orig1s000TOC.cfm
- 56. FDA. Drug Approval Package: Xarelto (Rivaroxaban) NDA 202439. [Internet] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2011/202439toc.cfm
- 57. FDA. Drug Approval Package: PRADAXA (dabigatran etexilate mesylate) NDA #022512. [Internet] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2010/022512Orig1s000TOC.cfm
- 58. Kooiman J, van der Hulle T, Maas H, Wiebe S, Formella S, Clemens A et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran 75 mg b.i.d. in Patients With Severe Chronic Kidney Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(20):2442–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.516
- 59. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis. American Journal of Nephrology. 2016;43(4):229–36. DOI: 10.1159/000445328

#### **У** КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

- 60. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B et al. Dose-Finding Study of Rivaroxaban in Hemodialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases. 2015;66(1):91–8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022
- 61. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. The Journal of Clinical Pharmacology. 2016;56(5):628–36. DOI: 10.1002/jcph.628
- 62. US National Library of Medicine. Oral Anticoagulation in Haemodialysis Patients. [Internet] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02886962
- 63. US National Library of Medicine. Compare Apixaban and Vitamin-K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation (AF) and End-Stage Kidney Disease (ESKD). [Internet] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02933697
- 64. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, Gerss J, Kirchhof P, Breithardt G et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. BMJ Open. 2018;8(9):e022690. DOI: 10.1136/bmjo-pen-2018-022690
- 65. US National Library of Medicine. Trial to Evaluate Anticoagulation Therapy in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation. [Internet] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02942407
- Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML.
  Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis

- Patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2017;28(7):2241–8. DOI: 10.1681/ASN.2016090980
- 67. Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK et al. Vitamin K Antagonists Predispose to Calciphylaxis in Patients with End-Stage Renal Disease. Nephron. 2015;129(3):197–201. DOI: 10.1159/000371449
- Han KH, O'Neill WC. Increased Peripheral Arterial Calcification in Patients Receiving Warfarin. Journal of the American Heart Association. 2016;5(1):e002665. DOI: 10.1161/JAHA.115.002665
- 69. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. Circulation Journal. 2015;79(7):1486–95. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0942
- 70. Deal EN, Pope H, Ross W. Apixaban Use Among Patients With Severe Renal Impairment. Annals of Pharmacotherapy. 2014;48(12):1667. DOI: 10.1177/1060028014554446
- Lehr T, Haertter S, Liesenfeld K-H, Staab A, Clemens A, Reilly PA et al. Dabigatran Etexilate in Atrial Fibrillation Patients With Severe Renal Impairment: Dose Identification Using Pharmacokinetic Modeling and Simulation. The Journal of Clinical Pharmacology. 2012;52(9):1373–8. DOI: 10.1177/0091270011417716
- 72. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(10):3816–22. DOI: 10.1093/ndt/gfs416

Поступила 23.07.19 (Received 23.07.19)