

# Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек: возможность применения антикоагулянтов

В.Н.Шишкова

Центр патологии речи и нейрореабилитации,  
Москва

Хроническая болезнь почек является фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание фибрилляции предсердий и хронической болезни почек приводит к еще большей частоте развития ишемического инсульта, тромбоэмболии и смертности. Для проведения антикоагулянтной терапии у таких больных требуется не только правильно выбрать препарат, но и оценить имеющиеся риски. В обзоре приводятся данные крупных рандомизированных клинических исследований, по результатам которых можно утверждать, что новые оральные антикоагулянты предпочтительнее варфарина для подавляющего большинства пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, так как обеспечивают лучшую эффективность, безопасность и удобство лечения, по сравнению с варфарином.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, варфарин, новые оральные антикоагулянты, дабигатран.

## Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease: the Possibility of Using of Anticoagulants

V.N.Shishkova

Speech Pathology and Neurorehabilitation  
Center, Moscow

Chronic kidney disease is a high risk factor for cardiovascular complications. The combination of atrial fibrillation and chronic kidney disease leads to a greater incidence of ischemic stroke, thromboembolism and mortality. Anticoagulant therapy in these patients requires not only the correctly chosen medications, but also the evaluation of existing risks. The review presents the data from large randomized clinical studies by results of which we can assert that the new oral anticoagulants are preferable to warfarin for the majority of patients with non-valvular atrial fibrillation as they provide better efficacy, safety and ease of treatment, compared to warfarin.

**Keywords:** atrial fibrillation, chronic kidney disease, warfarin, new oral anticoagulants, dabigatran.

Нарушения функции почек являются важным фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП). Смертность в результате сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 10–30 раз выше у пациентов, находящихся на гемодиализе, чем в общей популяции. По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска ССЗ и смерти независимо от других ФР. Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной почечной функцией. Выявлена независимая обратная связь между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и увеличением риска смерти, ССО и госпитализации [1, 2]. По данным различных популяционных регистров и исследований, распространенность почечной патологии составляет 10–13%, достигая в группах риска 20%. ССЗ и заболевания почек имеют общие «традиционные» ФР (ожирение, дислипидемия, метаболический синдром, сахарный диабет (СД) и др.), при этом рост численности популяции больных с почечными нарушениями в настоящее время происходит, в основном, за счет вторичного повреждения почек в рамках ССЗ: артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ФП [2].

### Хроническая болезнь почек – современное состояние вопроса

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек и/или их функции. Концепция ХБП была сформулирована в 2002 г. экспертами Национального почечного фонда США и к настоящему времени получила признание международного медицинского сообщества, а в 2007 г. была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра и заменила устаревший термин «хроническая почечная недостаточность» [3]. Диагностические критерии ХБП и классификация стадий ХБП по уровню СКФ, используемые в настоящее время, представлены в табл. 1 и 2.

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП, основанных на определении СКФ, имело важные клинические и эпидемиологические последствия – за последние 10 лет значительно повысилась осведомленность и осторожность врачей различных специальностей (в первую очередь терапевтов, кардиологов и эндокринологов) в отношении развития почечных заболеваний, а также было отмечено увеличение первичных обращений к нефрологу на 68% [4].

В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сравнимая с распространенностью СД и ИБС, а результаты консорциума по изучению прогноза ХБП, доказали несомненную и самостоятельную ассоциацию расчетной СКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП до стадии терминальной почечной недостаточности (ТПН) и риском развития острого почечного повреждения (ОПП) [5].

Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание ХБП независимым ФР развития ССЗ и эквивалентом

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбинурия [скорость экскреции альбумина с мочой $\geq 30$ мг/24 ч, отношение Ал/Кр мочи $\geq 30$ мг/г ( $\geq 3$ мг/ммоль)]
	Изменения мочевого осадка
	Канальцевая дисфункция
	Гистологические изменения
	Структурные изменения при визуализирующих методах исследования
Снижение СКФ	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (категории СКФ 3а-5)
Примечание. *Если они сохраняются более 3 мес; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин.	

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Описание
C1	$> 90$	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3а	45-59	Умеренно сниженная
C3б	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	$< 15$	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**
Примечание. *В отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; **Если пациент получает заместительную почечную терапию следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).		

ИБС по риску осложнений [6]. Традиционно, пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска, поэтому пациенты с ХБП должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний. В то же время, при проведении любой терапии следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ [7, 8].

### Взаимные риски и влияние на прогноз ХБП и ФП

Одной из самых распространенных клинических ассоциаций является увеличение частоты ФП среди пациентов с ХБП [9, 10]. Распространенность ФП увеличивается с 0,7% в общей популяции в возрасте до 60 лет, до 27% среди пациентов с ТПН и оказывает отрицательное влияние на долгосрочный прогноз пациентов с различными стадиями ХБП, а также обуславливает заметное увеличение частоты и продолжительности их госпитализаций [11–13]. Так, в известном исследовании Atherosclerosis Risk in Com-

munity (ARIC) было показано, что у пациентов со СКФ в различных интервалах: 60–89, 30–59 и 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соотношение риска развития ФП (в пределах 10-летнего периода наблюдения) составляет, соответственно: 1,3, 1,6 и 3,2 по сравнению с лицами с нормальной СКФ [14]. Крупное проспективное исследование, проведенное в японской популяции, включившее 235 518 человек, продемонстрировало, что, с одной стороны, наличие у больного признаков ХБП сопряжено с увеличением риска возникновения ФП, а с другой – наличие ФП значительно предрасполагает к развитию и прогрессированию ХБП вплоть до ТПН [11].

Усиливая негативное влияние друг друга, сочетание ФП и ХБП приводит к еще большей частоте развития ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболии и смертности [15]. Тесная взаимосвязь между риском тромбоэмболии и ХБП среди пациентов с ФП была показана в нескольких крупных наблюдательных исследованиях. В исследовании ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) авторы обнаружили, что протеинурия повышает риск тромбоэмболии на 54%, а прогрессирующее ухуд-

Информация о препарате	<b>ПРАДАКСА® (Берингер Ингельхайм Фарма)</b> Дабигатрана этексилат Капсулы, 75 мг; 110 мг; 150 мг
<p><b>ФАРМАКОДИНАМИКА</b></p> <p>Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным пролекарством, не обладающим фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается и путем гидролиза, катализируемого эстеразами, превращается в дабигатран. Дабигатран является активным, конкурентным, обратимым прямым ингибитором тромбина и оказывает действие в основном в плазме.</p> <p>Так как тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибрин-связывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.</p> <p>В экспериментальных исследованиях на различных моделях тромбоза <i>in vivo</i> и <i>ex vivo</i> подтверждено антитромботическое действие и антикоагулянтная активность дабигатрана после внутривенного введения и дабигатрана этексилата – после приема внутрь. Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлинняет активированное ча-</p>	<p>стичное тромбопластиновое время, экариновое время свертывания и тромбиновое время.</p> <p><b>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций.</li> <li>Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий.</li> <li>Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.</li> <li>Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.</li> </ul> <p><b>Разделы:</b> Фармакодинамика, Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по медицинскому применению.</p>

шение СКФ тесно связано с повышенным риском развития ИИ; также было показано, что у пациентов со СКФ  $<45$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> риск возрастает на 39% по сравнению с лицами с нормальной СКФ [16]. В датском национальном когортном исследовании J.V.Olesen и соавт. было установлено, что у пациентов с ХБП и ФП значительно более высокий уровень развития ИИ, тромбоэмболии, кровотечения и смерти, по сравнению с теми, у кого нет ХБП [17].

При наличии у пациента ХБП абсолютное снижение СКФ более чем на 25 мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> или относительное снижение СКФ на 25% – более чем в два раза повышают риск ИИ, по сравнению с теми, у кого стабильная функция почек наблюдается в течение 6 мес. Недавние исследования показали, что СКФ может быть не только независимым, достоверным предиктором развития ИИ и смертности, но ХБП также приводит к более неблагоприятным клиническим исходам в постинсультном периоде, таким как увеличение неврологического дефицита и ухудшение функционального восстановления [18–20].

Важно помнить, что не только ХБП предрасполагает к развитию ФП, но и наличие ФП сопряжено с увеличением вероятности дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии. Это может быть объяснено тем, что ФП всегда сочетается с ухудшением внутривисцеральной гемодинамики, которая может еще в большей степени усугубляться при эмболии внутривисцеральных артерий тромбами, источником которых является левое предсердие, а также, ФП сопряжена с активацией почечного фиброгенеза [21]. Таким образом, в дополнение к увеличению риска развития ИИ и тромбоэмболии, диагноз ФП, при уже существующей ХБП, является ФР раннего ухудшения функции почек и быстрого прогрессирования в ТПН, что в свою очередь также ухудшает прогноз и приводит к увеличению риска развития инсульта и смертности.

Другим неблагоприятным аспектом сочетания у пациентов ХБП и ФП является повышенный риск внутричерепного или желудочно-кишечного кровотечения. В двух исследованиях: Роттердамском (Rotterdam Study) и японском CIRCUS (Circulatory Risk in Communities Study) снижение почечной функции (СКФ  $<60$  мл /мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>) привело к увеличению риска геморрагического инсульта у мужчин, с отношением риска 4,10 и 4,18, соответственно, соотношение риска геморрагического инсульта у женщин оказалось еще выше и превысило 7,00, также в обоих исследованиях было отмечено увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений [22, 23]. Таким образом, последовательное ухудшение функции почек, от начальных стадий ХБП к ТПН, соответственно, увеличивает риск развития внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений, а также общую смертность.

Учитывая, что риск развития ИИ и тромбоэмболии тесно переплетается с риском кровотечения у пациентов с ХБП (додиализный период) и ФП, то, возможно, они могут получить потенциально большее снижение абсолютного риска ИИ или системной тромбоэмболии в результате применения антикоагулянтов, польза от применения которых может превышать риск развития серьезных кровотечений [24, 25].

### Применение антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП

Решение вопроса о лечении антикоагулянтами пациентов с ХБП, имеющих ФП, должно основываться на оценке риска тромбоэмболических осложнений

и риска кровотечения. Целесообразно использовать шкалу CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для оценки риска инсульта и системных тромбоэмболий, а также шкалу HAS-BLED для оценки риска кровотечений [5, 9, 25].

### Использование антагониста витамина К (АВК) варфарина

Результаты исследований BAFTA и WASPO, а также метаанализ L.V.Andersen свидетельствуют в пользу того, что у пожилых пациентов варфарин (при достижении целевого МНО 2–3) по эффективности заметно превосходит антитромбоцитарные средства, в частности аспирин, в профилактике ИИ, при этом, не увеличивая риск геморрагических осложнений. Однако также подчеркивается, что для эффективности варфарина необходим постоянный мониторинг, ключевым показателем которого является достижение величины МНО в пределах 2–3 [26–29].

Основные положения современных рекомендаций говорят, что варфарин может использоваться у пациентов с ХБП 1–4-й стадий, однако с большой осторожностью должен применяться у пациентов с ХБП 5-й стадии. Крупных многоцентровых клинических исследований эффективности варфарина у больных с ХБП 5-й стадии и ФП нет, также нет и убедительных данных об эффективности и безопасности варфарина у больных, получающих лечение гемодиализом [5, 9, 25].

### Новые пероральные антикоагулянты (НОАК)

НОАК имеют механизмы действия и свойства, отличающиеся от таковых у АВК, оказывают более быстрый и выраженный антикоагуляционный эффект [26, 30]. В группу НОАК входит прямой ингибитор тромбина – дабигатран и ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. НОАК не требуют регулярного мониторинга коагуляции, меньше взаимодействуют с пищей или другими лекарствами. В настоящее время основным их недостатком по сравнению с АВК является высокая стоимость. Однако имеются данные в пользу экономической эффективности НОАК для пациентов с ФП высокого риска за счет снижения числа осложнений, госпитализаций и отсутствия необходимости мониторинга МНО [30]. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан в настоящее время доступны к клиническому применению в США, Европе и России. Все они, по меньшей мере, не уступают варфарину в профилактике ИИ и системной эмболии. Лечение любым НОАК в исследованиях сопровождалось выраженным снижением частоты внутричерепного кровоизлияния по сравнению с варфарином [26, 30].

Согласно современным клиническим рекомендациям, данных об эффективности и безопасности дабигатрана, ривароксабана и апиксабана у пациентов с ТПН, получающих лечение гемодиализом нет, следовательно, они не могут быть рекомендованы у этой категории больных. Дабигатран не используется при СКФ  $<30$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, ривароксабан не используется при СКФ  $<15$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, при СКФ от 15 до 49 мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> доза составляет 15 мг 1 раз в сутки. Апиксабан не используется при СКФ  $<25$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, при креатинине сыворотки  $>133$  мкмоль/л доза составляет 2,5 мг 2 раза в сутки. Однако выпущенные в 2014 г. рекомендации АНА/ACC/HRS (объединенные рекомендации американских кардиологического колледжа и ассоциации сердца) отметили возможность назначения при неклапанной форме ФП и тяжелых нарушениях функции почек (ХБП 4-й стадии) ривароксабана в



дозе 15 мг 1 раз в сутки и дабигатрана в дозе 75 мг 2 раза в день [25, 30, 32].

Рассматривая вопросы выбора между различными НОАК, следует подчеркнуть, что поскольку прямые сравнительные исследования отсутствуют, приходится опираться на не прямое сравнение препаратов и результаты исследований, полученные к настоящему времени в реальной клинической практике.

Так, в одном из недавно проведенных анализов S.Schneeweiss и соавт, для того чтобы «уравнять» не вполне сопоставимые популяции пациентов из крупнейших исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE, изучавших эффективность дабигатрана, ривароксабана и аписабана, соответственно, решили сравнить только тех пациентов, которые имели 3 и более баллов по шкале CHADS2. Сравнение НОАК по эффективности у пациентов, имеющих 3 и более баллов по шкале CHADS2, позволило выявить значимо большую эффективность аписабана и дабигатрана (150 мг/сут), по сравнению с ривароксабаном [31]. Однако, несмотря на то, что рандомизированные клинические исследования являются «золотым стандартом» доказательной медицины и характеризуются в высшей степени контролируруемыми условиями (с заранее оговоренными характеристиками пациентов и длительностью наблюдения, обычно ограниченной), данные повседневной клинической практики всегда охватывают более широкий спектр пациентов с различной сопутствующей патологией. Опыт применения в реальной клинической практике может дать дополнительную очень полезную информацию о профилях эффективности и безопасности препаратов в том виде, в котором они применяются в реальности (включая ошибки в лечении и возможные пропуски приема лекарства), позволяя выяснить, можно ли при повседневном использовании препарата наблюдать те же результаты, которые были описаны в «классических» рандомизированных клинических исследованиях. С момента окончания исследования RE-LY были проанализированы данные более чем 200 000 пациентов с целью оценки безопасности и эффективности дабигатрана в реальной клинической практике. На настоящий момент клинический опыт применения дабигатрана превышает опыт назначения любого другого НОАК и имеет важное подтверждение того, что клинический профиль препарата соответствует ожиданиям, в том числе в группах наиболее тяжелых пациентов с ХБП [32–35].

Опубликованный в июне 2015 г. субанализ исследования RE-LY, посвященный оценке изменений почечной функции у пациентов с ФП, показал значимость негативного влияния использования АВК (варфарина) и длительного интервала времени нахождения пациента вне целевых значений МНО на ухудшение показателей СКФ и прогрессии ХБП [37]. Для обеих дозировок дабигатрана, использовавшихся в исследовании RE-LY (110 и 150 мг 2 раза в сутки) было показано достоверно меньшее влияние на снижение СКФ, а самое значительное преимущество дабигатрана, в сравнении с варфарином, отмечалось к 30-му месяцу наблюдения в подгруппе пациентов с умеренным нарушением функции почек (50–80 мл/мин) с разницей  $>2$  мл/мин ( $p < 0,0001$ ) для обеих дозировок. Также было отмечено достоверно меньшее снижение функции почек у пациентов с сахарным диабетом, получающих дабигатран 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что основываясь на результатах крупных рандомизиро-

ванных клинических исследований, можно утверждать, что НОАК предпочтительнее варфарина для подавляющего большинства пациентов с неклапанной ФП, так как обеспечивают лучшую эффективность, безопасность и удобство лечения, по сравнению с варфарином. При выборе антикоагулянтной терапии следует учитывать согласованное мнение экспертов, представленное в текстах действующих Европейских и Российских рекомендаций по лечению ФП. Однако учет новых данных, полученных в результате оценки проведенных крупных исследований или длительного применения в условиях реальной повседневной клинической практики, как это описано среди НОАК пока только для дабигатрана, может дать врачам ценную информацию и знания, которые помогают при лечении пациентов.

## Литература

1. Ronco C., McCullough P., Anker S. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31: 703–711.
2. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003; 42: 1050–65.
3. Segura J., Garcia-Donair J., Praga M. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: Suppl 2: 136–40.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296–1305.
5. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8 (112): 7–37. / Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaja bolezn' pochek: strategii kardio-nefroprotekcii. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2014; 8 (112): 7–37. [in Russian]
6. WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007. <http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf>
7. Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9731): 2073–81.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; 3: 1–305.
9. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология.* 2012; 16: 1: 89–115 / Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kajukov I.G., Bobkova I.N., Shvecov M.Ju., Cygin A.N., Shutov A.M. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaja bolezn' pochek: osnovnye principy skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. *Nefrologija.* 2012; 16: 1: 89–115. [in Russian]
10. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J.* 2009; 158 (4): 629–636.
11. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (8): 1056–1059.
12. Tsagalis G., Bakirtzi N., Manios E., Chouliaras I., Papagiannidou P., Stamellou E., Akrivos T., Makris F., Psimenou E., Koutroubas G., Xinos K., Vemmos K. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Artif Organs.* 2011 Oct; 35: 916–922.
13. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., Loehr L.R., Agarwal S.K., Chen L.Y., Soliman E.Z., Astor B.C., Coresh J. Chronic kidney disease is

- associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011 Jun 28; 123 (25): 2946–53.
14. Zimmerman D., Sood M.M., Rigatto C., Holden R.M., Hiremath S., Clase C.M. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3816–22.
  15. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N., Chang Y., Pomernacki N.K., Borowsky L., Singer D.E.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009; 119: 1363–9.
  16. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16; 367 (7): 625–35.
  17. Tsagalis G., Akrivos T., Alevizaki M., Manios E., Stamatellopoulos K., Laggouranis A., Vemmos K.N. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 194–200.
  18. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J., Ago T., Kitayama J., Nakane H., Sugimori H., Kitazono T.; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology*. 2012; 78: 1909–15.
  19. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y., Merzeliak O., Toashi M., Orion D., Sela B.A., Tanne D. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2009; 40: 1296–303.
  20. Bukowska A., Lendeckel U., Krohn A. Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney. *Europace*. 2008; 10 (10): 1212–1217.
  21. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2007; 38: 3127–32.
  22. Shimizu Y., Maeda K., Imano H., Ohira T., Kitamura A., Kiyama M., Okada T., Ishikawa Y., Shimamoto T., Yamagishi K., Tanigawa T., Iso H. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2011; 42: 2531–7.
  23. Apostolakis S., Lane D.A., Buller H., Lip G.Y. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. *Thromb Haemost*. 2013 Oct 31; 110 (5): 1074–9.
  24. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1500–10.
  25. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревшвили А.Ш., Шубик Ю.В., Явелов И.С. Национальные рекомендации. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Российский кардиологический журнал. 2013; 4 (102): приложение 3 / Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Popov S.V., Revishvili A.Sh., Shubik Ju.V., Javelov I.S. Nacional'nye rekomendacii. Diagnostika i lechenie fibrillacij predserdij. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2013; 4 (102): prilozhenie 3. [in Russian]
  26. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013; 15 (5): 625–51.
  27. Mant J., Hobbs F.D., Fletcher K. et al.; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370 (9586): 493–503.
  28. Rash A., Downes T., Portner R. et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007; 36(2): 151–156.
  29. Andersen L.V., Vestergaard P., Deichgraeber P. et al. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart*. 2008; 94 (12): 1607–1613.
  30. Harrington A.R., Armstrong E.P., Nolan P.E. Jr., Malone D.C. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013; 44: 1676–1681.
  31. Schneeweiss S., Gagne J.J., Patrick A.R., Choudhry N.K., Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5 (4): 480–86.
  32. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *AHA/ACC/HRS 2014*; January: 124.
  33. Graham et al. Cardiovascular, bleeding and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 131: 157–64.
  34. Seeger et al. Safety and effectiveness of dabigatran relative to warfarin in routine care. *Circulation*. 2014; 130: A16227.
  35. Villines et al. The comparative safety and effectiveness of the oral anticoagulant (OAC) dabigatran versus warfarin utilized in a large healthcare system in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients. *Circulation*. 2014; 130: A18353.
  36. ВЪhm M. et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. An Analysis From the RE-LY Trial. *Journal of American College of Cardiology*. 2015; 65: 23: 2482–93.

**Сведения об авторе:**

**Шишкова В.Н.** – к.м.н., старший научный сотрудник ГУ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва