

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ: ФОКУС НА ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ

В.Н. Шишкова\*

Центр патологии речи и нейрореабилитации. Москва, ул. Николаямская, 20

Рассматривается вопрос взаимного влияния факторов риска сердечно-сосудистых и почечных заболеваний с фокусом на фибрилляцию предсердий. Оцениваются современные подходы к профилактике основных макрососудистых осложнений у пациентов с коморбидностью.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, антикоагулянты

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(2):196-201**

**Chronic kidney disease and cardiovascular diseases: focus on atrial fibrillation**

V.N. Shishkova\*

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. Nikoloyamskaya ul. 20, Moscow, 113262 Russia

The question of mutual influence of risk factors for cardiovascular and renal diseases with a focus on atrial fibrillation is considered. Modern approaches to the prevention of major macrovascular events in patients with comorbidity are evaluated.

**Key words:** chronic kidney disease, atrial fibrillation, anticoagulants

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(2):196-201**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): veronika-1306@mail.ru

### Введение

Несмотря на появившуюся современную тенденцию по снижению сердечно-сосудистой смертности (ССС) в последние десятилетия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) все еще остаются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смерти как в развитых, так и в развивающихся странах мира. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, и, прежде всего, ССЗ, что соответствует утвердившейся в настоящее время концепции 5 типов кардиоренальных взаимоотношений [1-4].

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» факторы риска (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 и фибрилляции предсердий (ФП) [5,6].

### Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые заболевания

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 мес и более признаками повреждения почек и/или их функции. Концепция ХБП была сформулирована в 2002 г. экспертами Национального почечного фонда США, 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» [7]. 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 настороженность 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% [8].

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 само-

Сведения об авторе:

**Шишкова Вероника Николаевна** – к.м.н., с.н.с. Центра патологии речи и нейрореабилитации

Таблица 1. Диагностические критерии ХБП\*

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбинурия [скорость экскреции альбумина с мочой $\geq 30$ мг/24 час, 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 Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (категории СКФ 3а-5)
*если они сохраняются более 3 мес	
ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин	

Таблица 2. Классификация ХБП по уровню СКФ

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)**

\*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)  
ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

стоятельную 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) [9]. Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание ХБП независимым ФР развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений [10].

Пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Следовательно, пациенты с ХБП должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет имеющихся противопоказаний. В то же время при проведении любой терапии у таких пациентов следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ. Дозирование всех лекарственных препаратов у пациентов с ХБП следует осуществлять с учетом уровня СКФ. Пациентам с ХБП C3а-C5, тяжелыми интеркуррентными заболеваниями и высоким риском развития ОПП показана временная отмена всех потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечным путем выведения [11, 12].

### Взаимосвязь хронической болезни почек и фибрилляции предсердий

Одной из самых распространенных клинических ассоциаций современности является увеличение часто-

ты ФП среди пациентов с ХБП [13, 14]. 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 [13-15]. Так, известное исследование Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) показало, 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 [16]. Крупное проспективное исследование, проведенное в японской популяции (n=235 518), 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 [13].

Усиливая негативное влияние друг на друга, сочетание ФП и ХБП приводит к еще большей частоте развития ишемического инсульта (ИИ), тромбоэмболии и смертности [17]. 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 ухудшение 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 [18].

В датском национальном когортном исследовании Olesen J.B. и соавт. было установлено, что у пациентов с ХБП и ФП наблюдается значительно более высокий уровень развития ИИ, тромбоэмболии, кровотечения и смерти по сравнению с теми, у кого нет ХБП [19].

Для прогноза развития осложнений имеет также значение и динамика ухудшения почечной функции. При наличии у пациента ХБП абсолютное снижение СКФ более чем на 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или относительное снижение СКФ ≥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 [20-22].

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 внутрипочечной гемодинамики, которая при эмболии внутрипочечных артерий может еще в большей степени усугубляться тромбами, источником которых является левое предсердие, и, кроме вышперечисленных причин, ФП также сопряжена с активацией почечного фиброгенеза [23]. 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 CIRCIS (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 [24,25]. 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.

## Антикоагулянты при фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек

Учитывая, что риск развития ИИ и тромбоэмболии тесно переплетается с риском кровотечения у пациентов с ХБП (додиализный период) и ФП, то, согласно современным данным, 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 [26,27].

Согласно современным клиническим рекомендациям, 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 [8,12,28].

## Использование антагониста витамина К 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 [29-31]. Однако также подчеркивается, что для эффективности варфарина необходим постоянный мониторинг, ключевым показателем которого является достижение величины МНО в пределах 2-3 [29-31].

Основные положения современных рекомендаций говорят, что варфарин может использоваться у пациентов с ХБП 1-4 стадий, однако с большой осторожностью должен применяться у пациентов с ХБП 5 стадии. Крупных многоцентровых клинических исследований эффективности варфарина у больных с ХБП 5 стадии и ФП нет, также нет и убедительных данных об эффективности и безопасности варфарина у больных, получающих лечение гемодиализом [8,12,28].

## Новые пероральные антикоагулянты

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) имеют механизмы действия и свойства, отличающиеся от таковых у антагонистов витамина К (АВК), оказывают бо-

Таблица 3. Всасываемость и метаболизм различных НОАК

Показатель	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
Биодоступность	≈6,5%	≈66% без пищи во время еды увеличение средней AUC на 39%	≈50%
Пролекарство	да	нет	нет
Выведение почками (% от всосавшейся дозы)	≈80%	≈33%	≈27%
Всасываемость с пищей	не влияет	увеличивается на 39%	не влияет
Рекомендуется прием вместе с пищей	нет	да	нет
Всасываемость с блокаторами протонной помпы и H <sub>2</sub> рецепторов	уменьшается AUC на 12-30%	не влияет	не влияет
Период полувыведения	12-17 часов	5-9 часов (молодые) 11-13 часов (пожилые)	12 часов

НОАК – новые пероральные антикоагулянты; AUC – area under ROC curve (площадь под ROC-кривой)

лее быстрый и выраженный антикоагуляционный эффект [28,29]. 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 НПОАК 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 внутривенного кровоизлияния по сравнению с варфарином [28,29]. Основные данные по абсорбции и метаболизму НОАК представлены в табл. 3.

Применение НОАК представляется обоснованным выбором антикоагулянтной терапии у больных с ФП при слабо или умеренно выраженной ХБП (стадии 1-3). Но следует помнить, что функция почек может меняться, в том числе и ухудшаться в течение нескольких мес, а причину развития болезни почек и наличие сопутствующих заболеваний, которые могут усугубить течение ХБП, следует учитывать при выборе схемы наблюдения за функцией почек при использовании антикоагулянтной терапии. Рекомендованная поэтапная тактика динамической оценки функции почек может быть следующей [29]:

- ХБП 1-2 стадии – оценка функции почек 1 раз в год;
- ХБП 3 стадии – оценка функции почек 1 раз в 6 мес;
- ХБП 4 стадии – оценка функции почек 1 раз в 3 мес.

Следует отметить, что у больных пожилого возраста (старше 75 лет) или у больных, уязвимых по другим причинам, функцию почек следует оценивать не реже 1 раза в 6 мес. Остро развившиеся заболевания часто обуславливают преходящее нарушение функции почек (инфекции, острая сердечная недостаточность и др.), а, следовательно, развитие таких состояний должно становиться основанием для повторной оценки функции почек.

В связи с возможным влиянием последующих колебаний функции почек во временном континууме ХБП, прием дабигатрана, который выводится преимущественно почками, может не относиться к препарату первого ряда у больных с установленным диагнозом ХБП, особенно при 3 стадии и более. Необходимо подчеркнуть, что ингибиторы фактора Ха, в отличие от дабигатрана, в основном метаболизируются печенью (табл. 3), поэтому возможно их применение у пациентов с более низкой СКФ. Сравнимое соотношение эффективности и безопасности отмечено при использовании сниженной дозы ривароксабана (15 мг 1 р/сут) и АВК у больных с ХБП 3 (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) в исследовании ROCKET-AF [31]. При приеме апиксабана в целом отмечалась менее высокая частота развития тяжелых кровотечений по сравнению с применением АВК, а также менее высокая частота развития кровотечений при дисфункции почек по сравнению с приемом АВК. Следует отметить, что в подгруппе больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин 24% участников принимали уже заранее сниженную дозу апиксабана (т.е. 2,5 мг 2 р/сут), так как заранее предполагалось уменьшение дозы исследуемого препарата при сочетании нарушения функции почек (концентрация креатинина в крови 133 мкмоль/л и более), возраста 80 лет и старше, а также массы тела 60 кг и менее [32]. Поэтому, учитывая, что выбрать дозу

ривароксабана у больных с ХБП достаточно просто (нужно определить клиренс креатинина), следует отметить это преимущество ривароксабана в сравнении с апиксабаном, где подбор дозы несколько усложнен (учитывается вес, возраст пациента и концентрация креатинина).

Таким образом, обобщая данные исследований по использованию НОАК при ХБП, можно сделать следующие практические выводы, которые отражены в российских рекомендациях:

- дабигатран не используется при СКФ <30 мл/мин;
- ривароксабан применяется при СКФ от 15 до 49 мл/мин в дозе 15 мг 1 р/сут;
- апиксабан не используется при СКФ <25 мл/мин, а при уровне креатинина сыворотки >133 мкмоль/л доза составляет 2,5 мг 2 р/сут.

Данных об эффективности и безопасности дабигатрана, ривароксабана и апиксабана для пациентов, получающих лечение гемодиализом, нет, следовательно, они не могут быть рекомендованы этой категории больных [8].

Рассматривая вопросы выбора между различными НОАК, нужно подчеркнуть, что, поскольку прямые сравнительные исследования отсутствуют, приходится опираться на различные преимущества сравниваемых препаратов. К таковым можно отнести предпочтительность однократного приема ривароксабана перед двукратным дабигатрана и апиксабана. Также следует упомянуть, что ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан проявляют меньший потенциал лекарственных взаимодействий, чем варфарин и дабигатран.

Следует подчеркнуть, что ривароксабан в нашей стране одобрен к применению также у больных с 4 стадией ХБП, но при использовании сниженной дозы – 15

мг 1 р/сут, однако у таких больных препарат должен применяться с осторожностью [29]. 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 ст) ривароксабана в дозе 15 мг 1 р/сут и дабигатрана в дозе 75 мг 2 р/д (в нашей стране данная доза не зарегистрирована для таких пациентов).

Также необходимо отметить, что пациенты с ФП в исследовании ROCKET-AF, где применялся ривароксабан, были более тяжелыми с клинической точки зрения: они имели больший риск ИИ и системных эмболий, т.к. средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> у них составил 3,5 – это самый высокий балл среди всех проведенных клинических исследований с НПОАК [31]. Поскольку у пациентов в исследовании ROCKET-AF чаще в анамнезе был перенесенный инсульт, сердечная недостаточность и сахарный диабет, они максимально соответствуют современной Российской популяции больных с ФП, согласно данным амбулаторно-поликлинического регистра кардиоваскулярных заболеваний в регионе РФ (РЕКВАЗА) [33].

## Заключение

Проблема коморбидности сердечно-сосудистых и почечных заболеваний должна значимо влиять на стратегию ведения таких пациентов, одновременно сочетаящую эффективность и возможность влиять на прогноз с максимальной безопасностью.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Moiseyev VS, Kobalava ZD. Cardiorenal syndrome (renal factor and increased risk of cardiovascular disease). *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2002; 11 (3): 16-8. Russian (Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клиническая Фармакология и Терапия* 2002; 11(3): 16-8).
- Mukhin NA, Moiseyev VS, Kobalava ZD. Cardiorenal interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and kidneys. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2004; 6: 39-46. Russian (Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический Архив* 2004; 6: 39-46).
- Mukhin NA. Decreased glomerular filtration rate - population-wide marker of poor prognosis. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2007; 6: 5-10. Russian (Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический Архив* 2007; 6: 5-10).
- Ronco C, McCullough P, Anker S. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703-11.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. 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.
- 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.
- Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
- Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies cardiac and renal protection. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2014; 8 (112): 7-37. Russian (Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский Кардиологический Журнал* 2014; 8 (112): 7-37).
- WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf>. Accessed by 09.04.2015
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC. 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.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *KidneyInt* 2013; 3:1-305.
- Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Russian recommendations. *Nefrologiya* 2012; 16 (1): 89-115. Russian (Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Российские рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115).
- 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): 629-36.
- Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2008; 102(8):1056-9.
- Tsagalos G, Bakirtzi N, Manios E, et al. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Artif Organs* 2011; 35: 916-22.
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011; 123(25):2946-53.
- Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816-22.
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363-9.
- Olesen JB, Lip GY, Kamper AL. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(7):625-35.
- Tsagalos G, Akrivos T, Alevizaki M, et al. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 194-200.
- Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al.; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012; 78: 1909-15.
- Yahalom G, Schwartz R, Schwammenthal Y, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke* 2009; 40: 1296-303.
- 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): 1212-7.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2007; 38: 3127-32.
- Shimizu Y, Maeda K, Imano H, et al. 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.
- Apostolakis S, Lane DA, Buller H, Lip GY. 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 Haemostasis* 2013; 110(5):1074-9.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. 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.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian recommendations. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2013; 4 (102): suppl 3: 1-45. Russian (Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Российские рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал* 2013; 4(102): приложение 3: 1-45).
- 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.
- Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 2013; 44:1676-81.
- Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G., et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:675-86.
- Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33:2821-30.
- Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the Ryazan region (RECVASA): principal tasks, experience of development and first results. *Rational Pharmacother Card* 2013; 9(1):4-14. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. Амбулаторно-поликлинический регистр сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013; 9(1): 4-14).

Поступила: 02.04.2015

Принята в печать: 03.04.2015