



Сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с антагонистом витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ

Скородумова Е. Г.¹, Суворов А. Ю.², Энгиноев С. Т.^{3,4}, Керчева М. А.⁵, Гребенюк М. А.²

Цель. Сравнить эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с антагонистом витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) IV и V стадий.

Материал и методы. Нами был проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2022гг исследований, в которых сравнивали ПОАК с АВК у пациентов с ФП и ХБП IV и V стадий. Для поиска статей использовалась стратегия ПВСИ: пациент, вмешательство, сравнение, исходы. Данные были извлечены пятью независимыми исследователями и подвергнуты метаанализу.

Результаты. Всего в данный метаанализ были отобраны 6 исследований. Из них: 3 рандомизированных контролируемых исследования (n=353), 3 ретроспективных (n=37470). В отношении эффективности ПОАК оказались сопоставимыми с АВК. В отношении безопасности ПОАК и АВК также не имели статистических различий: геморрагический инсульт, большие/малые/желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность.

Заключение. В отношении эффективности и безопасности в общем показателе ПОАК оказались сопоставимыми с АВК.

Ключевые слова: антагонист витамина К, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, терминальная почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ⁴ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ⁵Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Скородумова Е. Г.* — к.м.н., м.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, кардиолог отделения кардиохирургии, доцент учебного центра, ORCID: 0000-0002-4961-5570, Суворов А. Ю. — к.м.н., главный статистик Центра анализа сложных систем Института биодизайна и моделирования сложных систем, ORCID: 0000-0002-2224-0019, Энгиноев С. Т. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Керчева М. А. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Гребенюк М. А. — программист, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lisavetta91@mail.ru

АВК — антагонист витамина К, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, неРКИ — нерандомизированные ретроспективные когортные исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 06.12.2022

Рецензия получена 31.01.2023

Принята к публикации 12.02.2023



Для цитирования: Скородумова Е. Г., Суворов А. Ю., Энгиноев С. Т., Керчева М. А., Гребенюк М. А. Сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с антагонистом витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5307. doi:10.15829/1560-4071-2023-5307. EDN AGORXI

Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V: systematic review and meta-analysis

Skorodumova E. G.¹, Suvorov A. Yu.², Enginoyev S. T.^{3,4}, Kercheva M. A.⁵, Grebenyuk M. A.²

Aim. This study aims to compare efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOAC) with vitamin K antagonist (VKA) in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) stages IV and V.

Material and methods. We systematically searched the PubMed, Google Scholar, Web of Science databases from 1990 to 2022 and included all published studies that compared DOACs with VKA in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V. To search the articles, we used the PICO strategy: Patient, Intervention, Comparison, Outcome of Interest. Data extraction was undertaken by five independent researchers, and then a meta-analysis was performed.

Results. Out of all, 6 studies were included in the meta-analysis: 3 randomized controlled trials (n=353) and 3 retrospective analyses (n=37470). The efficacy of DOACs was comparable with VKA. In terms of safety, DOACs and VKA also showed no statistical differences: hemorrhagic stroke, major/minor/gastrointestinal bleeding, general mortality.

Conclusion. In terms of efficacy and safety, the indicators of DOACs and VKA were generally comparable.

Keywords: vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, terminal renal failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

¹I. Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine, St. Petersburg; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ⁵Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Skorodumova E. G.* ORCID: 0000-0002-4961-5570, Suvorov A. Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Enginoyev S. T. ORCID: 0000-0002-8376-3104, Kercheva M. A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Grebenyuk M. A. ORCID: none.

*Corresponding author: lisavetta91@mail.ru

Received: 06.12.2022 Revision Received: 31.01.2023 Accepted: 12.02.2023

For citation: Skorodumova E. G., Suvorov A. Yu., Enginiov S. T., Kercheva M. A., Grebenyuk M. A. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants

with vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V: systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5307. doi:10.15829/1560-4071-2023-5307. EDN AGORXI

Хроническая болезнь почек (ХБП) осложняется развитием фибрилляции предсердий (ФП) у каждого четвертого пациента [1]. В случае сочетания этих двух патологий увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений на фоне не менее высоких рисков развития кровотечения [2]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым предиктором ишемического инсульта/системной эмболии и кровотечения [3], в то время как назначение антикоагулянтов у пациентов с ФП лежит в основе профилактики развития тромбоэмболических осложнений. Эти данные актуализируют поиск наиболее эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП IV-V стадий. До появления альтернативных вариантов антикоагулянтов с различной почечной экскрецией, параметрами безопасности и эффективности антагонист витамина К (АВК) служил препаратом выбора у пациентов с ФП [4]. Однако ряд клинических исследований, таких как ROCKET [5], ARISTOTLE [6], RE-LY [7], показали превосходство или сопоставимость назначения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) относительно назначения АВК у пациентов с ХБП I-III стадий [3]. При этом пациенты с ХБП IV-V стадий преимущественно были исключены из этих исследований в связи с высокими рисками наступления летального исхода и развития осложнений, в т.ч. кровотечений [8, 9]. Кроме того, прием АВК ассоциирован с кальцификацией сосудов, что дополнительно усугубляет течение заболевания и является стимулом для поиска альтернативной терапии [10]. Современная позиция экспертов относительно назначения антикоагулянтов и выбора конкретного препарата у пациентов с ХБП IV-V стадий заключается в том, что применение ПОАК у пациентов с ХБП IV стадии (клиренс креатинина 15 — <30 мл/мин) может быть рассмотрено "с осторожностью" в сниженных дозах с учетом клиренса данных препаратов; у пациентов с ХБП V стадии (клиренс креатинина <15 мл/мин), как и у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, назначение данных препаратов не одобрено [10], т.к. результаты наблюдательных исследований ставят под сомнение пользу ПОАК у этой группы пациентов, а рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не проводились [11].

Малочисленность клинических данных по использованию ПОАК у пациентов с ХБП IV-V стадий, с одной стороны, и допустимость их применения у лиц с СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м² [9] на фоне более

эффективного и безопасного использования этой группы препаратов у пациентов с ХБП I-III стадий, с другой стороны, актуализирует проведение исследований по их сопоставлению с варфарином. Целью нашего метаанализа было сравнение эффективности и безопасности ПОАК с АВК у пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий.

Материал и методы

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями (PRISMA)¹ (рис. 1). Для поиска статей использовалась стратегия ПВСИ (англ. PICO):

- пациент (Patient) — пациенты старше 18 лет с ФП и ХБП IV-V стадий;
- вмешательство (Intervention) — применение ПОАК;
- сравнение (Comparison) — применение АВК;
- исходы (Outcomes) — количество конечных точек: ишемический инсульт, системные эмболии, геморрагический инсульт, большие кровотечения, малые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность.

Источники данных. Поиск литературы проводили в следующих базах: PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2022гг на предмет всех исследований, в которых использовалась терминология "kidney renal failure" (почечная недостаточность) или "terminal kidney failure" (терминальная почечная недостаточность), или "terminal chronic kidney disease" (терминальная ХБП), или "end-stage chronic kidney disease" (терминальная ХБП) или "Hemodialysis Patients" (пациенты, находящиеся на гемодиализе) или "chronic kidney disease" (хроническая болезнь почек);

- и "Atrial fibrillation" (ФП);
- и "NOAC" (новые оральные антикоагулянты) или "DOAC" (ПОАК);
- и "warfarine" (варфарин) или "Vitamin K antagonist" (антагонист витамина К) в заголовке или аннотации.

Отбор исследований. В исследование были включены все исследования, сравнивающие ПОАК и АВК у лиц с ХБП IV-V стадий и ФП. На рисунке 1 показана PRISMA-диаграмма отбора.

Критерии исключения:

- Исследования, в которых не сообщалось о клинических исходах;

¹ R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.



Рис. 1. PRISMA-диаграмма отбора.

- Статьи, в которых не вся группа имела ФП;
- Статьи, в которых пациенты имели СКФ >29 мл/мин/1,73 м².

Извлечение данных и оценка качества. Пять рецензентов независимо друг от друга извлекли данные, включая подробности публикаций, критерии включения/исключения, демографические данные пациентов, объем выборок и полученные результаты. Системные ошибки публикаций оценивались с помощью воронкообразного графика. Асимметричность графика свидетельствовала о системной ошибке публикации.

Анализ данных. В настоящий метаанализ включено 6 исследований, в которых были документированы эффективность и безопасность ПОАК среди пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий. Три из них являлись РКИ, оставшиеся 3 — крупными нерандомизированными ретроспективными когортными исследованиями (неРРКИ). Во всех исследованиях имелась подгруппа пациентов, получавших АВК, а также подгруппа, получавшая один или несколько ПОАК. Таким образом, подгруппа, получавшая АВК, была выбрана в качестве референсной; подгруппы, получавшие ПОАК являлись основными в рамках настоящего метаанализа.

Исследуемые критерии эффективности и безопасности включали следующие конечные точки: общая смертность за время проведения исследования, системные артериальные эмболии, вновь возникшие ишемический инсульт, геморрагический инсульт, большие и малые кровотечения, при этом отдельно

по возможности были выделены желудочно-кишечные кровотечения.

Аналитическая обработка данных и метаанализ выполнены с использованием R v.4.2 с подключением библиотек meta, metafor, dmetar.

Для оценки потенциального смещения разного рода использовались графики типа "светофор" отдельно для РКИ (RoB) и для неРРКИ (ROBINS-I).

В связи с ретроспективным характером половины исследований в качестве оценки размера взвешенного эффекта использовалось отношение шансов (ОШ).

На фоне существенных различий в размерах исследований, разного временного периода их проведения, различных типов дизайна исследований (РКИ/неРРКИ), а также различий по заявленным в исследованиях целям, в качестве основной модели для проведения метаанализа выбрана модель со случайными эффектами.

Гетерогенность оценивалась методом обратной дисперсии, для оценки дисперсии распределения эффектов в модели со случайными эффектами (τ^2) использован метод ограниченной оценки максимального правдоподобия (restricted maximum-likelihood estimator (REML)). Оценка гетерогенности производилась с помощью расчета Q -статистики и ее значимости, I^2 -статистики Хиггинса и Томпсона.

Анализ чувствительности проведен по принципу *leave-one-out* с оценкой влияния исключения каждого исследования на взвешенный эффект и гетерогенность.

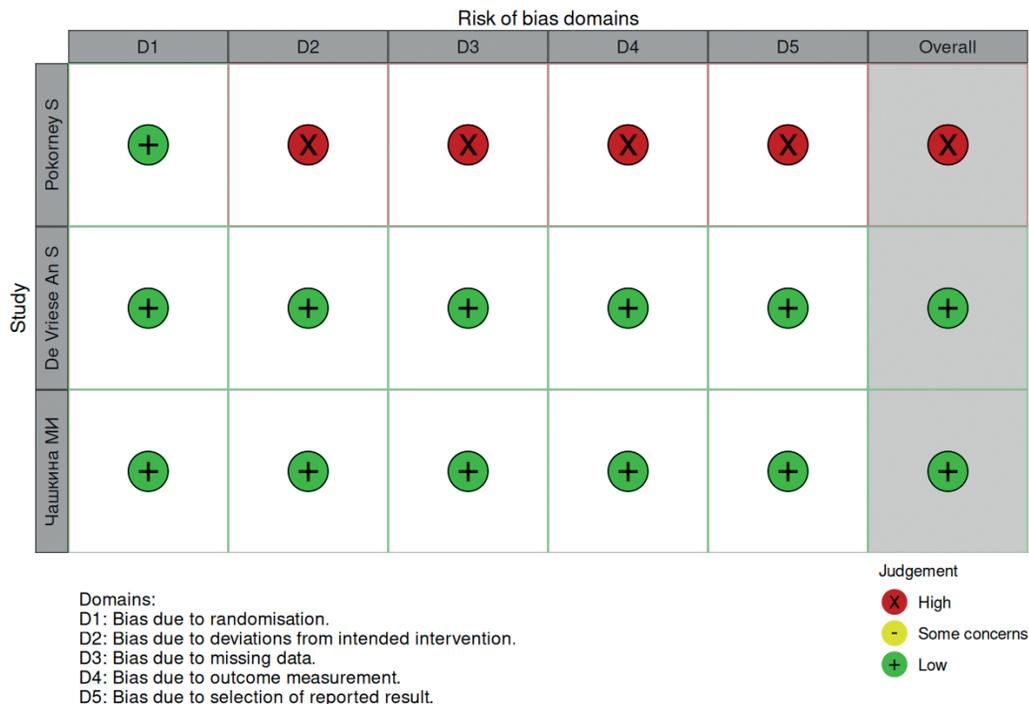


Рис. 2. График-"светофор" по РКИ.

Оценка потенциального публикационного смещения проводилась визуально с помощью воронкообразных графиков, а также при расчете теста Петерса (в то же время результаты данного теста сомнительны с учетом малого количества исследований).

В качестве возможных подгрупп рассмотрены тип исследования и тип используемого антикоагулянта, а также их сочетание. На фоне малого количества включенных в метаанализ исследований, результаты анализа подгрупп носят в целом гипотезообразующий характер; приведенные результаты традиционно используемого Q-теста (Omnibus test) и его значимости также представляются сомнительными, что является ограничением настоящего исследования [12, 13]. При анализе подгрупп использована общая τ^2 по всем исследованиям без перерасчета по подгруппам, такой подход рекомендован при данном типе анализа при условии малого количества исследований в метаанализе [13, 14].

В связи с существенными вышеуказанными различиями в исследованиях, а также их малым количеством в метаанализе, от проведения сетевого метаанализа решено воздержаться (противоречит базовому постулату о транзитивности включаемых исследований согласно Кокрановским рекомендациям² до появления большего количества аналогичных исследований).

Результаты

Оценка качества включенных в метаанализ исследований

Включенные в метаанализ 6 исследований содержат информацию о 34573 пациентах.

Среди 3 РКИ одно исследование проведено в Российской Федерации. Исследование Pokorney S³ было остановлено в связи с отсутствием финансирования, однако часть его результатов доступна. Остальные РКИ проведены в соответствии с протоколами и включали небольшие выборки. Таким образом, вероятность смещений на различных этапах проведения данных исследований расценивается как достаточно низкая. Ниже представлен график — "светофор" по РКИ (рис. 2). Три включенных когортных исследования по-разному декларировали оценку конечных точек, учет критериев безопасности и эффективности. Цели данных исследований также несколько различались, что потенциально может привести к конфаундингу при оценке взвешенного эффекта. В целом авторы метаанализа расценивают все неРКИ, как имеющие те или иные источники смещения вплоть до умеренного (рис. 3).

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

² Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from <https://www.training.cochrane.org/handbook>.

³ Pokorney S. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation — RENAL-AF Poster in AHA-2019 Some information about research in <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02942407>.

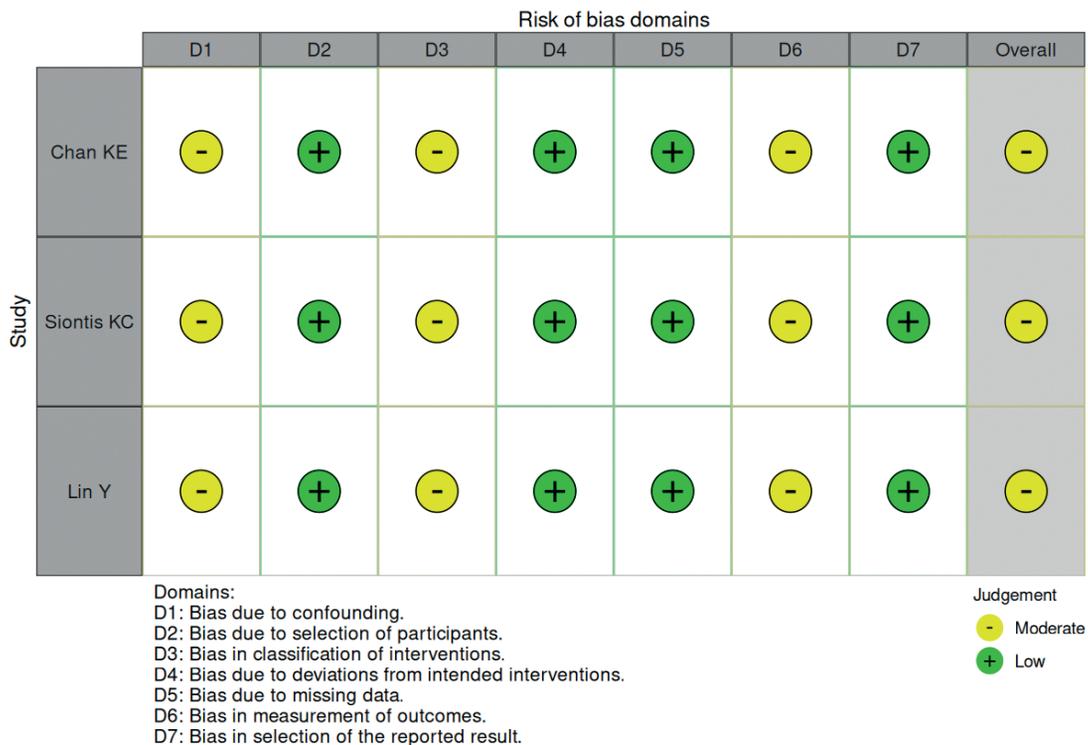


Рис. 3. График-«светофор» по неРРКИ.

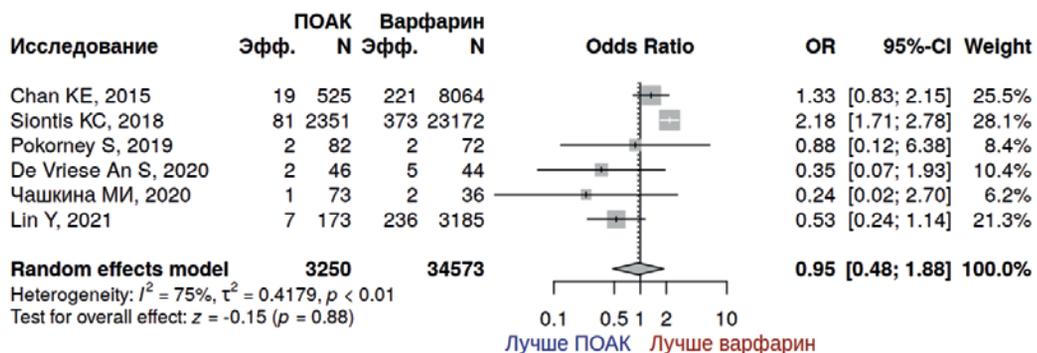


Рис. 4. Диаграмма Фореста для сравнения эффекта в отношении профилактики ишемического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

В исследования включены 34573 пациента, получавшие терапию АВК, 281 — дабигатраном, 2433 — апиксабаном и 536 — ривароксабаном. В целом группы были сопоставимы по основным демографическим показателям.

Оценка критериев эффективности

Основной целью приема антикоагулянтов среди пациентов с ФП является профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений. Среди критериев эффективности были оценены развитие нового ишемического инсульта и системные артериальные эмболии.

Ишемический инсульт

В отношении ишемического инсульта ПОАК в целом оказались сопоставимыми с АВК, ОШ = 0,95 (0,48; 1,88), $p=0,88$ (рис. 4). Единственным исследованием, где АВК оказывал более благоприятный эффект, являлось исследование Siontis KC, et al. [4]. Визуально на воронкообразном графике результаты РКИ смещены больше в сторону преимущества ПОАК, однако 2 крупных неРРКИ уравнивают их влияние. Результаты теста Петерса также говорят скорее об отсутствии публикационного смещения (рис. 5).

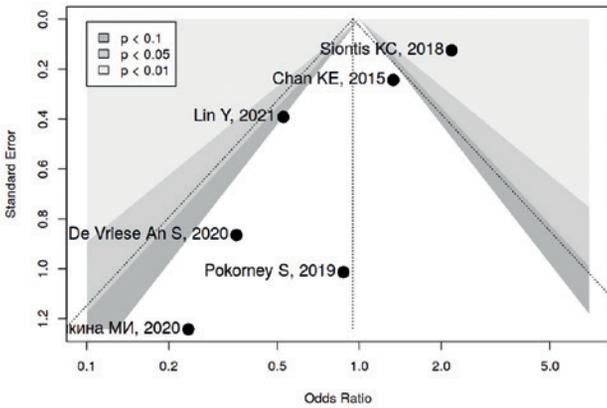


Рис. 5. Воронкообразный график для оценки публикационного смещения.

Системные эмболии

Информация о системных эмболиях была доступна в 4-х исследованиях, где эффект оказался разнонаправленным. Из 4 исследований только одно РКИ (De Vriese AS, et al. [16]), в котором, однако, достижения конечной точки не отмечалось. Взвешенный эффект говорит об эквивалентной эффективности ПОАК и АВК, ОШ =0,99 (0,30; 3,27), p=0,98 (рис. 6). Для оценки потенциального публикационного смещения с 3-мя исследованиями использован только воронкообразный график, исследования расположены относительно симметрично, говорить о признаках явного смещения нельзя (рис. 7).

Оценка критериев безопасности

Среди критериев безопасности были оценены как те, что напрямую связаны с приемом антикоагулянтов в виде геморрагических осложнений, так и косвенно, в виде общей смертности. Безусловно, среди пациентов с ХБП IV-V стадий могут отмечаться коагулопатии той или иной степени помимо обусловленных приемом антикоагулянтов, а смертность, с учетом отягощенности по нарушению ритма сердца, обусловлена вполне известными причинами.

Геморрагический инсульт

В отношении такого грозного осложнения, как геморрагический инсульт, информация была доступна по 5 исследованиям. В исследовании Slontis KC, et al. [4] отмечалось преимущество АВК, по остальным исследованиям точечная оценка сместилась в сторону преимущества ПОАК, которое было значимым лишь в исследовании Chan KE, et al. [15]. Взвешенный эффект не показал значимого преимущества ПОАК или АВК, ОШ =0,56 (0,19; 1,64), p=0,29 (рис. 8). Визуально более крупные исследования с небольшой ошибкой сгруппированы около взвешенного эффекта, в то время как небольшие РКИ смещены левее. Тест Петерса демонстрирует низкую вероятность публикационного смещения (рис. 9).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Автор и ссылка на исследование	Тип исследования	Год исследования	Количество включенных больных	Препарат ПОАК	Средний возраст, лет	Женский пол, %	Средний балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	Инсульт, %	Эмболии, %	СН, %	АГ, %	СД, %
Chan K [15]	нерРКИ	2015	АВК — 8064 Д — 281 Р — 244	дабигагтран, ривароксабан	АВК — 70,6 Д — 68,4 Р — 66,9	АВК — 38,8 Д — 26,9 Р — 39,5	АВК — 2,4 Д — 2,3 Р — 2,2	АВК — 12,7 Д — 12,5 Р — 16,0	АВК — 12 Д — 11,2 Р — 14,6	АВК — 20,8 Д — 14,6 Р — 14,1	Нет данных	АВК — 67,9 Д — 70,4 Р — 67,8
De Vriese A [16]	РКИ	2020	АВК — 44 Р — 46	ривароксабан	АВК — 80,3 Р — 79,9	АВК — 43,3 Р — 23,9	АВК — 4,8 Р — 4,7	АВК — 36,4 Р — 32,6	Нет данных	АВК — 20,5 Р — 37,0	Нет данных	АВК — 45,5 Р — 45,5
Lin Y [8]	нерРКИ	2021	АВК — 3185 Р — 173	ривароксабан	АВК — 69 Р — 75	АВК — 49 Р — 45	АВК — 3,7 Р — 4,0	АВК — 13 Р — 19	Нет данных	АВК — 37 Р — 33	Нет данных	АВК — 51 Р — 41
Slontis K [4]	нерРКИ	2018	АВК — 23172 А — 2351	апиксабан	АВК — 68,9 А — 68,1	АВК — 54,3 А — 54,1	АВК — 5,24 А — 5,27	Нет данных	Нет данных	АВК — 77,5 А — 79,5	АВК — 99,6 А — 99,6	АВК — 74,9 А — 75,4
Pokorney S ³	РКИ	2019	АВК — 72 А — 82	апиксабан	Нет данных	АВК — 30,5 А — 41,5	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Shashkina M [8]	РКИ	2020	АВК — 36 Р — 73	ривароксабан	АВК — 78 Р — 77	АВК — 61 Р — 56	АВК — 4,7 Р — 4,6	АВК — 36 Р — 10	АВК — 28 Р — 8,2	АВК — 44 Р — 56	АВК — 96 Р — 98	АВК — 44 Р — 37

Сокращения: А — апиксабан, АВК — антагонист витамина К, АГ — артериальная гипертензия, Д — дабигагтран, нерРКИ — нерандомизированное когортное ретроспективное исследование, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, Р — ривароксабан, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность.

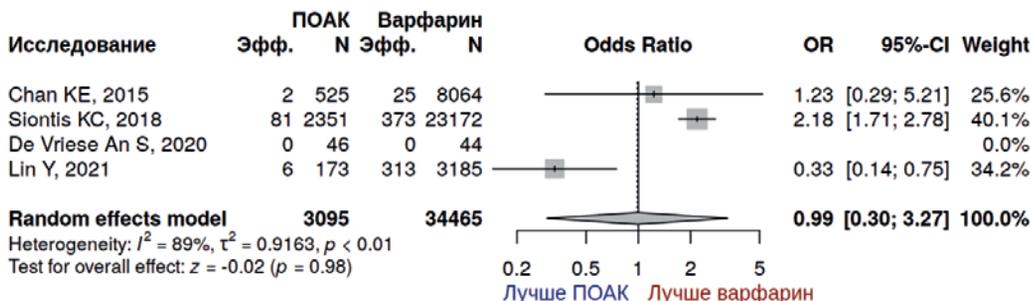


Рис. 6. Диаграмма Фореста для сравнения эффекта в отношении профилактики системных эмболий.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

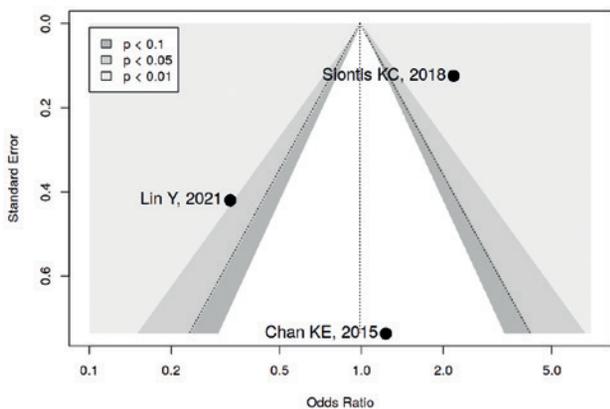


Рис. 7. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

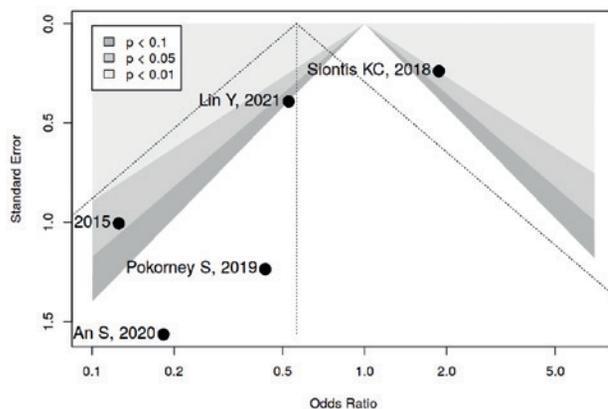


Рис. 9. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

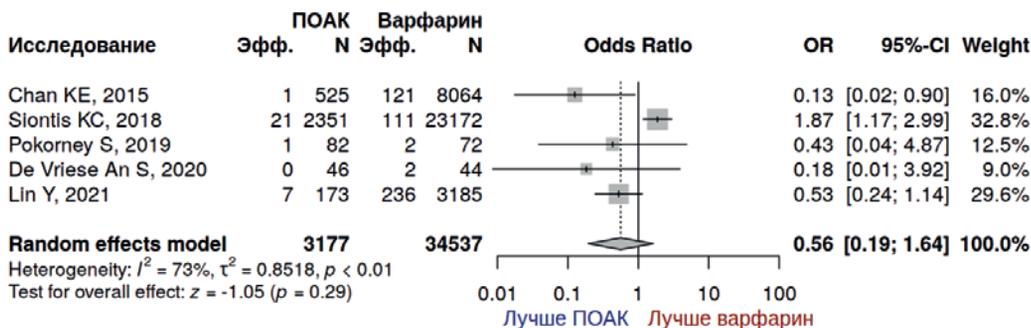


Рис. 8. Диаграмма Фореста для оценки шансов развития у пациентов геморрагического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Большие кровотечения

Крупные неРРКИ Chan KE, et al. [15] и Siontis KC, et al. [4] демонстрируют преимущество АВК над ПОАК, по остальным исследованиям, среди которых все РКИ, лучше ПОАК, причем в РКИ De Vriese AS, et al. [16] ПОАК значительно превосходят АВК. Взвешенный эффект не указывает на явное преимущество ПОАК или АВК, ОШ = 0,92 (0,54; 1,56), $p=0,75$ (рис. 10). По результатам теста Петерса вероятность публикационного смещения низка, однако

визуально можно отметить, что результаты сосредоточены со стороны, где ПОАК имеют преимущество по эффекту (рис. 11).

Малые кровотечения

Интерпретация данной конечной точки несколько расходилась от исследования к исследованию. Возможность провести анализ данного осложнения имела для 5 исследований. В целом при сравнении ПОАК и АВК результаты исследований демонстрируют разнонаправленный характер, взвешенный эф-

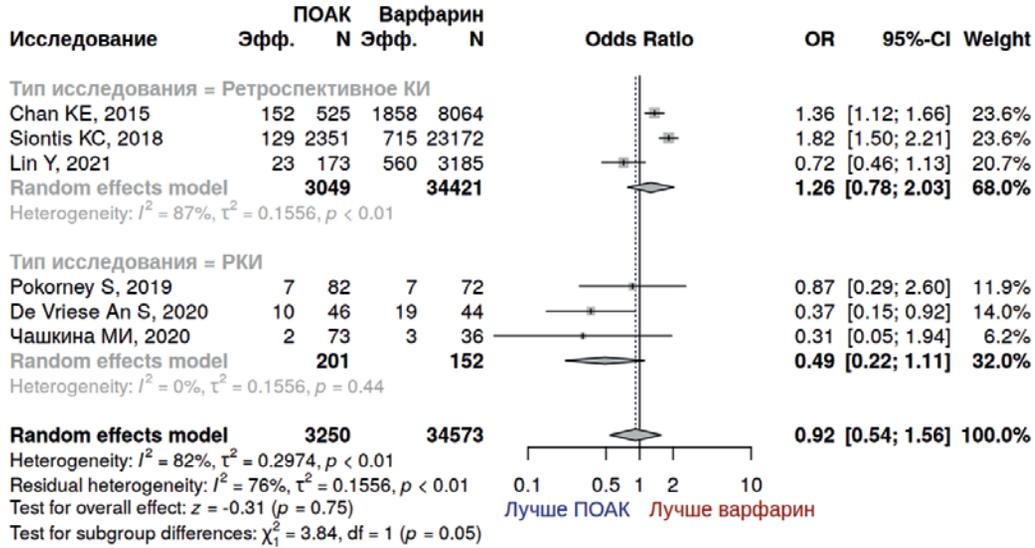


Рис. 10. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении большого кровотечения в зависимости от типа исследования.
 Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

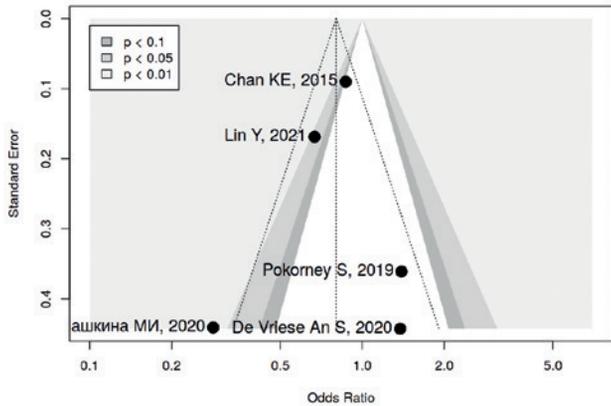


Рис. 11. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

факт не указывает на преимущество ПОАК или АВК, ОШ = 0,80 (0,52; 1,23), $p = 0,31$ (рис. 12). Визуальный анализ и результаты теста Петерса свидетельствуют о низкой вероятности публикационного смещения (рис. 13).

Желудочно-кишечные кровотечения

Для анализа конечной точки в виде желудочно-кишечных кровотечений доступны результаты 5 исследований. Сравнение безопасности в отношении ПОАК и АВК не выявило преимуществ, ОШ = 0,87 (0,44; 1,69), $p = 0,65$ (рис. 14). Визуальная оценка демонстрирует определенную тенденцию к смещению в сторону преимущества ПОАК, однако результаты теста Петерса не значимы (рис. 15).

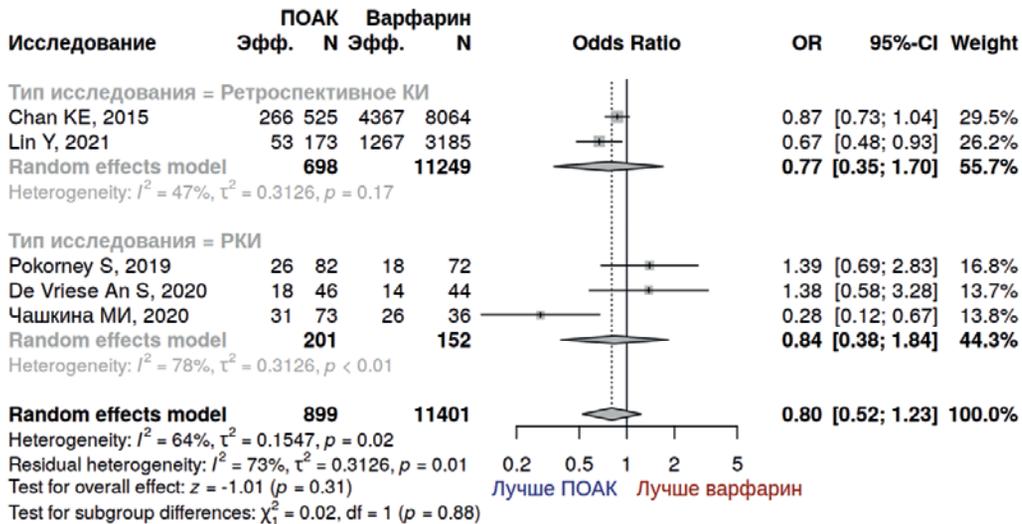


Рис. 12. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении малого кровотечения в зависимости от типа исследования.
 Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

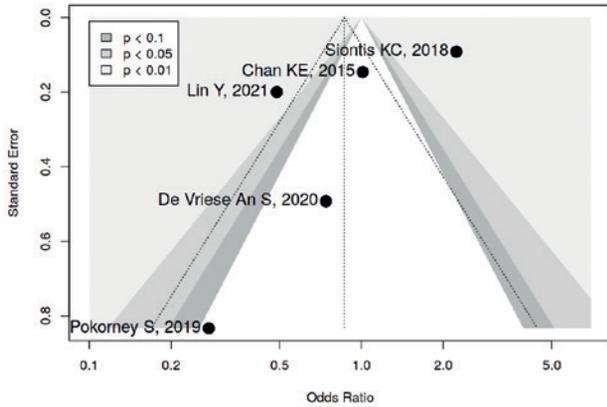


Рис. 13. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

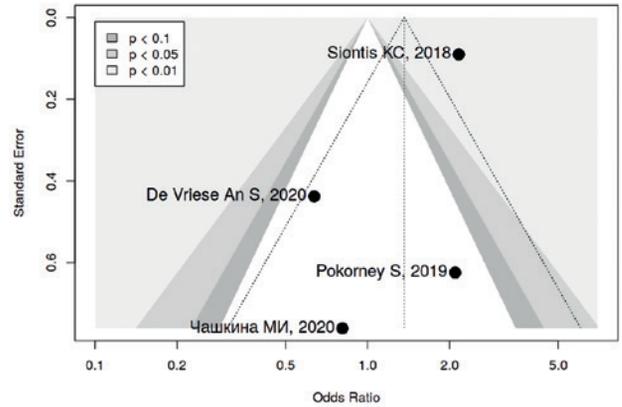


Рис. 15. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

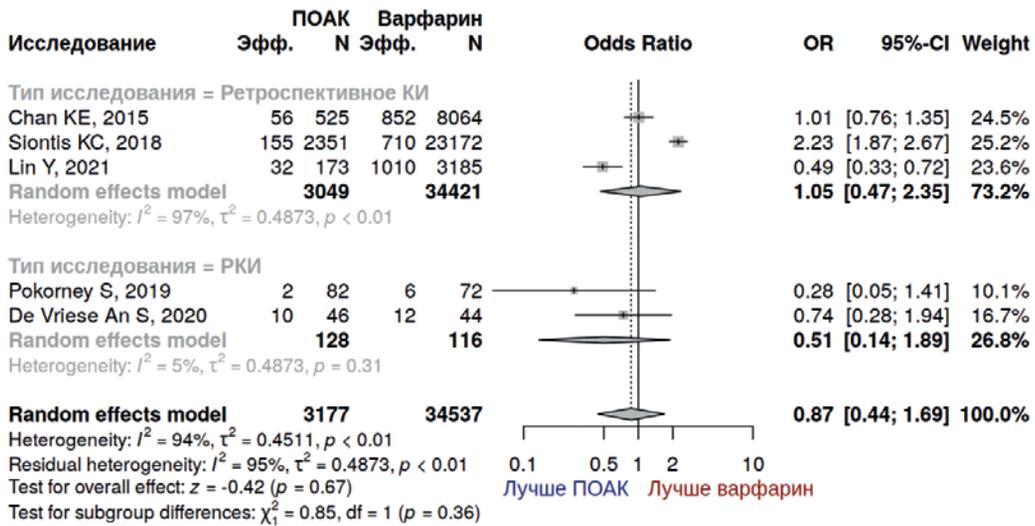


Рис. 14. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении желудочно-кишечного кровотечения в зависимости от типа исследования. Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

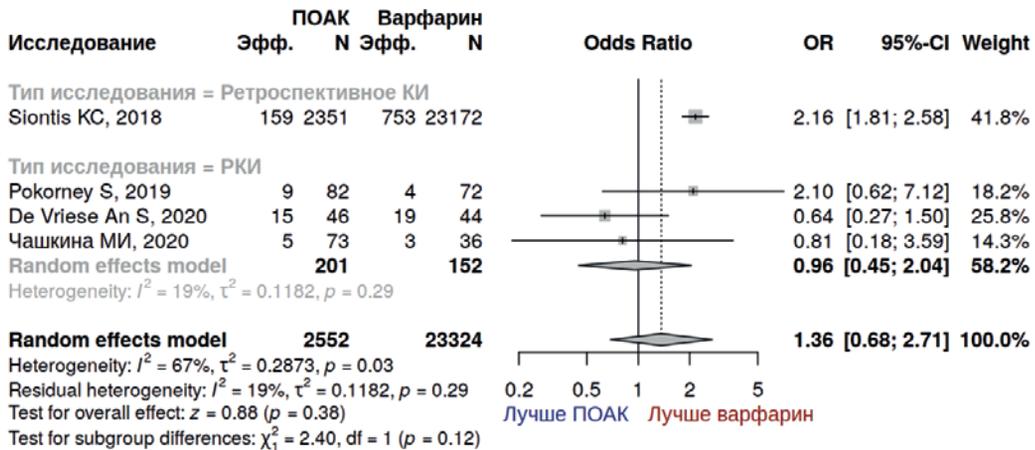


Рис. 16. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении общей смертности в зависимости от типа исследования. Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

Общая смертность

Результаты по общей смертности были доступны для всех РКИ и 1 неРКИ. В целом преимущества АВК или ПОАК не отмечалось, ОШ = 1,36 (0,68; 2,71), $p=0,38$ (рис. 16).

Обсуждение

Насколько нам известно, это первый метаанализ, в котором исследуются профили эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий. В отличие от других метаанализов [15, 17], которые включали пациентов с различными стадиями ХБП или пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, мы сосредоточились на пациентах именно с IV-V стадиями ХБП и ФП, которые отдельно не представлены в предыдущих исследованиях и при тщательном разборе включенных исследований включали больных не только с ФП, но и с тромбозом глубоких вен и тромбоэмболиями легочных артерий.

Наш метаанализ представляет собой всесторонний обзор текущих данных шести клинических испытаний по использованию ПОАК и АВК у пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий в отношении безопасности и эффективности, а также отдельный разбор по подгруппам ПОАК препаратов. Он включал 3 РКИ (одно из исследований было проведено российскими авторами) и 3 ретроспективных исследования. В этот систематический обзор были включены 37823 пациента с ФП и ХБП IV-V стадий, из которых 3250 (8,6%) принимали ПОАК и 34573 (91,4%) принимали АВК. Результат показал, что ПОАК были так же эффективны как варфарин в профилактике инсульта и системной эмболии, и безопасны в отношении геморрагического инсульта, больших, малых и желудочно-кишечных кровотечений, летальных исходов.

Результаты ранее опубликованного метаанализа [17] сравнения ПОАК и АВК у больных с ФП, получающих заместительную почечную терапию диализом, показали, что ПОАК были так же эффективны, как АВК, в профилактике инсульта и безопасны в отношении развития геморрагического инсульта, больших кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений. Однако ПОАК были связаны с более высокой частотой системной эмболии, малых кровотечений и летальных исходов по сравнению с АВК.

Одним из основных преимуществ ПОАК перед АВК является отсутствие необходимости в лабора-

торном контроле. Однако в некоторых когортах пациентов, включая пациентов, находящихся на диализе, может быть важно установить либо фактическую концентрацию ПОАК (количественно), либо эффект ПОАК (качественно). Ни в одном из включенных исследований не оценивали уровень или эффект ПОАК, что может отражать реальную ситуацию с мониторингом ПОАК.

Ограничения исследования. В наш систематический обзор было включено небольшое количество исследований и пациентов, меньшая часть из этих исследований является РКИ. Следовательно, трудно прийти к окончательным выводам из-за ограниченных данных. В частности, данные из обсервационных исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку даже в согласованных когортах, вероятно, существует высокая степень систематической ошибки отбора при распределении пациентов по одному из методов. Кроме того, использовались разные препараты ПОАК в разных дозах. Кроме того, включенные исследования имели гетерогенные критерии включения/исключения и различные определения каждого исхода и продолжительности наблюдения. Как и в других метаанализах, определение конечной точки может варьировать в зависимости от результатов исследования безопасности и эффективности. В некоторых исследованиях нет четкого определения подтипов инсульта, системной эмболии и подтипов кровотечения (большого или малого). Кроме того, не уточнена этиология кровотечения, особенно кровоизлияния в мозг.

Заключение

Согласно проведенному систематическому обзору и метаанализу у пациентов с ФП и ХБП IV и V стадий: не было выявлено статистически значимого превосходства ПОАК или АВК в отношении эффективности в виде снижения риска инсульта и системной эмболии. По безопасности у этой категории пациентов также не было приоритета у ПОАК или АВК в отношении геморрагического инсульта, больших кровотечений, малых кровотечений, желудочно-кишечных кровотечений, общей смертности. Таким образом, в отношении эффективности и безопасности ПОАК и АВК оказались сопоставимыми.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027.
2. Hwang HS, Park M-W, Yoon HE, et al. Clinical Significance of Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Nephrology*. 2014;40(4):345-52. doi:10.1159/000368422.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*. 2021;42(40):4194. doi:10.1093/eurheartj/ehab648.

4. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, 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.
5. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. for the ARISTOTLE committees and investigators. ARISTOTLE primary results. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
8. Lin Y-C, Chen B-L, Shih C-M, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in Taiwanese patients with end-stage renal disease and nonvalvular atrial fibrillation: A real-world nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0249940. doi:10.1371/journal.pone.0249940.
9. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologija*. 2020;60(11):94-100. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
10. Steffel J, Collins R, Matthias A, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
11. Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke*. 2013;44(10):2935-41. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001701.
12. Dettori JR, Norvell DC, Chapman JR. Fixed-Effect vs Random-Effects Models for Meta-Analysis: 3 Points to Consider. *Global Spine J*. 2022;12(7):1624-6. doi:10.1177/21925682221110527.
13. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(6):676-80. doi:10.1001/jama.295.6.676.
14. Borenstein M, Higgins JP. Meta-analysis and subgroups. *Prev Sci*. 2013;14(2):134-43. doi:10.1007/s11121-013-0377-7.
15. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and Rivaroxaban Use in Atrial Fibrillation Patients on Hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
16. De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(1):186-96. doi:10.1681/ASN.2019060579.
17. Elfar S, Elzeiny SM, Ismail H, et al. Direct Oral Anticoagulants vs. Warfarin in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:847286. doi:10.3389/fcvm.2022.847286.