



## Пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в лечении неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии

Скородумова Е. Г.<sup>1</sup>, Рубаненко О. А.<sup>2</sup>, Рубаненко А. О.<sup>2</sup>, Энгиноев С. Т.<sup>3</sup>, Керчева М. А.<sup>4</sup>, Заславская Е. Л.<sup>5</sup>, Ефремова Е. В.<sup>6</sup>, Губарева Е. Ю.<sup>2</sup>, Ляпина И. Н.<sup>7</sup>, Велиева Р. М.<sup>8</sup>, Скородумова Е. А.<sup>1</sup>, Сиверина А. В.<sup>1</sup>

**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) 4 и 5 стадии.

**Материал и методы.** Был проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2022 гг. исследований, в которых сравнивали ПОАК с АВК у пациентов с ФП и ХБП 4 и 5 стадии. Для поиска статей использовалась стратегия PICO: пациент, вмешательство, сравнение, исход. Данные были извлечены независимыми исследователями и подвергнуты метаанализу.

**Результаты.** Всего в данный метаанализ были отобраны 6 исследований. В отношении эффективности ПОАК оказались сопоставимыми с АВК. В отношении безопасности ПОАК и АВК также не имели статистических различий: геморрагический инсульт, малые/желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность, но была статистическая значимость в отношении больших кровотечений.

**Заключение.** В отношении эффективности и безопасности в целом показатели ПОАК оказались сопоставимыми с АВК, однако имелся ряд различий: назначение ПОАК пациентам с 4 и 5 стадиями ХБП, а также находящимся на гемодиализе, сопровождалось статистически значимым уменьшением количества больших кровотечений по сравнению с терапией варфарином.

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

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>3</sup>ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; <sup>4</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>5</sup>ГБУЗ Ленинградская областная больница, Санкт-Петербург; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск; <sup>7</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>8</sup>ГБУЗ Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер, Кемерово, Россия.

Скородумова Е. Г.\* — к.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-4961-5570, Рубаненко О. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент

кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Энгиноев С. Т. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПО, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Керчева М. А. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии; н.с. лаборатории трансляционной медицины, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Заславская Е. Л. — к.м.н., зав. отделением кардиологии № 1 с палатой интенсивной терапии для пациентов с острым коронарным синдромом; ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-1209-7765, Ефремова Е. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-7579-4824, Губарева Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Ляпина И. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Велиева Р. М. — к.м.н., отделение кардиохирургии, кардиолог, ORCID: 0000-0002-2848-6810, Скородумова Е. А. — д.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-5017-0214, Сиверина А. В. — к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-6831-2153.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Lisavetta91@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, ГД — гемодиализ, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 23.08.2023

Рецензия получена 11.09.2023

Принята к публикации 07.10.2023



**Для цитирования:** Скородумова Е. Г., Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Энгиноев С. Т., Керчева М. А., Заславская Е. Л., Ефремова Е. В., Губарева Е. Ю., Ляпина И. Н., Велиева Р. М., Скородумова Е. А., Сиверина А. В. Пероральные антикоагулянты в сравнении с антагонистами витамина К в лечении неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1S):5577. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5577. EDN ZLUXQM

## Oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of non-valvular atrial fibrillation in patients with stage 4-5 chronic kidney disease

Skorodumova E. G.<sup>1</sup>, Rubanenko O. A.<sup>2</sup>, Rubanenko A. O.<sup>2</sup>, Enginiov S. T.<sup>3</sup>, Kercheva M. A.<sup>4</sup>, Zaslavskaya E. L.<sup>5</sup>, Efremova E. V.<sup>6</sup>, Gubareva E. Yu.<sup>2</sup>, Lyapina I. N.<sup>7</sup>, Velieva R. M.<sup>8</sup>, Skorodumova E. A.<sup>1</sup>, Siverina A. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To compare the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) with a vitamin K antagonist (VKA) in patients with atrial fibrillation (AF) and stage 4 and 5 chronic kidney disease (CKD).

**Material and methods.** We searched in the PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases from 1990 to 2022 for studies that compared DOACs with VKAs in patients with AF and stage 4 and 5 CKD. The patient, intervention, comparison,

outcome (PICO) search strategy was used. Data were extracted by independent researchers and meta-analyzed.

**Results.** A total of 6 studies were included in this meta-analysis. In terms of effectiveness, DOACs were comparable to VKAs. In terms of safety, DOACs and VKAs also had no statistical differences in hemorrhagic stroke, minor/gastrointestinal bleeding, overall mortality, but there was statistical significance in major bleeding.

**Conclusion.** In terms of efficacy and safety, in general, DOACs were comparable to VKAs, but there were a number of following differences: the administration of DOACs to patients with stage 4 and 5 CKD, as well as those on hemodialysis, was accompanied by a significant reduction in the number of major bleedings, compared with warfarin therapy.

**Keywords:** vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants, end-stage renal failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg; <sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara; <sup>3</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; <sup>4</sup>Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>5</sup>Leningrad Regional Hospital, St. Petersburg; <sup>6</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; <sup>7</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>8</sup>Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia.

Skorodumova E. G.\* ORCID: 0000-0002-4961-5570, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689,

Enginiev S. T. ORCID: 0000-0002-8376-3104, Kercheva M. A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Zaslavskaya E. L. ORCID: 0000-0002-1209-7765, Efremova E. V. ORCID: 0000-0002-7579-4824, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Lyapina I. N. ORCID: 0000-0002-4649-5921, Velieva R. M. ORCID: 0000-0002-2848-6810, Skorodumova E. A. ORCID: 0000-0002-5017-0214, Siverina A. V. ORCID: 0000-0002-6831-2153.

\*Corresponding author:

Lisavetta91@mail.ru

**Received:** 23.08.2023 **Revision Received:** 11.09.2023 **Accepted:** 07.10.2023

**For citation:** Skorodumova E. G., Rubanenko O. A., Rubanenko A. O., Enginiev S. T., Kercheva M. A., Zaslavskaya E. L., Efremova E. V., Gubareva E. Yu., Lyapina I. N., Velieva R. M., Skorodumova E. A., Siverina A. V. Oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of non-valvular atrial fibrillation in patients with stage 4-5 chronic kidney disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1S):5577. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5577. EDN ZLUXQM

### Ключевые моменты

- Показатели пероральных антикоагулянтов сопоставимы с антагонистами витамина К в отношении эффективности и безопасности.
- Назначение прямых пероральных антикоагулянтов пациентам с 4 и 5 стадиями хронической болезни почек, включая находящихся на гемодиализе, сопровождалось статистически значимым уменьшением количества больших кровотечений по сравнению с терапией варфарином.

Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП), в т.ч. находящихся на гемодиализе (ГД), вызывает затруднения в клинической практике [1]. Наличие ХБП у пациентов с ФП обуславливает увеличение риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Таким образом, при подборе антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов необходимо учитывать соотношение максимальной эффективности в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений при наименьшем риске развития кровотечений и прогрессировании почечной дисфункции. Антагонисты витамина К (АВК) являются стандартом лечения пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, однако необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения и возможных межлекарственных взаимодействий создает определенные трудности для пациентов и ухудшает

### Key messages

- Efficacy and safety of oral anticoagulants and vitamin K antagonists are comparable.
- The administration of direct oral anticoagulants to patients with stage 4 and 5 chronic kidney disease, including those receiving hemodialysis, was accompanied by a significant reduction in the number of major bleedings, compared with warfarin therapy.

приверженность к терапии. Наблюдательные исследования не смогли убедительно продемонстрировать влияние АВК на снижение риска тромбоэмболии в популяции, находящейся на ГД [2, 3]. Кроме того, пациенты, находящиеся на ГД, получающие АВК, имеют непропорционально высокий риск кровотечений, в частности геморрагического инсульта [3, 4]. По данным крупного метаанализа 15 рандомизированных исследований (Wald R, et al., 2020) с участием 47840 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих хронический ГД, не было выявлено статистически значимой разницы относительно частоты развития ишемического инсульта, клинически значимого кровотечения и общей смертности при сравнении групп на терапии варфарином и плацебо, однако прием варфарина достоверно увеличивал частоту случаев геморрагического инсульта [5]. Имеются научные данные о повышенном риске кальцификации сосудов у пациентов, принимающих АВК, что особенно важно в популяции диализных пациентов, для которых характерна данная проблема. Однако, по данным недавнего рандомизирован-

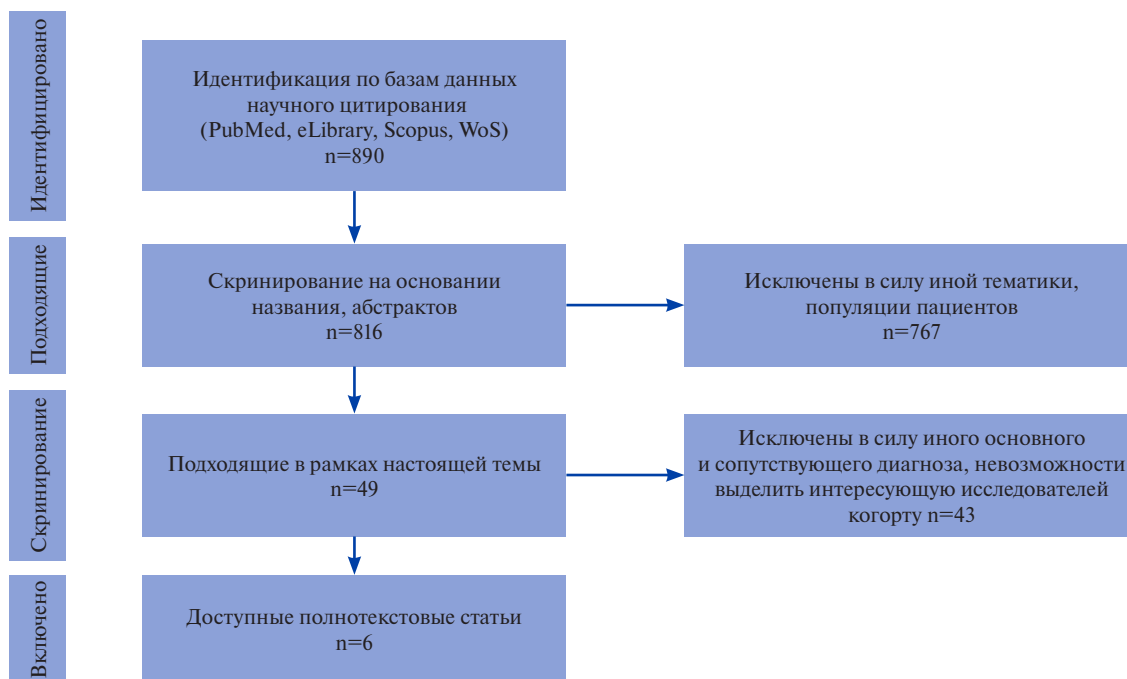


Рис. 1. Диаграмма отбор PRISMA.

ного контролируемого исследования (РКИ) Jame S и Barnes G (2020), влияние АВК на кальцификацию сосудов не было подтверждено [6, 7].

Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) неуклонно растет в рутинной клинической практике, несмотря на небольшое количество данных об их безопасности и эффективности, отсутствие утвержденных инструкций и рекомендаций по применению в группе пациентов, находящихся на ГД. Ожидается, что ПОАК будут иметь лучший профиль в отношении риска и пользы, чем АВК в данной категории пациентов. ПОАК обеспечивают более предсказуемый и пропорциональный дозе антикоагулянтный эффект, что особенно важно для диализных пациентов, которым крайне сложно контролировать международное нормализованное отношение. Кроме того, ПОАК ассоциируются с более низким риском внутричерепного кровотечения и не влияют на кальцификацию сосудов [6]. Пациентам с ФП и сохраненной функцией почек рекомендуется назначать ПОАК в качестве первой линии антикоагулянтной терапии, учитывая их эффективность и низкий риск кровотечений [6]. При ХБП с умеренно сниженной функцией почек субанализы ведущих РКИ продемонстрировали эквивалентную или превосходящую эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с АВК при условии снижения рекомендуемой дозы препаратов в зависимости от клиренса креатинина [8-10]. Однако, учитывая особенности популяции, находящейся на заместительной почечной терапии, данные по использованию анти-

коагулянтной терапии неоднозначны. Метаанализ, проведенный Kuno T, et al. (2020), показал, что прием ряда антикоагулянтных препаратов не был связан со снижением риска тромбозии у пациентов с ФП, находящихся на длительном ГД: варфарин, дабигатран и ривароксабан ассоциировались со значительно более высоким риском кровотечения по сравнению с апиксабаном и отсутствием антикоагулянтной терапии. Наибольшую безопасность относительно риска развития больших кровотечений имел апиксабан. По результатам анализа, авторы делают выводы, что соотношение пользы и риска ПОАК у пациентов с ФП, находящихся на длительном ГД, требует проверки в рандомизированных клинических исследованиях [8]. Более того, снижение риска крупных кровотечений при применении апиксабана по сравнению с АВК, по-видимому, увеличивается по мере снижения функции почек [11, 12].

Предположения о преимуществах применения ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с ХБП 4-5 стадии и получающих хронический ГД не имеют достоверных доказательств. Обсервационные исследования демонстрируют, что апиксабан связан с более низким риском крупного кровотечения и инсульта по сравнению с АВК [13], с более высоким риском смертельного или внутричерепного кровотечения и аналогичным риском инсульта по сравнению с отсутствием антикоагулянтов [14] в группе пациентов на ГД. Результаты наблюдательных исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку нельзя исключить предвзятость вследствие избира-

|                       |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|
|                       | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 |
| De Vriese An S, 2020  | +  | +  | +  | +  | +  | +  |
| Pokorney S, 2019      | +  | X  | X  | X  | X  | X  |
| Чашкина М. И., 2020   | +  | +  | +  | +  | +  | +  |
| Reinecke et al., 2020 | +  | +  | +  | +  | +  | +  |
| Pokorney S, 2022      | +  | +  | +  | +  | +  | +  |
| Stanifer et al., 2020 | +  | +  | +  | +  | +  | +  |

D1: Смещение из-за рандомизации  
D2: Смещение из-за отклонений от запланированного вмешательства  
D3: Систематическая ошибка из-за отсутствия данных  
D4: Систематическая ошибка из-за измерения результатов  
D5: Смещение из-за выбора сообщаемого результата  
D6: Общее смещение

Оценка

X Высокий  
— Есть проблемы  
+ Низкий

Рис. 2. График оценки публикационного смещения типа "светофор".

тельного назначения препарата. В настоящее время проведены три РКИ, оценивающие безопасность апиксабана по сравнению с АВК у пациентов с ФП, находящихся на ГД. В РКИ AXADIA (NCT02933697) рандомизировано 222 пациента (прием АВК или 2,5 мг апиксабана 2 раза/сут. в течение 6-24 мес.) [15]. SAFE-D (NCT03987711) включает 150 участников, за которыми наблюдали в течение 26 нед. (сравнение АВК с 5 мг апиксабана 2 раза/сут. (или 2,5 мг 2 раза/сут. у пациентов, соответствующих критериям снижения дозы) и группа без антикоагулянта). В исследовании RENAL-AF (NCT02942407) участвовало 760 пациентов с наблюдением в течение 15 мес. Сравнивались АВК с 5 мг апиксабана 2 раза/сут. (или 2,5 мг 2 раза/сут. у пациентов, отвечающих критериям снижения дозы). Исследование было преждевременно прекращено после включения 154 пациентов. Предварительные данные не показали разницы между группами лечения в отношении развития инсульта, кровотечения и смертельного исхода [16].

Таким образом, применение антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП 4-5 стадии, в т.ч. находящихся на заместительной почечной терапии, требует обоснования путем проведения систематического обзора и метаанализа для оценки риска инсульта, кровотечений и иных исходов.

Целью представленного метаанализа является оценка и сопоставление рисков развития инсульта, кровотечений и иных неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП 4-5 стадии и неклапанной ФП, принимающих АВК и ПОАК.

### Материал и методы

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

- пациент (Patient) — пациенты старше 18 лет с ФП и ХБП 4-5 стадии (в т.ч. получающие хронический ГД);
- 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.

Включенные в метаанализ 6 исследований содержат информацию о 873 пациентах.

Среди 6 РКИ одно исследование проведено в Российской Федерации. Исследование Pokorney S,

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

| Автор и ссылка на исследование | Количество пациентов | Препарат ПОАК | Средний возраст, лет   | Женский пол, %          | Средний балл по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc | Инсулт, %              | СН, %                  | АГ, %                  | СД, %                  | ИМ, %                  | Средний балл по шкале HASBLED | Прием антиагрегантов, %                                                   |
|--------------------------------|----------------------|---------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| De Vriese AS (2020) [18]       | ABK — 44<br>P — 46   | ривароксабан  | ABK — 80,3<br>P — 79,9 | ABK — 43,3<br>P — 23,9  | ABK — 4,8<br>P — 4,7                                   | ABK — 36,4<br>P — 32,6 | ABK — 20,5<br>P — 37,0 | нет данных             | ABK — 45,5<br>P — 45,5 | ABK — 47,7<br>P — 45,7 | ABK — 4,7<br>P — 4,6          | ABK — 31,8<br>P — 32,6                                                    |
| Rokomey S (2019) [13]          | ABK — 72<br>A — 82   | аликсабан     | нет данных             | ABK — 30,6<br>A — 41,5  |                                                        | ABK — 16,7<br>A — 20,7 | ABK — 52,9<br>A — 52,4 | ABK — 93,1<br>A — 96,3 | ABK — 65,3<br>A — 51,2 | ABK — 30,6<br>A — 19,5 |                               | ABK — ASK 45,7;<br>клопидогрел 2,5;<br>A — ASK 36,7;<br>клопидогрел 2,5   |
| Shashkina M (2020) [31]        | ABK — 36<br>P — 73   | ривароксабан  | ABK — 78<br>P — 77     | ABK — 61<br>P — 56      | ABK — 4,7<br>P — 4,6                                   | ABK — 36<br>P — 10     | ABK — 44<br>P — 56     | ABK — 96<br>P — 98     | ABK — 44<br>P — 37     | ABK — 44<br>P — 40     | ABK — 3,1<br>P — 3            | нет данных                                                                |
| Reinecke H (2022) [17]         | ABK — 49<br>A — 48   | аликсабан     | ABK — 74,8<br>A — 74,7 | ABK — 24,5<br>A — 35,4  | ABK — 4,54<br>A — 4,5                                  | нет данных             | ABK — 22,5<br>A — 33,3 | нет данных             | нет данных             | ABK — 24,5<br>A — 18,8 | ABK — 4,15<br>A — 4,25        | ABK — 34,7<br>A — 33,3                                                    |
| Stanifer JW (2020) [13]        | ABK — 133<br>A — 136 | аликсабан     | —                      | ABK — 59,4%<br>A — 61,8 | ABK — 4,7<br>A — 4,9                                   | ABK — 24,8<br>A — 29,4 | ABK — 40,6<br>A — 56,6 | ABK — 88,7<br>A — 87,5 | ABK — 23,3<br>A — 20,6 | —                      | ABK, A — 2,3                  | ABK — ASK 41,4;<br>клопидогрел 2,3;<br>A — ASK 32,4;<br>клопидогрел — 1,5 |

**Сокращения:** А — аликсабан, АВК — антагонист витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, Р — ривароксабан, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность.

2019г было остановлено в связи с отсутствием финансирования, однако часть его результатов доступна [13]. Остальные РКИ проведены в соответствии с протоколами и включали небольшие выборки. Таким образом, вероятность смещений на различных этапах проведения данных исследований оценивается как достаточно низкая. Ниже представлен график "светофор" (рис. 2). Все включенные исследования по-разному декларировали оценку конечных точек, учет критериев безопасности и эффективности. Цели данных исследований также не были идентичны, что потенциально может привести к конфаундингу при оценке взвешенного эффекта.

**Отбор исследований.** В метаанализ были включены все исследования, сравнивающие ПОАК и АВК у лиц с ФП и ХБП 4-5 стадии, в т.ч. получающих хронический ГД. На рисунке 1 показана PRISMA-диаграмма отбора.

#### Критерии исключения:

- исследования, в которых не сообщалось о клинических исходах,
- статьи, в которых не вся группа имела ФП,
- статьи, в которых пациенты имели расчетную скорость клубочковой фильтрации >29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Извлечение данных и оценка качества.** 5 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 (табл. 1).

В исследование включено 873 пациента, из которых на терапии АВК находились 406 пациентов, на аликсабане — 348, на ривароксабане — 119 пациентов. В целом группы были сопоставимы по основным демографическим показателям.

#### Результаты

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

**Ишемический инсулт.** В отношении ишемического инсульта ПОАК в целом оказались сопоставимыми с варфарином во всех исследованиях, отношение шансов (ОШ) 0,42 [0,14; 1,24], p=0,12 (рис. 3).

Визуально на воронкообразном графике результаты РКИ смещены больше в сторону преимущества ПОАК. Однако другое крупное РКИ уравнивает влияние, минимизируя публикационное смещение (рис. 4).

При добавлении субанализа РКИ ARISTOTLE trial [12], где ишемический инсулт входил в состав



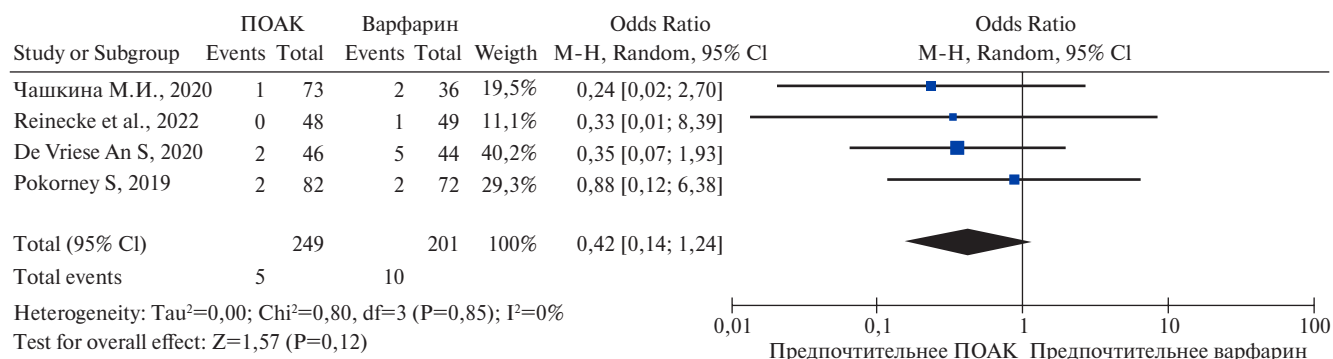


Рис. 3. График Forrest-plot в отношении количества ишемического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

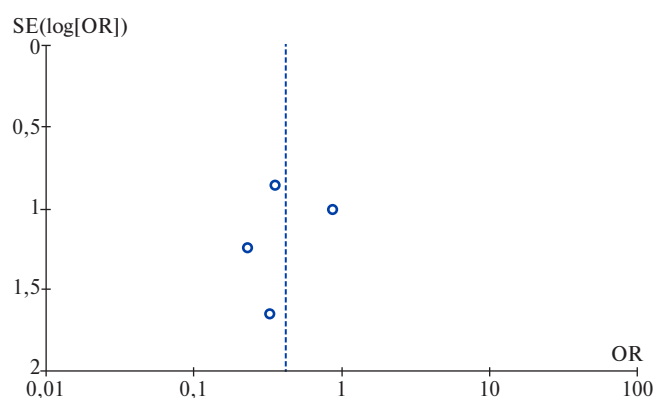


Рис. 4. График оценки публикационного смещения в отношении ишемического инсульта.

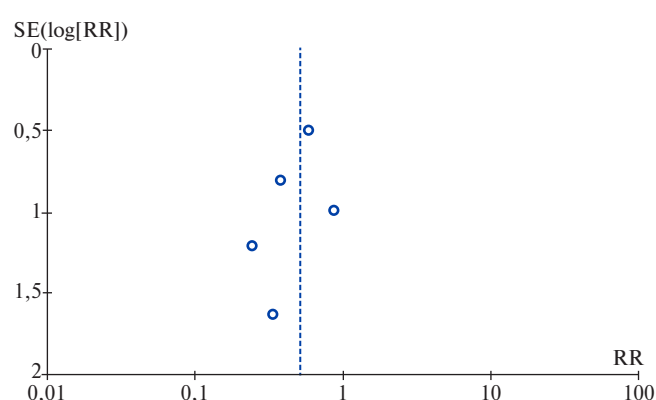


Рис. 6. График оценки публикационного смещения в отношении комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

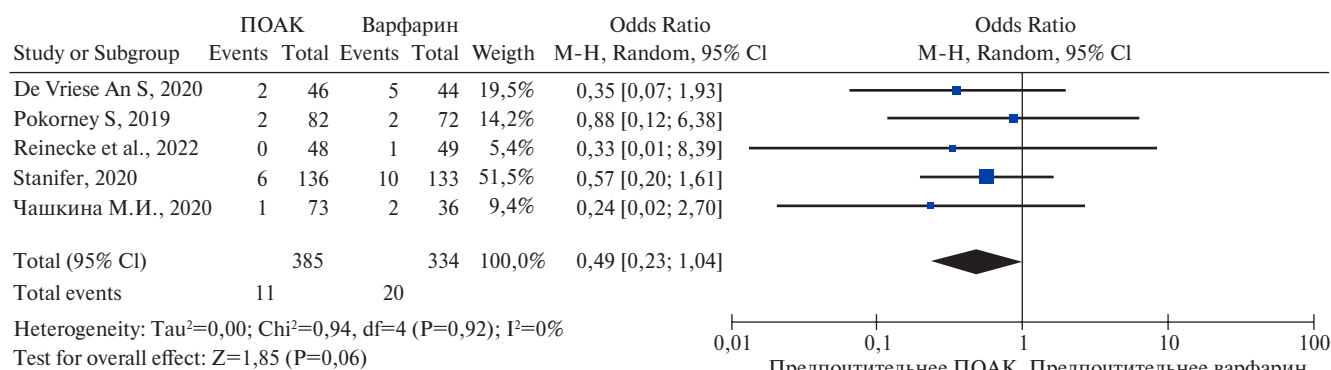


Рис. 5. График Forrest-plot в отношении количества событий комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

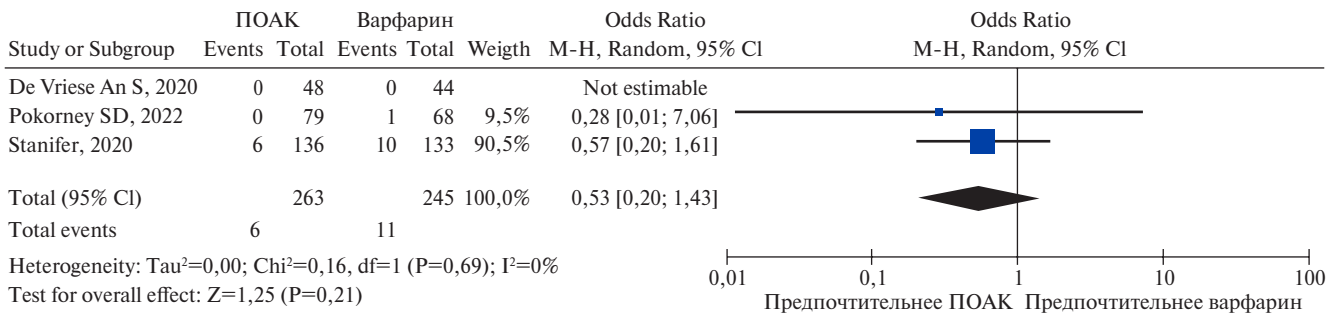
комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии, значимого изменения выявлено не было, хотя тенденция к преобладанию ПОАК становилась более отчетливой (ОШ 0,51 [0,25; 1,04],  $p=0,06$ ) (рис. 5).

Тенденция на воронкообразном графике также осталась прежней (рис. 6).

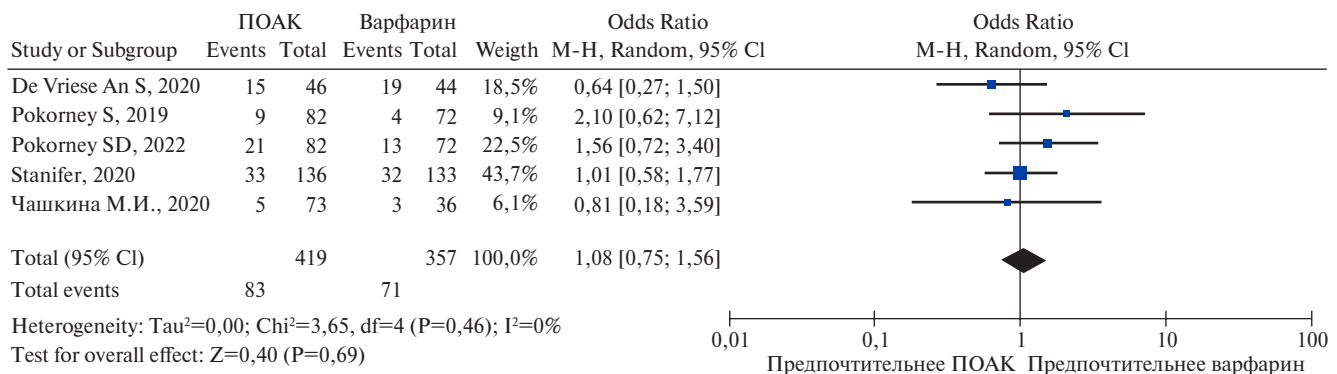
При оценке системных эмболий возникла техническая сложность, т.к. в исследовании De Vriese AS,

et al. (2020) в обеих группах отсутствовали пациенты, поэтому был добавлен субанализ РКИ ARISTOTLE trial (Stanifer JW, et al. 2020) [12], где системная эмболия входила в состав комбинированной конечной точки "ишемический инсульт/системная эмболия" (рис. 7).

Взвешенный эффект продемонстрировал эквивалентную эффективность ПОАК и варфарина (ОШ=0,51 [0,20; 1,43],  $p=0,21$ ).



**Рис. 7.** График Forrest-plot в отношении субанализа профилактики комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.  
**Сокращение:** ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.



**Рис. 8.** График Forrest-plot в отношении субанализа профилактики комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.  
**Сокращение:** ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

**Оценка критериев безопасности.** Среди критериев безопасности были оценены геморрагические осложнения, связанные с приемом антикоагулянтов, а также общая смертность. Необходимо учитывать возраст, высокую коморбидность и полипрагмазию в категории пациентов, имеющих ХБП 4 и 5 стадии, что будет обуславливать неблагоприятный прогноз.

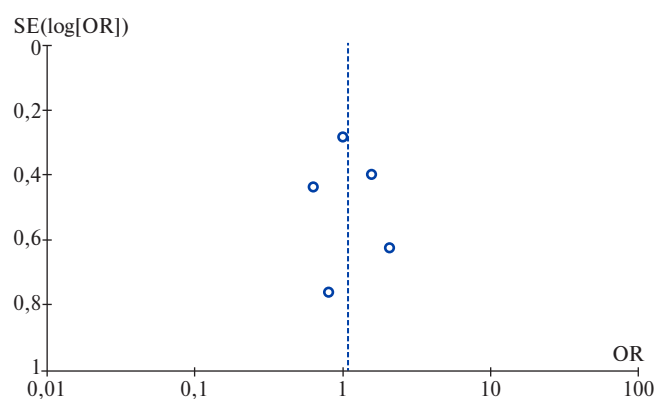
Результаты по общей смертности были доступны для всех РКИ. В целом преимущества варфарина или ПОАК не отмечалось (рис. 8).

График публикационного смещения в целом симметричный, что говорит о низкой вероятности публикационного смещения (рис. 9).

В отношении больших кровотечений динамика выглядела следующим образом: в двух исследованиях De Vriese AS, 2020 [4] и Stanfer JW, 2020 [13] наблюдалась тенденция превосходства ПОАК, что сместило общий эффект в сторону ПОАК (ОШ 0,47 [0,29; 0,77],  $p=0,03$ ) (рис. 10).

Воронкообразная диаграмма в общем была симметрична, что минимизировало эффект публикационного смещения (рис. 11).

Также прием ПОАК снижал риск развития геморрагического инсульта, хотя статистически значимого превосходства получено не было (ОШ 0,23 [0,05; 1,11],  $p=0,07$ ) (рис. 12).



**Рис. 9.** График оценки публикационного смещения субанализа профилактики комбинированной конечной точки ишемического инсульта/системной эмболии.

Воронкообразная диаграмма была симметрична, учитывая, что 2 исследования для ПОАК уравновесили исследование для варфарина (рис. 13).

В отношении желудочно-кишечных кровотечений значимого доминирования эффекта не было (ОШ 0,57 [0,24; 1,34],  $p=0,20$ ) (рис. 14).

Воронкообразная диаграмма была симметрична, что исключает публикационное смещение.

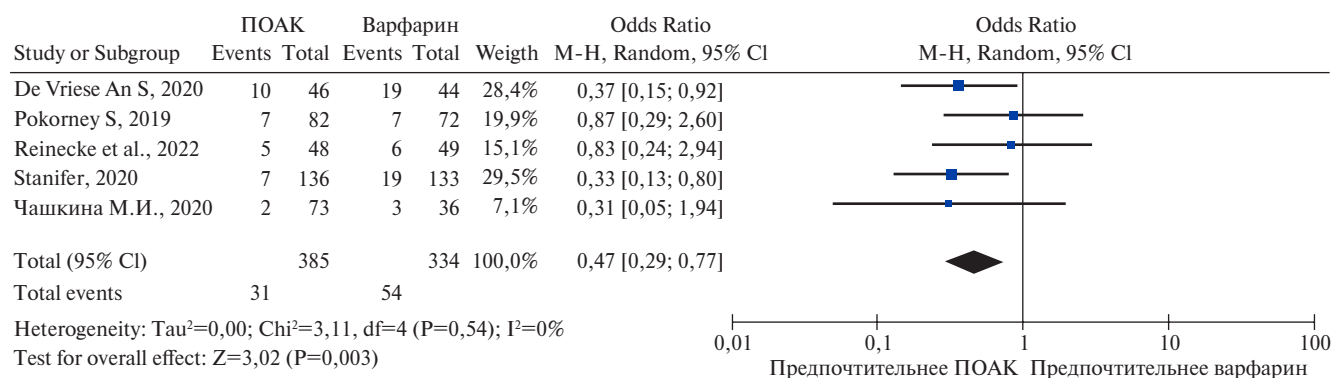


Рис. 10. График Forrest-plot в отношении количества больших кровотечений.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

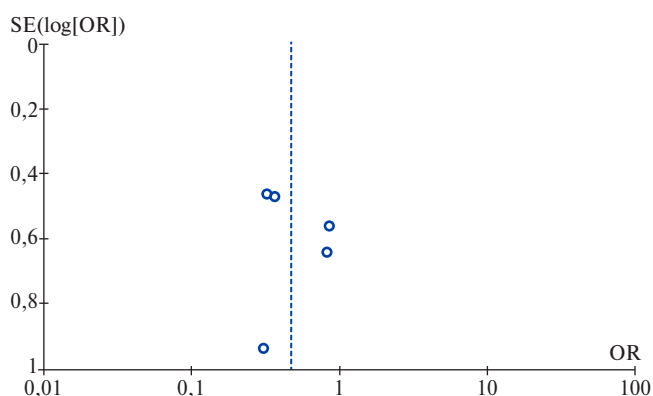


Рис. 11. График оценки публикационного смещения в отношении количества больших кровотечений.

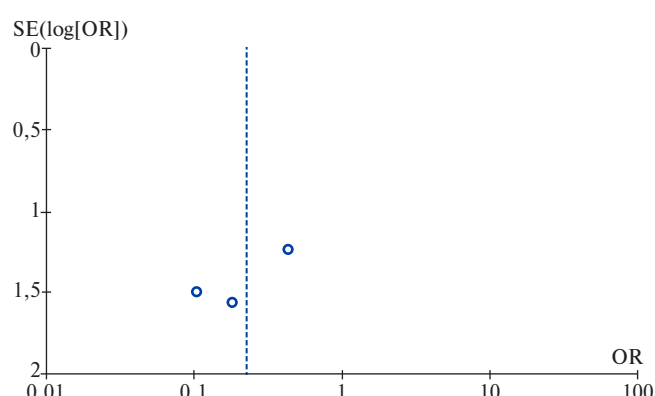


Рис. 13. График оценки публикационного смещения в отношении количества геморрагического инсульта.

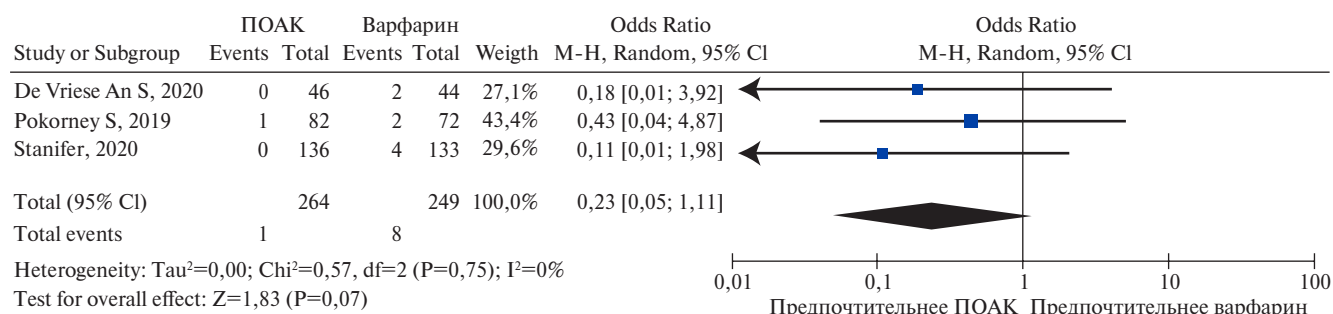


Рис. 12. График Forrest-plot в отношении количества геморрагического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

При изучении развития малых кровотечений преимущество ПОАК было зафиксировано в двух исследованиях, в то время как в других двух приоритета выявлено не было (рис. 15, 16).

Воронкообразная диаграмма была относительно симметричной, поэтому вероятность публикационного смещения низкая (рис. 17).

Суммарный эффект для больших и малых кровотечений был также с тенденцией к наличию ста-

тистически значимой взаимосвязи (ОШ 0,45 [0,19; 1,04],  $p=0,06$ ) (рис. 18).

Воронкообразная диаграмма была симметричной, в связи с чем вероятность публикационного смещения низкая (рис. 19).

### Обсуждение

Как известно, наличие ХБП у пациентов с ФП ухудшает прогноз, приводит к повышению риска



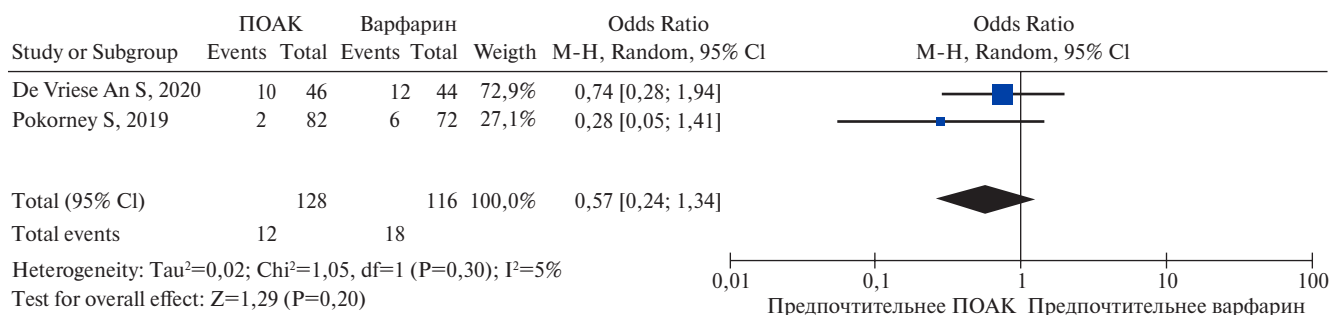


Рис. 14. График Forrest-plot в отношении количества желудочно-кишечных кровотечений.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

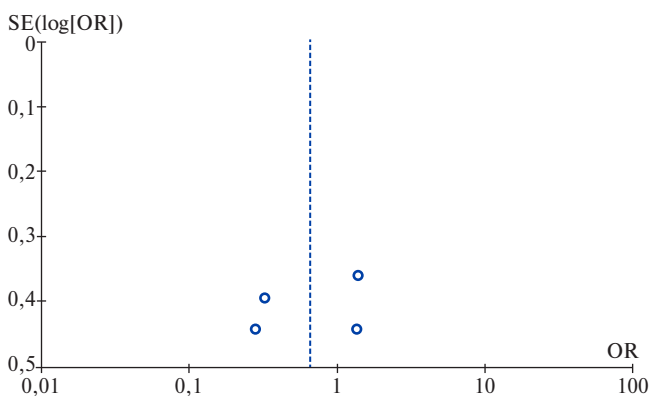


Рис. 15. График оценки публикационного смещения в отношении количества желудочно-кишечных кровотечений.

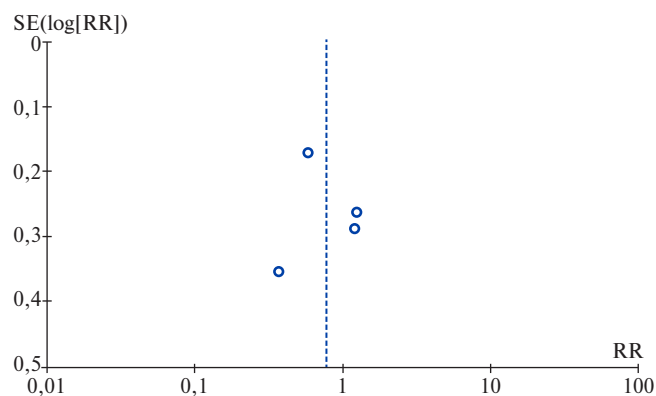


Рис. 17. График оценки публикационного смещения в отношении количества малых кровотечений.

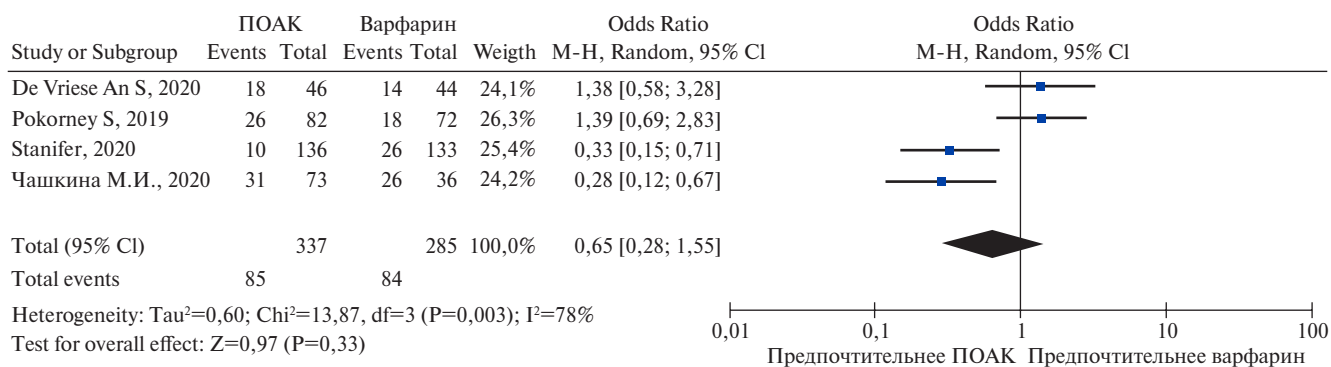


Рис. 16. График Forrest-plot в отношении количества малых кровотечений.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

смерти и инвалидизации, а также затрат на лечение. ФП — прогностически неблагоприятный фактор прогрессирования ХБП, в свою очередь ХБП приводит к возникновению ФП. Данный "коморбидный дуэт" объясняется общностью факторов риска и едиными системными процессами<sup>1</sup> [17-20]. Среди пациентов

европейской популяции с ФП распространенность ХБП составляет >30% [21], в российской популяции нарушения функции почек встречаются у 47% пациентов с ФП [22].

Наличие у пациента с ФП ХБП сопровождается увеличением как риска развития тромбоземболических, так и геморрагических осложнений [23-25], что нередко затрудняет назначение антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике, особенно у пациентов с выраженным снижением функции

<sup>1</sup> American College of Cardiology: RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation - RENAL-AF. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/29/renal-af>. Accessed October 24, 2020.

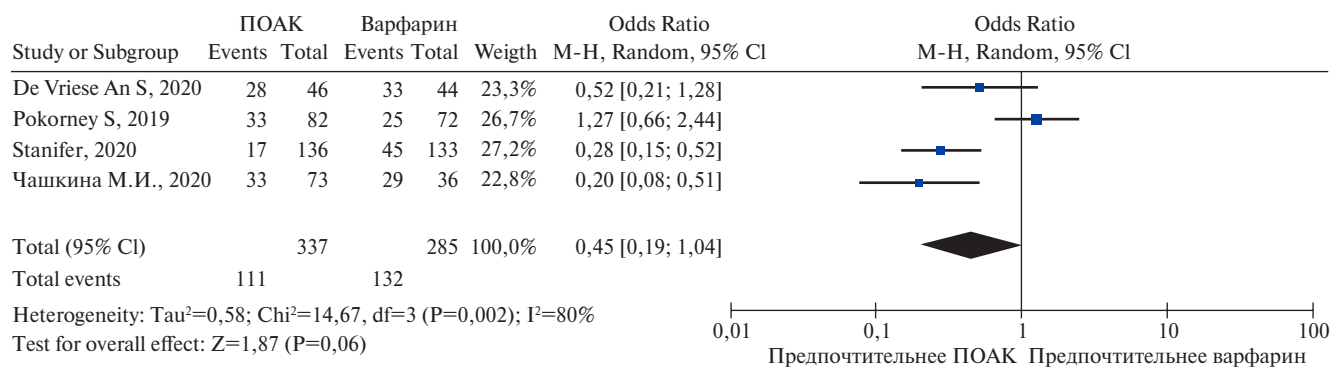


Рис. 18. График Forrest-plot в отношении количества больших и малых кровотечений.

**Сокращение:** ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

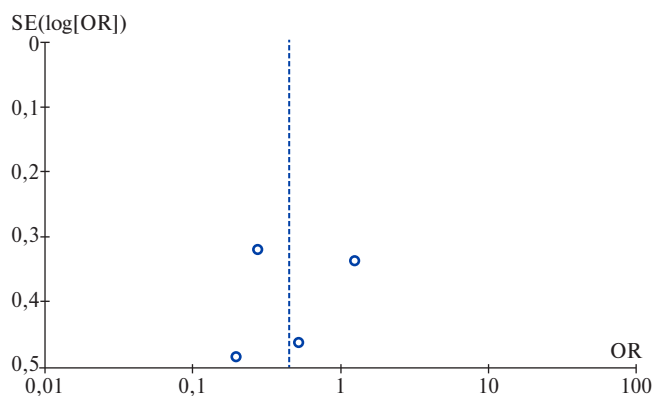


Рис. 19. График оценки публикационного смещения в отношении количества больших и малых кровотечений.

почек. В соответствии с современными клиническими рекомендациями по ФП, решение о назначении антикоагулянтной терапии у пациентов с клиренсом креатинина  $<15$  мл/мин, а также находящихся на программном ГД должно приниматься мультидисциплинарной командой специалистов с обязательным учетом индивидуальных особенностей пациента [26]. Проблема с назначением антикоагулянтной терапии в данном случае усугубляется тем, что в подавляющем большинстве исследований терминальная почечная недостаточность служила критерием исключения. В то же время назначение сниженных доз ривароксабана, апиксабана и эндоксабана может быть рассмотрено у пациентов с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин [27–28]. Однако вопрос назначения ПОАК у пациентов с терминальной ХБП, а также находящихся на ГД, требует дальнейшего изучения ввиду малого количества исследований в данном направлении.

В настоящий метаанализ из 8247 найденных источников литературы было включено лишь 4 РКИ, имеющие полнотекстовые публикации, посвященные изучению популяции пациентов с ХБП 4 и 5 стадии, и получающих программный ГД. При этом 2 из 4 исследований сравнивали между собой апиксабан и варфарин, в то время как 2 других — ривароксабан

и варфарин. Дабигатран в данные исследования не включался, т.к. известно, что он противопоказан при клиренсе креатинина  $<30$  мл/мин, поскольку имеет преимущественный почечный путь выведения.

В соответствии с поставленной целью метаанализа, проводилось сравнение риска развития тромбоземболических и геморрагических осложнений на фоне терапии ПОАК (апиксабан, ривароксабан), с одной стороны, и варфарином — с другой стороны.

По данным нашего метаанализа, применение ПОАК приводило к статистически незначимому снижению частоты инсультов и/или системных эмболий, по сравнению с терапией варфарином, что в целом сопоставимо с данными метаанализа На JT, et al. (2019), который подтвердил более высокую эффективность ПОАК в профилактике инсульта/системных эмболий по сравнению с варфарином у пациентов с терминальной ХБП [11]<sup>2</sup>, а также с данными Coleman CI, et al. (2019), также не получивших статистически значимых различий в частоте развития инсульта/системных эмболий на фоне терапии ривароксабаном, по сравнению с варфарином [29]. Данный результат согласовывается с мнением экспертов Европейского общества кардиологов [28]. В то же время в ретроспективном когортном исследовании Siontis KC, et al. (2018) назначение сниженной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) пациентам с терминальной ХБП и находящимся на лечении ГД не приводило к статистически значимому снижению частоты инсульта/системных эмболий, по сравнению с варфарином. Однако при назначении стандартной дозы апиксабана (5 мг 2 раза/сут.) происходило статистически значимое уменьшение частоты развития инсульта/системных эмболий, по сравнению с варфарином [30], что отличается от полученных нами результатов.

<sup>2</sup> Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. При участии Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. 2020. 185 с.

По данным нашего метаанализа выявлено, что назначение ПОАК пациентам с 4 и 5 стадиями ХБП, а также находящимся на ГД, сопровождалось статистически значимым уменьшением количества больших кровотечений, по сравнению с терапией варфарином. Полученные результаты согласуются с данными ретроспективного когортного исследования Siontis KC, et al. (2018), показавшими статистически значимое снижение частоты больших кровотечений на фоне терапии апиксабаном, по сравнению с варфарином [14], а также обсервационного исследования Coleman CI, et al. (2019), показавшего преимущество ривароксана в снижении частоты развития больших кровотечений, по сравнению с варфарином [29]. Этот результат также сопоставим с мнением экспертов Европейского общества кардиологов [28].

В ходе метаанализа нами не было продемонстрировано статистически значимого снижением смерти от всех причин среди пациентов, принимающих ПОАК, по сравнению с варфарином, что согласовывается с данными Siontis KC, et al. (2018), не продемонстрировавшими статистически значимое снижение риска смерти у пациентов, принимавших сниженную дозу апиксабана (2,5 мг 2 раза/сут.), по сравнению с терапией варфарином [14]. Однако, по данным этих же авторов, прием пациентами стандартной дозы апиксабана (5 мг 2 раза/сут.) сопровождался статистически значимым снижением риска смерти, по сравнению с терапией варфарином, что отличается от результатов нашего метаанализа.

**Ограничения исследования.** Проведенное исследование имеет ряд ограничений, многие из которых связаны с дизайном, исключением когортных исследований и представленной неоднородностью данных РКИ, на которые авторы опирались при анализе.

Представленный метаанализ имеет определенные ограничения, связанные с малым количеством исследований, включенных в него, а также сравнительно небольшим количеством пациентов в этих исследованиях, что могло повлиять на полученные результаты.

В опубликованном в прошлом году систематическом обзоре и метаанализе [31] авторами было проведено сравнение, включавшее в себя как РКИ, так и не РКИ, и количество исследований было меньше. В этой публикации проведен другой литературный поиск, включающий в себя только РКИ: рассмотрены два исследования Pokorney S, добавлено последнее исследование 2022г [32], которое к моменту подготовки предыдущей публикации не было обнародовано.

### Заключение

В целом, основываясь на результатах проведенного метаанализа, следует отметить, что назначение ПОАК пациентам с терминальной ХБП, а также находящимся на программном ГД, как минимум будет сопоставимо с терапией варфарином по частоте инсульта/системных эмболий, однако при этом будет сопровождаться меньшей частотой развития больших кровотечений. В реальной клинической практике назначение ПОАК категории пациентов с терминальной ХБП, в т.ч. получающей заместительную почечную терапию, при отсутствии показаний в официальных инструкциях к препаратам в каждом конкретном случае следует рассматривать индивидуально междисциплинарной командой специалистов.

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

### Литература/References

- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202175. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2175.
- Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;184:37-46. doi:10.1016/j.ahj.2016.09.016.
- 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.
- 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. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(1):186-96. doi:10.1681/ASN.2019060579.
- Wald R, Dorian P, Harel Z, et al. Benefits and Risks of Anticoagulation in Dialysis Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Navigating Through Darkness. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(3):286-8. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.033.
- Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020;106(1):10-7. doi:10.1136/heartjnl-2019-314898.
- Wuyts J, Dhondt A. The role of vitamin K in vascular calcification of patients with chronic kidney disease. *Acta Clin Belg.* 2016;71(6):462-7. doi:10.1080/17843286.2016.1180770.
- Kuno T, Tagaki H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;75(3):273-85. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.059.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011373. doi:10.1002/14651858.CD011373.
- Feldberg J, Patel P, Farrell A, et al. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):265-77. doi:10.1093/ndt/gfy031.
- Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(3):181-9. doi:10.7326/M19-0087.
- Hohnloser SH, 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(22):2821-30. doi:10.1093/eurheartj/ehs274.
- Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1384-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
- 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.
- Reed D, Palkimas S, Hockman R, et al. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):291-8. doi:10.1002/rth2.12083.
- Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1146-54. doi:10.2215/CJN.11650919.

17. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022690. doi:10.1136/bmjopen-2018-022690.
18. De Vriese AS, Caluwé R, Raggi P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients. *Am Heart J*. 2016;174:111-9. doi:10.1016/j.ahj.2016.01.010.
19. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1386-98. doi:10.2215/CJN.01860217.
20. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082.
21. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027.
22. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158:629-36. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.031.
23. Jonsson KM, Wieloch M, Sterner G, et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation on warfarin treatment: a subgroup analysis from the AURICULA registry in Sweden. *Thromb Res*. 2011;128:341-5. doi:10.1016/j.thromres.2011.04.022.
24. Lukyanov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnosis, treatment, combined cardiovascular pathology and concomitant diseases in patients diagnosed with atrial fibrillation in real outpatient practice (according to the REKVAZA Register of Cardiovascular Diseases). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(4):366-77. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
25. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, et al. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol*. 2015;116:1781-8. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.049.
26. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:337-51. doi:10.1038/nrneph.2018.19.
27. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35. doi:10.1056/NEJMoa1105594.
28. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 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. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
29. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med*. 2019;132(9):1078-83. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
30. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiia*. 2020;60(11):94-100. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
31. Skorodumova EG, Suvorov AY, Enginoyev ST, et al. 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. (In Russ.) Скородумова Е.Г., Суворов А.Ю., Энгиноев С.Т. и др. 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.
32. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;146(23):1735-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990.