

УДК 616.61-036.12:616.12-008.318  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).341

Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Г.Г. Тарадин<sup>1,2</sup>, Е.С. Гасендич<sup>1</sup>, Д.С. Герасименко<sup>1</sup>, Е.А. Контовский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Пациенты с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) весьма предрасположены к нарушениям сердечного ритма и проводимости, включая фибрилляцию предсердий (ФП), желудочковые аритмии и тяжелые атриовентрикулярные блокады, что нередко приводит к внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 2]. В тоже время, использование антиаритмических препаратов (ААП) и имплантируемых устройств для борьбы с аритмиями у больных с ХЗП является довольно сложной и трудной задачей. К тому же пациенты с ХЗП обычно исключаются из рандомизированных клинических исследований (РКИ) по лечению аритмий [3], что, естественно, затрудняет подбор научно-обоснованной терапии для таких больных [4, 5].

### Фибрилляция предсердий и инсульт при болезнях почек

#### Эпидемиология

По данным литературы, ФП является одной из самых распространенных устойчивых аритмий [6], а ХЗП поражают около 10% взрослого населения в мире [7]. ФП выявляют у 16-21% пациентов, страдающих ХЗП [8], вне зависимости от нахождения на диализе. Среди больных, находящихся на гемодиализе, частота ФП наиболее высока, достигая 40% [9].

Предполагают [10], что связь между ФП и ХЗП является двунаправленной: ФП усугубляет течение ХЗП, которые, в свою очередь, провоцируют и делают устойчивой аритмию, а также повышают риск осложнений (тромбоэмболических), связанных с нею. При такой комбинированной патологии особенно остро ощущается возрастает риск развития инсульта и геморрагических осложнений [11].

#### Оценки риска развития инсульта

При оценке риска тромбоэмболических осложнений с помощью шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у больных ХЗП с ФП установлено, что он существенно повышается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11, 12]. Системы оценки геморрагического ри-

ска HAS-BLED, ORBIT, HEMORR2HAGES и ATRIA включают наличие ХЗП, хотя формальное применение этих шкал не рекомендуется большинством профессиональных научных обществ [2].

### Профилактика инсульта и оральная антикоагуляция

Патофизиологические механизмы, способствующие развитию инсульта и тромбоэмболии у пациентов с ХЗП и ФП, многофакторны и недостаточно изучены. Для их предупреждения, как и в общей популяции, используют антагонисты витамина К (варфарин) и современные прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан [13], дозы которых зависят от функции почек (табл. 1.) [2].

Хотя эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии может быть сравнима с варфарином, профиль безопасности у ПОАК существенно выше. В важнейших РКИ применение ПОАК ассоциировалось с существенным уменьшением (около 50%) риска внутримозговых кровоизлияний, по сравнению с варфарином. У больных с клиренсом креатинина 25-50 мл/мин, лечение апиксабаном и эдоксабаном приводит к существенному уменьшению массивных кровотечений по сравнению с варфарином [14].

По мере снижения функции почек, к примеру, при стадиях G4, G5 и G5D, профилактическая доза антикоагулянтов, в частности ПОАК, обычно снижается (табл. 2.) [15], что уменьшает риск кровотечений. При отсутствии данных РКИ результаты обсервационных исследований по эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии для предотвращения инсультов у пациентов с ХЗП и клиренсом креатинина <30 мл/мин, не получающих диализ, противоречивы (табл. 2.) [2].

Таблица 1.

Данные рандомизированных клинических исследований относительно доз антикоагулянтов в зависимости от функции почек

КлКр (мл/мин)*	Варфарин	Апиксабан <sup>§</sup>	Дабигатран	Эдоксабан <sup>†</sup>	Ривароксабан
>95	Подобранная доза (МНО 2-3)	5 мг x 2 р/сут	150 мг 2р/сут	60 мг 1 р/сут <sup>‡</sup>	20 мг 1 р/сут
51-95	Подобранная доза (МНО 2-3)	5 мг x 2 р/сут	150 мг 2р/сут	60 мг 1 р/сут	20 мг 1 р/сут
31-50	Подобранная доза (МНО 2-3)	5 мг x 2 р/сут (при КлКр ≥25 мл/мин)	150 мг 2р/сут или 110 мг 2 р/сут <sup>Δ</sup>	30 мг 1 р/сут	15 мг 1 р/сут

**Примечания.** МНО – международное нормализованное отношение; \* – клиренс креатинина (КлКр) по формуле Кокрофта-Голта; § – изменение дозы апиксабана – от 5мг 2р/сут до 2,5мг 2 р/сут, если у пациента имеются два критерия из перечисленных: креатинин сыворотки ≥ 132,6 мкмоль/л, возраст ≥80 лет или масса тела ≤60 кг; † – в исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 доза была уменьшена наполовину, если имелось одно из следующих условий: КлКр 30-50 мл/мин, масса тела < 60 кг либо одновременный приём верапамила или хинидина (мощные ингибиторы Р-гликопротеина); ‡ – такая доза не была одобрена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA) при этой категории функции почек; Δ – в странах, где разрешена доза 110 мг 2 р/сут, её прием возможен после клинической оценки риска тромбоземболии/кровотечения (дозировка не одобрена FDA).

Таблица 2.

Дозы антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий при хроническом заболевании почек в стадиях, не получивших оценку в рандомизированных клинических исследованиях

КлКр (мл/мин)*	Варфарин	Апиксабан <sup>§</sup>	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
15-30	Подобранная доза МНО (2-3) может обсуждаться	2,5 мг per os 2 р/сут может обсуждаться	Неизвестно (75мг per os 2р/сут) <sup>‡</sup>	30 мг в сут <sup>Δ</sup> может обсуждаться	15 мг в сут <sup>Δ</sup> может обсуждаться
<15 не на диализе	Сбалансировать дозу, учитывая данные observational исследований и метаанализа	Неизвестно (2,5 мг per os 2 р/сут) <sup>†</sup>	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Неизвестно (15 мг в сут) <sup>†</sup>
<15 на диализе	Сбалансировать дозу, учитывая данные observational исследований и метаанализа	Неизвестно (2,5 мг per os 2 р/сут) <sup>†</sup>	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Неизвестно (15 мг в сут) <sup>†</sup>

**Примечания.** МНО – международное нормализованное отношение; Дозировка прямого орального антикоагулянта основана исключительно на ограниченных фармакокинетических и фармакодинамических данных (пока отсутствуют данные по рандомизированной оценке их эффективности и безопасности); \* – клиренс креатинина (КлКр) по формуле Кокрофта-Голта; § --доза апиксабана нуждается в модификации до 2,5 мг 2 р/сут, если у пациента имеются два из следующих условий: креатинин сыворотки ≥ 132,6 мкмоль/л, возраст ≥80 лет или масса тела ≤60 кг; † – дозы ПОАК, указанные в скобках, пока не имеют каких-либо клинических подтверждений своей безопасностью и эффективностью. Дозы апиксабана 5 мг 2 р/сут, ривароксабана 15 мг в сутки и дабигатрана 75 мг 2 р/сут одобрены FDA. Предлагается рассмотреть и более низкую дозу апиксабана 2,5 мг 2 р/сут при ХЗП G5/G5D для снижения риска кровотечения до получения данных о клинической безопасности; ‡ – доза дабигатрана 75 мг доступна только в США; Δ – доза уменьшается наполовину при одном из следующих условий: КлКр 30-50 мл/мин, масса тела ≤60кг, одновременный прием верапамила или хинидина (мощные Р-гликопротеин ингибиторы).

### Проведение антикоагулянтной терапии при хронических заболеваниях почек

В лечении пациентов с ХЗП, которым нужна терапия антикоагулянтами, должна участвовать междисциплинарная команда в составе нефролога, аритмолога, кардиолога, врача первичного звена, и, когда это возможно, клинического фармаколога для оценки риска/выгоды при подборе препаратов [16]. Для таких пациентов, получающих терапию ПОАК, рекомендуется мониторинг функции почек для возможной модификации дозы антикоагулянта [17]. Пока нет данных по оптимальной частоте такого мониторинга, но клинически разумным следует оцени-

вать функцию почек каждые 6-12 мес. (или, по крайней мере, ежегодно) [18], в зависимости от конкретной ситуации, с учетом тяжести и генеза ХЗП, взвешивая плюсы и минусы антикоагулянтной терапии.

Схемы временной отмены варфарина при необходимости оперативного вмешательства больным, хорошо известны [19, 20].

### Антитромбоцитарная терапия при фибрилляции предсердий и хроническом заболевании почек

Исследование AVERROES (аспирин против апиксабана), проводимое в общей популяции, было остановлено досрочно из-за более высо-

**Таблица 3.**  
Характеристики антиаритмических препаратов для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями почек

Препарат	Связывание с белком	Элиминация	Выведение при диализе	Дозировка при ХЗП
Атенолол	5%	Выводится неизменным с мочой	Да	Дозу, возможно, требуется уменьшить
Пропранолол	>90%	Метаболизируется в печени	Нет	Креатинин сыворотки может увеличиться, но доза в коррективке не нуждается
Бисопролол	30%	50% выводится неизменным с мочой	Нет	Дозу, возможно, потребуется уменьшить при тяжёлом ХЗП
Метопролол	12%	Метаболизируется в печени	Да	Нет необходимости в снижении дозировки
Карведилол	99%	Выводится в основном с желчью и 16% с мочой	Нет	Особые рекомендации по коррекции дозы при почечной недостаточности отсутствуют
Лабеталол	50%	Неактивные метаболиты экскретируются с мочой (5%) и желчью	Нет	Рекомендуется снижение дозы у пожилых больных
Верапамил	90%	70% выводится с мочой и 16% с калом	Нет	Уменьшить дозу на 20-25% при КлКр <10 мл/мин, не удаляется при гемодиализе
Дилтиазем	70-80%	2-4% неизменного препарата выводится мочой	Нет	Использовать с осторожностью
Дигоксин	20-30%	Основной путь элиминации – почки (до 80%), 25-28% – выводится экстраренальным путём	Нет	Требуется адаптация дозы, контроль уровня препарата в сыворотке

Примечание: ХЗП – хроническое заболевание почек; КлКр – клиренс креатинина.

кого риска инсульта при лечении аспирином, но со сравнимым риском кровотечения в обеих группах [21]. Также на данный момент нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать терапию одним или двумя антиагрегантами для профилактики инсульта/тромбоэмболии при ФП среди пациентов с ХЗП G4, G5 или G5D, даже если ПОАК считаются нежелательными. Такие пациенты не нуждаются в сопутствующей анти-тромбоцитарной терапии, пока принимают антикоагулянты, если нет особых вторичных показаний (например, недавняя установка коронарного стента). Длительность одновременно проводимой одиночной или двойной анти-тромбоцитарной терапии у больных, принимающих антикоагулянты, должна быть минимизирована и рассчитана на индивидуальной основе, учитывая клинические факторы и тип стента [22].

**Окклюзия ушка левого предсердия при хроническом заболевании почек**

Ушко левого предсердия считается местом образования тромбов при большинстве тромбоэмболических событий при ФП. Поэтому, окклюзия ушка левого предсердия считается надёжным механизмом предупреждения кардиоэмболических инсультов, ассоциированных с этой аритмией, как в общей популяции, так и у лиц с ХЗП, особенно при наличии противопоказаний к долгосрочному приёму ПОАК [23].

**Восстановление синусового ритма**

Устранение ФП у пациентов с ХЗП может быть рассмотрено в индивидуальном порядке, но антикоагулянтная терапия при этом должна продолжаться с учетом риска инсульта (согласно CHADS2 или CHA2DS2-VASc) [1]. При этом следует учитывать продолжительность ФП, тяжесть симптомов, почечный клиренс (риск токсичности, диализуемость) и потенциальные противопоказания для приема ААП.

**Контроль частоты ритма**

Характеристики ААП для контроля частоты сердечных сокращений при ФП у пациентов с ХЗП представлены в таблице 3 [24, 25].

**Контроль синусового ритма**

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) является наиболее часто используемым методом восстановления синусового ритма (СР) у пациентов с персистирующей формой ФП. При этом риск рецидива аритмии возрастает по мере снижения СКФ, хотя восстановление СР может привести и к улучшению функции почек [26]. Как правило, изолированная ЭКВ не эффективна для сохранения СР и для этой цели используют терапию ААП (табл. 4.) [1] или катетерную абляцию.

**Модификация образа жизни**

Снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, лечение обструктивного апноэ во время сна уменьшают тяжесть, причиняемую

Таблица 4.

Характеристики антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма при хронических заболеваниях почек

Препарат	Связывание с белком	Элиминация	Выведение при диализе	Дозировка при ХЗП	Особые дополнения при ХЗП
Флекаинид	40%	35% выводится неизменным с мочой	Нет	Уменьшить дозу, если СКФ <35 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Не применять при выраженных структурных поражениях сердца
Пропафенон	95%	38-50% выводится с мочой в виде активных метаболитов (1% - неизменным)	Нет	Рекомендуется тщательное мониторирование (при тяжёлом ХЗП начинать необходимо в стационаре)	Не применять при выраженных структурных поражениях сердца
Амиодарон	99%	Не выводится почками	Нет	Индивидуально, не диализируется, имеется много взаимодействий с другими препаратами	
Дронедарон	98%	6% выводится с мочой	Вероятно, не диализируется	Адаптации дозы не требуется при почечной недостаточности	Не использовать если ФВ <35% или недавно развилась ЗСН
Дофетилид	60-70%	80% – почками в неизменном виде или как неактивные/ минимально активные метаболиты	Неизвестно	Начальная доза подбирается индивидуально на основе КлКр, затем дальнейшая доза основывается с учетом КлКр и оценки QTc	Противопоказан при КлКр <20мл/мин
Соталол	Не связывается	70% экскретируется в неизменном виде с мочой	Да. Дать поддерживающую дозу после диализа или добавкой 80 мг после гемодиализа	Относительно противопоказан с учетом риска проаритмического эффекта; в редких случаях доза должна быть уменьшена в 2-4 раза при ХЗП	Относительно противопоказан с позиции риска проаритмических эффектов

Примечания: ХЗП – хроническое заболевание почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; КлКр – клиренс креатинина.

ФП в общей популяции [27]. Больные, находящиеся на гемодиализе, имеют риск нарушения дыхания во время сна в 4 раза выше, чем лица контроля, сопоставимые по возрасту, полу, расе и индексу массы тела.

#### Предупреждение внезапной сердечной смерти

Частота ВСС достигает 29-35% от всех причин смертности у пациентов, находящихся на гемодиализе [28]. Высокая частота ВСС объясняется наличием ряда отягощающих факторов в этой когорте пациентов, прежде всего, тяжёлыми электролитными нарушениями, поражением миокарда – базового субстрата возникновения жизнеопасных аритмий и блокад сердца.

Поэтому, важное значение в профилактике ВСС у таких больных, особенно у лиц с тяжёлой стадией ХЗП и низкой ( $\leq 35\%$ ) фракцией выброса левого желудочка, придаётся коррекции гомеостаза калия, своевременной имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов и электрокардиостимуляторов [29, 30].

Подводя итог необходимо подчеркнуть, что совместные усилия аритмологов, кардиологов, нефрологов, а также врачей общей практики могут существенно улучшить состояние пациентов с ХЗП, страдающих различными жизнеопасными нарушениями ритма и проводимости сердца и заметно продлить их жизнь [2].

*Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Г.Г. Тарадин<sup>1,2</sup>, Е.С. Гасендич<sup>1</sup>, Д.С. Герасименко<sup>1</sup>, Е.А. Контовский<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Представленный обзор посвящен актуальной проблеме современной кардионефрологии – нарушениям сердечного ритма при хронических заболеваниях почек. Обсуждаются различные аспекты фибрилляции предсердий, выявляемой у 16-21% больных с заболеваниями почек. Отдельно затрагиваются мероприятия по профилактике инсульта при этой аритмии, в частности эффективность, режимы дозирования и безопасность антикоагулянтной терапии, включая варфарин, апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан. Затронута роль антитромбоцитарных препаратов и окклюзии ушка левого предсердия в предотвращении эмболических осложнений при хронических заболеваниях почек. Приведены сведения о восстановлении и контроле синусового ритма, а также контроле частоты сердечных сокращений при фибрилля-

ции предсердий. Особое внимание уделено детальной характеристике различных антиаритмических препаратов, используемых для лечения различных видов нарушений ритма сердца, с учётом их связывания с белками крови, путей элиминации, диализируемости и наиболее частых побочных эффектов. Подчёркнута важность профилактики внезапной сердечной смерти у больных с хроническими заболеваниями почек, которые ответственны за 29-35% случаев всех причин смертности у этой категории больных.

**Ключевые слова:** хронические заболевания почек, нарушения ритма сердца, профилактика инсультов, антикоагулянтная терапия, синусовый ритм, контроль ритма, контроль частоты сердечных сокращений, антиаритмические препараты, внезапная сердечная смерть.

*N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, G.G. Taradin<sup>1,2</sup>, E.S. Gasendich<sup>1</sup>, D.S. Gerasimenko<sup>1</sup>, E.A. Kontovskiy<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk

## CHRONIC KIDNEY DISEASES AND CARDIAC ARRHYTHMIAS

The presented review concerns an actual problem of modern cardioneurology – cardiac rhythm disorders in chronic kidney diseases. The different aspects of atrial fibrillation registering in 16-21% patients with kidney diseases are discussed. Stroke prevention measures for this arrhythmia are separately affected, in particular efficiency, dosage regimens and safety of anticoagulant therapy including warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban. The role of antiplatelet drugs and left appendage occlusion in embolic complication prevention in chronic kidney diseases is highlighted. The information about restoration and the control of sinus rhythm and the control of heart rate in atrial fibrillation is presented

here. A special attention is paid to detailed characteristics of various antiarrhythmic drugs used for treatment of different variants of cardiac rhythm disorders taking into account their protein binding, elimination routes, dialyzability and the most frequent side effects. It is emphasized the importance of sudden cardiac death prevention in patients with chronic kidney diseases, which are responsible for 29-35% cases of all-cause mortality in this patient population.

**Key words:** chronic kidney diseases, cardiac rhythm disorders, stroke prevention, anticoagulant therapy, sinus rhythm, rhythm control, heart rate control, antiarrhythmic drugs, sudden cardiac death.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Potpara T.S., Jokić V., Dagres N. et al. Cardiac arrhythmias in patients with chronic kidney disease: implications of renal failure for antiarrhythmic drug therapy. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (19): 2070-2083.
- Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.-J. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J.* 2018; 24: 2314-2325. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060
- Konstantinidis I., Nadkarni G.N., Yacoub R. et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 121-124. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6102
- Boriani G., Savelieva I., Dan GA. et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17: 1169-1196. doi: 10.1093/europace/euv202
- Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O. et al. Evolving impor-

- tance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382: 158-169. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0
8. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort SG. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102-1107. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
  9. Zimmerman D., Sood M.M., 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: 3816-3822. doi: 10.1093/ndt/gfs416
  10. Shih C.J., Ou S.M., Chao P.W. et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation* 2016; 133: 265-272. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294
  11. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (21): e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
  12. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Ladekola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 2016; 47: 895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
  13. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
  14. Qamar A, Bhatt DL. Anticoagulation therapy: balancing the risks of stroke and bleeding in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11 (4): 200-202. doi: 10.1038/nrneph.2015.14
  15. Lau Y.C., Proietti M., Guiducci E. et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (13): 1452-1464. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.057
  16. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016; 18: 37-50. doi: 10.1093/europace/euv304
  17. Bohm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481-2493. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
  18. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
  19. Doherty J.U., Gluckman T.J., Hucker W.J. et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871-898. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.024
  20. Kai AM, Vadivelu N, Urman RD et al. Perioperative considerations in the management of anticoagulation therapy for patients undergoing surgery. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23 (2): 13. doi: 10.1007/s11916-019-0747-3
  21. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
  22. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594
  23. Reddy V.Y., Doshi S.K., Kar S. et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (24): 2964-2975. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021
  24. Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L. et al. beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 987-996. doi: 10.1681/ASN.2014040324
  25. Hoffmann K.J., Regardh C.G., Aurell M. et al. The effect of impaired renal function on the plasma concentration and urinary excretion of metoprolol metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 181-191.
  26. Schmidt M., Daccarett M., Rittger H. et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1092-1098. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02069.x
  27. Li L., Wang Z.W., Li J. et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014; 16: 1309-1314. doi: 10.1093/europace/euu066
  28. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572-586. doi: 10.1038/ki.2011.223
  29. Wong M.C., Kalman J.M., Pedagogos E. et al. Temporal distribution of arrhythmic events in chronic kidney disease: highest incidence in the long interdialytic period. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2047-2055. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.033
  30. Nakhoul G.N., Schold J.D., Arrigain S. et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1119-1127. doi: 10.2215/CJN.11121114