

© Минту П. Турахия, Петер Дж. Бланкештин, Хуан-Хесус Карреро и др., 2019

УДК 616.61-036.12+616.12-008.313 (-41)

Для цитирования: Турахия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х.-Х. и др. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. Нефрология 2019; 23 (2): 18-40. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40

For citation: Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Controversies Conference. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 18-40 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40

Статья переведена и опубликована с разрешения KDIGO. Оригинальная публикация: Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Controversies Conference. Eur Heart J. 2018 Jun 21;39(24):2314-2325. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060.

The article was translated and published by permission of KDIGO. Original publication: Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Controversies Conference. Eur Heart J. 2018 Jun 21;39(24):2314-2325. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060.

Минту П. Турахия^{1}, Петер Дж. Бланкештин², Хуан-Хесус Карреро³, Катерин М. Клазе⁴, Райат Део⁵, Чарльз А. Герцог⁶, Скотт Е. Каснер⁷, Род С. Пассам⁸, Роберто Пекуа-Фийо⁹, Холгер Райнеке¹⁰, Гаутам Р. Шрофф¹¹, Войцех Зареба¹², Майкл Чеунг¹³, Дэвид К. Вилер¹⁴, Вольфганг К. Винкельмайер¹⁵, Кристоф Ваннер^{16*} и другие участники конференции*

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И АРИТМИИ: ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ KDIGO ПО СПОРНЫМ ВОПРОСАМ

¹ Университетская медицинская школа Стэнфорда, г. Пало Альто, США; ² отделение нефрологии Университетского медицинского центра, г. Утрехт, Нидерланды; ³ отделение медицинской эпидемиологии и биостатистики, Каролинский Институт, г. Стокгольм, Швеция; ⁴ отделение Медицины и отделение научных методов исследования в медицине, Университет Макмастера, Канада; ⁵ секция электрофизиологии, отделение сердечно-сосудистой медицины, Школа медицины Перельмана Университета Пенсильвании, США; ⁶ отдел кардиологии, отделение медицины Медицинского центра округа Хеннипин и Университета Миннесоты, Миннеаполис, Миннесота и Группа по изучению хронических заболеваний, Научный медицинский фонд Миннеаполиса, США; ⁷ отделение неврологии, больница Университета Пенсильвании, Филадельфия, США; ⁸ Медицинская школа Северо-Западного университета имени Файнберга и Сердечной-сосудистой институт Блума, г. Чикаго, США; ⁹ Школа медицины, Папский католический университет Параны, Куриitiba, Бразилия; ¹⁰ отделение кардиологии и ангиологии Университетской клиники Мюнстера, Мюнстер, Германия; ¹¹ отделение кардиологии Медицинского центра округа Хеннипин, Миннеаполис, США; ¹² Программа по изучению сердца, Университет Медицинского центра Рочестера, Рочестер, США; ¹³ Офис Kdigo, Брюссель, Бельгия; ¹⁴ Центр нефрологии, Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; ¹⁵ Институт здоровья почек Зельцмана, секция нефрологии, отделение медицины, колледж медицины Бэйлора, Хьюстон, США; ¹⁶ отдел нефрологии, отделение медицины, Университетская клиника Вюрцбурга, г. Вюрцбург, Германия

Mintu P. Turakhia^{1}, Peter J. Blankestijn², Juan-Jesus Carrero³, Catherine M. Clase⁴, Rajat Deo⁵, Charles A. Herzog⁶, Scott E. Kasner⁷, Rod S. Passman⁸, Roberto Pecoits-Filho⁹, Holger Reinecke¹⁰, Gautam R. Shroff¹¹, Wojciech Zareba¹², Michael Cheung¹³, David C. Wheeler¹⁴, Wolfgang C. Winkelmayr¹⁵, and Christoph Wanner^{16*}, for Conference Participants*

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ARRHYTHMIAS: CONCLUSIONS FROM A KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹Stanford University School of Medicine, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Ave, 111C, Palo Alto, CA 94304, USA; ²Department of Nephrology, room F03.220, University Medical Center, P.O. Box 85500, 3508GA Utrecht, The Netherlands; ³Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Nobels väg 12A, Box 281, 171 77 Stockholm, Sweden; ⁴Department of Medicine and Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, St. Joseph's Healthcare, Marian Wing, 3rd Floor, M333, 50 Charlton Ave. E, Hamilton, Ontario L8N 4A6, Canada; ⁵Section of Electrophysiology, Division of Cardiovascular Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, 9 Founders Cardiology, Philadelphia, 19104 PA, USA; ⁶Division of Cardiology, Department of Medicine, Hennepin County Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota and Chronic Disease Research Group, Min-

* Corresponding author. M.P.T. Tel: (650) 858-3932, Fax (650) 852-3473, Email: mintu@stanford.edu; C.W. Tel: +49-931-201 39030, Fax: +49-931-201 639300, Email: Wanner_C@ukw.de Автор для переписки: M.P.T. Tel: (650) 858-3932, Fax (650) 852-3473, Email: mintu@stanford.edu; C.W. Tel: +49-931-201 39030, Fax: +49-931-201 639300, Email: Wanner_C@ukw.de

Received 13 October 2017; revised 18 December 2017; editorial decision 25 January 2018; accepted 27 January 2018; online publish-ahead-of-print 7 March 2018. Статья поступила в редакцию 13 октября 2017 года; рецензирована 18 декабря 2017 года; решение редактора принято 25 января 2018 года; принята в печать 27 января 2018 года; опубликована в интернете до выхода печатной версии 7 марта 2018 года.

neapolis Medical Research Foundation, 914 S. 8th Street, S4.100, Minneapolis, 55404 MN, USA; ⁷Department of Neurology, 3W Gates Bldg. Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce St., Philadelphia, 19104-4283 PA, USA; ⁸Northwestern University Feinberg School of Medicine and the Bluhm Cardiovascular Institute, 201 E. Huron St. Chicago, 60611 IL, USA; ⁹School of Medicine, Pontificia Universidade Catolica do Paraná, Rua Imaculada Conceição 1155, 80220-901 Curitiba PR, Brazil; ¹⁰Department für Kardiologie und Angiologie Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Germany; ¹¹Division of Cardiology, Hennepin County Medical Center, 701 Park Avenue, Minneapolis, 55415 MN, USA; ¹²Heart Research Follow-up Program, Cardiology Division, University of Rochester Medical Center, Saunders Research Building, 265 Crittenden Blvd. CU 420653, Rochester, 14642 NY, USA; ¹³KDIGO, Avenue Louise 65, Suite 11, 1050 Brussels, Belgium; ¹⁴Centre for Nephrology, University College London, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK; ¹⁵Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, ABBR R705, MS: 395, Houston, 77030-3411 TX, USA; and ¹⁶Division of Nephrology, Department of Medicine, University Hospital of Würzburg, Oberdürrbacherstr. 6 Würzburg D-97080, Germany

РЕФЕРАТ

Пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), имеют предрасположенность к развитию таких нарушений ритма, как фибрилляция предсердий (ФП)/трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть (ВСС). Несмотря на то, что существуют разнообразные терапевтические возможности, включая лекарственное лечение, использование приборов и применение других мероприятий при ХБП остается затруднительным и ограниченным. Пациентов с ХБП, в том числе с терминальной почечной недостаточностью, обычно не включают в рандомизированные исследования по лечебным стратегиям при аритмиях, хотя эта ситуация в настоящее время претерпевает изменения. Консенсус сердечно-сосудистого общества кардиологов не так давно выявил этот пробел в лечении пациентов с ХБП и нарушениями сердечного ритма. С целью установления основных аспектов, относящихся к наилучшему предотвращению, оптимальному ведению таких больных и лечению аритмий и их осложнений, группа Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) провела международную мультидисциплинарную конференцию «ХБП и аритмии» в Берлине, Германия, в октябре 2016 г.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, аритмии, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD) are predisposed to heart rhythm disorders, including atrial fibrillation (AF)/atrial flutter, supraventricular tachycardias, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death (SCD). While treatment options, including drug, device, and procedural therapies, are available, their use in the setting of CKD is complex and limited. Patients with CKD and end-stage kidney disease have historically been under-represented or excluded from randomized trials of arrhythmia treatment strategies, although this situation is changing. Cardiovascular society consensus documents have recently identified evidence gaps for treating patients with CKD and heart rhythm disorders. To identify key issues relevant to the optimal prevention, management, and treatment of arrhythmias and their complications in patients with kidney disease, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) convened an international, multidisciplinary Controversies Conference in Berlin, Germany, titled CKD and Arrhythmias in October 2016.

Keywords: chronic kidney disease, arrhythmias, atrial fibrillation, oral anticoagulants

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), имеют предрасположенность к развитию таких нарушений ритма, как фибрилляция предсердий (ФП)/трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть (ВСС). Несмотря на то, что существуют разнообразные терапевтические возможности, включая лекарственное лечение, использование приборов и применение других мероприятий при ХБП остается затруднительным и ограниченным. Пациентов с ХБП, в том числе с терминальной почечной недостаточностью (тПН), обычно не включают в рандомизированные исследования по лечебным стратегиям при аритмиях [1], хотя эта ситуация в настоящее время претерпевает изменения [2]. Консенсус сердечно-сосудистого общества кардиологов не так давно выявил этот пробел в лечении пациентов с ХБП и нарушениями сердечного ритма [3–7].

С целью установления основных аспектов, относящихся к наилучшему предотвращению,

оптимальному ведению таких больных и лечению аритмий и их осложнений, группа Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) провела международную мультидисциплинарную конференцию «ХБП и аритмии» в Берлине, Германия, в октябре 2016 г. Программа конференции и перечень обсужденных вопросов доступны на сайте KDIGO (<http://kdigo.org/conferences/ckd-arrhythmias/>; 13 February 2018).

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Эпидемиология

ФП является наиболее частой формой постоянного нарушения ритма [8]. ХБП страдают около 10 % взрослого населения во всем мире [9], и у таких пациентов более часто развивается ФП. Распространенность ФП высокая: установленный диапазон составляет от 16 до 21 % при додиализных стадиях ХБП [10–12] и от 15 до 40 % у пациентов на диализе [13–18]. ХБП и ФП имеют мно-

го общих факторов риска, что затрудняет оценку вклада какого-либо фактора в развитие заболевания или его связи с прогнозом (рис. 1). Наличие додиализной стадии ХБП независимо ассоциировано с риском ФП [19–25], хотя эта связь не так хорошо исследована в аспекте уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или протеинурии [13, 14, 26, 27]. В США среди пациентов, получающих диализ, возрастает как частота, так и распространенность ФП [27, 28], что может быть связано с большим возрастом пациентов, лучшей диагностикой ФП и улучшением выживаемости после сердечно-сосудистых событий.

Последствия ФП при ХБП

Риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) повышен как при додиализной стадии ХБП [29–32], так и при диализе [29, 31, 33]. По отдельности и ХБП, и ФП являются факторами риска ОНМК, но на текущий момент неизвестно, независимо или взаимозависимо прогностическое значение маркеров ХБП и ФП. Связь между ФП и ХБП может быть двунаправленной, так как ФП является предиктором начала снижения СКФ и протеинурии [21]. Скорректированное отношение рисков ОНМК при ФП значительно варьирует от 4,2 у женщин в общей популяции ХБП [34], 1,3 у диализных больных [33, 35] и до слабо значимых (1,4) [36] и незначимых [37] связей после трансплантации почки. Такие различия могут происходить в результате выраженных конкурирующих рисков смерти при тяжелых стадиях ХБП [35], что выше, чем базовый риск ОНМК при ХБП без ФП или выше распространенность не диагностированной ФП.

При ФП повышен риск развития ХБП и ее прогрессии до терминальной стадии [21, 38–40], а также риск смерти независимо от стадии заболевания [13, 35, 41, 42]. Риск других исходов, связанных с ФП, включая сердечную недостаточность, ВСС и инфаркт миокарда (ИМ), требует дальнейшего изучения, как и вклад ФП в развитие ОНМК и его подтипов при ХБП. Конкурирующий риск смерти при ХБП может снижать вклад ФП в развитие ОНМК, что, в свою очередь, может уменьшать эффективность некоторых стратегий по предотвращению инсульта [35].

Шкалы риска ОНМК

Прогностическая ценность и проверка шкал оценки риска инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc были изучены только у диализных больных, у которых эти показатели были такими же, как и в общей популяции [16, 33, 43, 44].

При включении ХБП в шкалы рисков с целью

улучшения предикции ОНМК были продемонстрированы различные результаты. Добавление двух баллов при клиренсе креатинина <60 мл/мин к шкале CHADS₂ (R₂CHADS₂) улучшило индекс реклассификации (Net Reclassification Index, ИР), но не С-индекс (ROC-анализ) по данным одного крупного исследования, где применяли внешнюю валидизацию [30]. Однако влияния на ОИР или С-индекс в других исследованиях показано не было [45, 46].

Шкала ATRIA, включающая СКФ <45 мл/мин/1,73 м² и протеинурию, демонстрировала улучшенный ИР и пограничное улучшение С-индекса при сравнении с CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc при внешней валидизации [47], хотя ИР мог не иметь клинического значения [48]. В связи с этими обстоятельствами и целью определения необходимости назначения пероральных антикоагулянтов (ОАК) для большинства пациентов с ХБП без учета конкурирующих рисков шкала CHA₂DS₂-VASc остается наиболее часто рекомендуемой для стратификации риска [5, 49], а обсервационные исследования показывают, что назначение ОАК при сумме баллов по этой шкале ≥2 ассоциировано с благоприятными эффектами даже при ХБП [50].

Шкалы риска кровотечения

Такие шкалы риска кровотечения, как HAS-BLED, ORBIT, HEMORR₂HAGES и ATRIA, учитывают наличие ХБП. Несмотря на то, что использование этих шкал риска кровотечения не рекомендовано большинством руководств, разработанных профессиональным сообществом [49, 51], повышенный риск кровотечения при применении ОАК и без при ХБП хорошо известен и должен быть учтен при принятии клинического решения.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ИНСУЛЬТА И ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Патофизиологические механизмы инсульта/тромбоэмболии у пациентов с ХБП и ФП многофакторны и малопонятны; точный вклад кардиоэмболических против не кардиоэмболических факторов не ясен. ФП может быть непосредственной причиной кардиоэмболического инсульта, как и маркером риска ишемического инсульта, включая его атеротромботические подтипы, а в редких случаях последствием инсульта [52].

Пациенты с ХБП и расчетным клиренсом креатинина 30–50 мл/мин

По результатам основных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) было установлено, что прямые оральные антикоагулянты

(ПОАК) по эффекту сопоставимы с варфарином у пациентов с расчетным по Кокрофту–Голту клиренсом креатинина (рКК) 30–50 мл/мин (для аписабана 25–50 мл/мин) [53–56]. Однако в отношении преимуществ применения какого-то конкретного ПОАК в этой популяции доказательной базы недостаточно, так как отсутствуют прямые сравнительные исследования по изучению отдельных ПОАК [57–62] (табл. 1). Непрямое сравнение затруднительно, поскольку эти исследования различаются по критериям включения и определению исходов.

Несмотря на эффективность в предотвращении инсульта и системной эмболии, не уступающую варфарину, профиль безопасности ПОАК не лучше, чем у варфарина. Во всех основных РКИ ПОАК были ассоциированы со значительным снижением (около 50 %) риска внутримозгового кровоизлияния по сравнению с варфарином. У пациентов с рКК между 25 и 50 мл/мин применение аписабана и эдоксабана привело к значительному снижению числа эпизодов массивных кровотечений при сравнении с варфарином (рис. 2). Хотя эти наблюдения неопровержимо не говорят о превосходстве аписабана и эдоксабана над другими ПОАК, они могут оказаться полезными для клиницистов при лечении пациентов с высоким риском кровотечения или коротким периодом нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при применении варфарина или других антагонистов витамина К (АВК).

Хроническая болезнь почек С4, С5 и С5Д стадий

При отсутствии данных клинических исследований результаты обсервационных наблюдений

по эффективности и безопасности антикоагулянтов для профилактики ОНМК у пациентов с ХБП не на диализе и рКК < 30 мл/мин противоречивы в отношении пациентов с ХБПС5Д (табл. 2) [65]. На настоящий момент недостаточно высококачественной доказательной базы, позволяющей рекомендовать варфарин или другие АВК для профилактики инсульта при ХБП С5Д и ФП, особенно, если есть значительный риск кровотечения, выраженная сосудистая кальцификация и кальцифицирующая уремическая артериопатия, ассоциированная с терапией АВК [66]. Совокупный мета-анализ 56146 пациентов с ХБП С5Д и ФП в 20 обсервационных когортных исследованиях продемонстрировал учащение эпизодов, ассоциированных с АВК кровотечений по любой причине без преимущества в отношении снижения ОНМК или ишемического инсульта, произошедших в результате любой причины [65]. При этом хорошо выполненный обсервационный анализ пациентов с ИМ и ФП из регистра SWEDENHEART (2003–2010) выявил, что терапия АВК была ассоциирована со снижением риска комбинированных причин смерти, ИМ, ишемического инсульта при отсутствии повышения риска кровотечения у пациентов с ХБП [67]. Длинный период нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в Швеции (>75 %) скорее способствовал получению этих результатов, являясь достаточно трудным для воспроизведения в другой популяции больных [68]. Крупный анализ базы данных системы здравоохранения США показал, что тяжесть ХБП ассоциирована со снижением периода нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, несмотря на такую же частоту мониторингирования МНО [69]. Эти дан-

Таблица 1 / Table 1

Данные рандомизированных клинических исследований по терапевтическому применению антикоагулянтов на основании функции почек [4, 63, 64]

Evidence from randomized trial data regarding therapeutic anticoagulation on the basis of kidney function [4, 63, 64]

рКК (мл/мин) ^a	Варфарин	Аписабан*	Дабигатран	Эдоксабан**	Ривароксабан
>95	Коррекция дозы (целевое МНО 2–3)	5 мг 2 р/д	150 мг 2 р/д	60 мг 1 р/д***	20 мг 1 р/д
51–95	Коррекция дозы (целевое МНО 2–3)	5 мг 2 р/д	150 мг 2 р/д	60 мг 1 р/д	20 мг 1 р/д
31–50	Коррекция дозы (целевое МНО 2–3)	5 мг 2 р/д (рКК 25–50 мл/мин)	150 мг 2 р/д или 110 мг 2 р/д****	30 мг 1 р/д	15 мг 1 р/д

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; рКК – расчетный клиренс креатинина по Кокрофту–Голту. * Снижение дозы аписабана с 5 мг 2 р/д до 2,5 мг 2 р/д, если пациент имеет любые два фактора из следующих: креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл, возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг. ** В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 доза была уменьшена вдвое в случае наличия одного из следующих: рКК 30–50 мл/мин, масса тела ≤ 60 кг, сопутствующий прием верапамила или хинидина (потенциальный ингибитор Р-гликопротеина). *** Эта доза не была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration) для такого уровня функции почек. **** В странах, где одобрена доза 110 мг 2 р/д, клиницисты могли предпочесть эту дозу после клинической оценки риска тромбозмболии против кровотечения. Эта доза не была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration).

ные предполагают, что период нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при ХБП скорее снижен, что может обуславливать повышенный риск инсульта и кровотечения [70]. АВК могут привести к ХБП в результате повторяющихся субклинических гломерулярных кровоизлияний [71] или ускорения кальцификации тканей и сосудов [72].

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США недавно одобрило применение дозы аписабана 5 мг дважды в сутки (с модификацией дозы при необходимости) и ривароксабана 15 мг ежедневно при ХБП С5 и С5Д (а также дабигатран 75 мг перорально дважды в день при рКК 15–30 мл/мин) в соответствующем перечне на основании единственных/ограниченных данных по фармакокинетики и фармакодинамики без сведений по клинической безопасности [73–76]. Участники конференции предлагают применять аписабан в сниженной дозе 2,5 мг перорально 2 р/д при ХБП С5/С5Д с целью снижения риска кровотечения до получения данных по клинической безопасности, поскольку такой подход был подкреплен данными недавнего исследования фармакокинетики, сравнивающего две дозировки [77]. Учитывая, что много пациентов с ХБП в любом случае (если возраст ≥ 80 лет или масса тела ≤ 60 кг) будут квалифицированы в группы с редуцированной дозой аписабана 2,5 мг перорально дважды в день, принимали во внимание принцип

«не навреди» при отсутствии данных по клинической эффективности и безопасности (см. табл. 2). Для оценки применения АВК у пациентов с ХБП С5Д необходимо проведение РКИ. Планируется клиническое исследование по сравнению АВК и не пероральных антикоагулянтов (AVKDI-AL, NCT02886962). Неизвестно, имеют ли ПОАК какие-либо преимущества по сравнению с АВК у пациентов с ХБП С5Д и ФП. Сейчас проходит набор пациентов в Германии и США в исследования аписабана против АВК при терминальной стадии ХБП (AXADIA (NCT02933697), RENAL-AF (NCT02942407)).

Практические соображения по применению антикоагулянтов при ХБП

В основных РКИ критерии включения и выбор доз ПОАК были основаны на функции почек, определенной по рКК (Кокрофт–Голт). Однако в клинической практике применяют другие методы измерения, например, рСКФ. Учитывая разные методы определения расчетной функции почек, индивидуализация дозы ПОАК, основанная на ином методе, оправдана [78–80]. Важные вопросы безопасности, в основном повышение фатальных и нефатальных кровотечений, появились после назначения дабигатрана и ривароксабана «off-label» у пациентов с ХБП С5Д [81–83]. Недавнее исследование 1473 пациентов с ФП и почечными показаниями для редукции дозы показало, что в 43 % случаев имела место потенциальная передо-

Таблица 2 / Table 2

Категории хронической болезни почек, не представленные в рандомизированных клинических исследованиях по применению антикоагулянтов [4, 63, 64]

Chronic kidney disease categories lacking randomized clinical trial data on the utility of anticoagulation [4, 63, 64]

рКК, мл/мин*	Варфарин	Аписабан**	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
15–30	Может обсуждаться доза, скорректированная по целевому уровню МНО 2,0–3,0	Может обсуждаться доза 2,5 мг 2 р/д перорально***	Неизвестно (75 мг 2 р/д перорально)***	Может обсуждаться доза 30 мг 1 р/д****	Может обсуждаться доза 15 мг 1 р/д
<15 не на диализе	Эквивалентная доза на основании обсервационных наблюдений и мета-анализа	Неизвестно (2,5 мг 2 р/д перорально)***	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Неизвестно (15 мг 1 р/д)***
<15 на диализе	Эквивалентная доза на основании обсервационных наблюдений и мета-анализа	Неизвестно (2,5 мг 2 р/д перорально)***	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Неизвестно (15 мг 1 р/д)***

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение. Дозы ПОАК рассчитаны только на основании ограниченных данных фармакокинетики и фармакодинамики (нет рандомизированных данных по эффективности и безопасности).

* Расчетный клиренс креатинина по Кокрофту–Голту; ** снижение дозы аписабана с 5 мг 2 р/д до 2,5 мг 2 р/д, если пациент имеет любые два фактора из следующих: креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл, возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг; *** перечисленные в скобках дозы ПОАК, для которых на текущий момент нет данных по клинической безопасности и эффективности. Дозы ПОАК – аписабан 5 мг 2 р/д, ривароксабан 15 мг 1 р/д и дабигатран 75 мг 2 р/д включены в одобренный перечень Управления по контролю за продуктами и лекарствами США на основании данных по фармакокинетики и фармакодинамики ограниченной дозы без сведений в отношении клинической безопасности. Мы предлагаем применять аписабана в сниженной дозе 2,5 мг перорально 2 р/д при ХБП С5/С5Д с целью снижения риска кровотечения до получения данных по клинической безопасности. **** Дабигатран в дозе 75 мг доступен только в США; ***** доза была уменьшена вдвое в случае наличия одного из следующих: рКК 30–50 мл/мин, масса тела ≤ 60 кг, сопутствующий прием верапамила или хинидина (потенциальный ингибитор Р-гликопротеина).

зировка ПОАК, приводящая к более высокому риску кровотечения [84]. Эти признаки предполагают необходимость систематических измерений с фокусом на безопасность пациентов для создания клинических рекомендаций в отношении применения ПОАК [85]. Командное мультидисциплинарное обсуждение с участием нефрологов, кардиологов (или аритмологов), врачей первичного звена и, если возможно, клинических фармакологов может быть полезным для оценки соотношения риск–польза при принятии решения в пользу АВК или ПОАК [5, 85]. У пациентов с ХБП, получающих ПОАК, мы рекомендуем периодическое мониторирование функции почек, поскольку ее снижение может потребовать модификации дозы [86]. Нет данных по оптимальной частоте мониторирования, но клиническим может быть обоснованным измерение функции почек каждые 6–12 мес (или по крайней мере ежегодно в соответствии рекомендациям профессионального сообщества) [5] с более частым мониторированием при необходимости – начале терапии ПОАК, тяжести и особенностей течения ХБП. У всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимы ежегодная переоценка целей лечения и обсуждение за и против продолжения лечения. Применение ПОАК при оперативных вмешательствах зависит от конкретного препарата и рКК, по поводу чего существуют рекомендации (табл. 3) [4, 87]. Для пациентов с ХБП С5Д, получающих антикоагулянты, стратегии, направленные на снижение кровотечения, требуют систематических

исследований, но могут включать минимизацию гепарина при диализе, использование цитратной катетерной заглушки [88], мероприятия по профилактике желудочно-кишечного кровотечения в случае клинической необходимости, строгий контроль артериального давления и прекращение сопутствующей антитромбоцитарной терапии.

Протоколы по отмене антикоагулянтов достаточно полно разработаны для варфарина и АВК. Идализумаб одобрен для купирования действия дабигатрана, а андексанет альфа разрабатывается как антидот для анти-Ха агентов. Данные по подобному применению этих препаратов у пациентов с ХБП ограничены [89].

Антиагрегантная терапия для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий при ХБП

В общей популяции больных без ХБП исследование AVERROES по изучению аспирина против апиксабана было прекращено в связи с высоким риском ОНМК при приеме аспирина и одинаковым риском кровотечения в обеих группах [90]. Однако доказательной базы для того, чтобы рекомендовать одинарную или двойную антиагрегантную терапию для предотвращения инсульта/тромбоэмболии при ФП среди пациентов с ХБП С4, С5 и С5Д, нет. Также эти пациенты не должны принимать сопутствующую терапию антикоагулянтами до появления определенных показаний (например стентирование коронарной артерии). Продолжительность сопутствующей одинарной или двойной антиагрегантной терапии у больных,

Таблица 3 / Table 3

Рекомендации по прекращению приема прямых пероральных антикоагулянтов до хирургического вмешательства, основанные на риске кровотечения при определенной процедуре (низкий риск кровотечения при процедуре против высокого)

Recommendations for discontinuation of direct oral anticoagulant prior to elective procedures, according to the risk of bleeding of any specific procedure intervention (low vs. high risk procedures)

Показатель	Дабигатран		Апиксабан – Эдоксан – Ривароксабан	
	Незначительный риск кровотечения и/или есть возможность адекватного местного гемостаза: выполнение манипуляции при минимальном уровне препарата (т.е. ≥ 12 или 24 ч после последнего приема)			
	низкий риск, ч	высокий риск, ч	низкий риск, ч	высокий риск, ч
КК≥80мл/мин	≥24	≥48	≥24	≥48
КК 50–80 мл/мин	≥36	≥72	≥24	≥48
КК 30–50 мл/мин*	≥48	≥96	≥24	≥48
CrCl 15–30 мл/мин*	Нет официальных показаний к назначению		≥36	≥48
CrCl < 15мл/мин	Нет официальных показаний к назначению			
	Нет необходимости для низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина			

Примечание. Данные значения отличны от общепринятых правил прекращения приема препаратов – при низком риске за 24 ч, при высоком риске – за 48 ч. Низкий риск – низкая частота кровотечения и/или минимальная выраженность кровотечения. Высокий риск – высокая частота кровотечения и/или клинически значимое кровотечение. Адаптировано по Heidebuchel et al. [4] КК – клиренс креатинина. * Многие из таких пациентов могут быть на низкой дозе дабигатрана (110 мг 2 р/д) или апиксабана (2,5 мг 2 р/д), или вынуждены принимать небольшую дозу ривароксабана (15 мг 1 р/д), или эдоксабана (30 мг 1 р/д). Дабигатран 110 мг 2 р/д не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США.

получающих антикоагулянты, необходимо минимизировать и индивидуализировать на основании клинических факторов и типа стента [91].

Окклюзия ушка левого предсердия при ХБП

Ушко левого предсердия считается местом формирования тромбов при большинстве кардиоэмболических инсультах, ассоциированных с ФП. Выключение ушка из кровотока является нефармакологическим методом профилактики ОНМК, что может быть методом выбора при среднем-высоком риске инсульта у пациентов с ХБП, в частности имеющих противопоказания к длительному приему ПОАК. Пятилетние данные двух рандомизированных исследований Watchman® демонстрируют, что окклюзия ушка левого предсердия приводит к уменьшению риска инсульта, сравнимого с варфарином, но дополнительно снижает риск значимых кровотечений [92]. Однако распространенность и тяжесть ХБП не обозначены в исследовании, в связи с чем данные могут быть недостаточно презентативны. Большинство пациентов, получивших такое лечение, в исследовании и практике продолжают принимать двойную или одинарную антиагрегантную терапию,

что может быть ассоциировано с более высоким риском кровотечения при ХБП. Более того, пациенты не имели противопоказаний и тем не менее были включены. Данные по другому похожему прибору для окклюзии Amplatzer Cardiac Plug показали при ХБП и нормальной функции почек сравнимую безопасность [93]. В настоящее время продолжается рандомизированное исследование по окклюзии ушка против АВК при ХБП C4 и 5 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039167>; 13 February 2018).

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРОТИВ КОНТРОЛЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Показания по контролю ритма у пациентов с ХБП схожи с таковыми у пациентов в общей популяции. Главным показанием для контроля ритма, имеющем доказательную базу, является уменьшение выраженности симптомов, хотя многие пациенты их не имеют [5, 49]. Старые рандомизированные исследования демонстрировали, что контроль ритма и частоты эквивалентен эффекту по снижению рисков развития сердечной недостаточности, инсульта и выживаемости

Таблица 4 / Table 4

Характеристика антиаритмиков для контроля частоты при ХБП (модифицировано по Potpara et al. [101] и Weir et al. [102]) Characteristics of antiarrhythmic drugs for rate control in chronic kidney disease

Препарат	Связывание с белком, %	Выделение	Выведение при гемодиализе	Доза при ХБП
Атенолол	5	Выделяется с мочой в неизменном виде	Да	Может потребоваться уменьшение дозы
Пропранолол	>90	Метаболизм в печени	Нет	Креатинин сыворотки может повышаться, но коррекция дозы не требуется
Бисопролол	30	50 % выделяется в неизменном виде почками	Нет	Может потребоваться снижение дозы при выраженных стадиях ХБП
Метопролол	12	Метаболизм в печени	Да	Снижение дозы не нужно
Карведилол	99	В основном с желчью, 16 % с мочой	Нет	Особые рекомендации по коррекции дозы при поражении почек отсутствуют; считается, что нет необходимости снижать дозу
Лабеталол	50	Неактивные метаболиты выделяются с мочой (5 % в неизменном виде) и желчью	Нет	Снижение дозы рекомендовано у пожилых пациентов
Верапамил	90	70 % выделяется с мочой и 16 % с калом	Нет	Снижены дозы на 20–25 % при КК < 10 мл/мин, не выводится при диализе
Дилтиазем	70–80	2–4 % неизмененного вещества выделяется с мочой	Нет	Применять с осторожностью
Дигоксин	20–30	Основной путь элиминации через почки (строго коррелирует с СКФ), не почечный путь – только 25–28 %	Нет	Требуются коррекция дозы и мониторинг уровня дигоксина в сыворотке

Примечание. Данные по элиминации метопролола по Hoffman et al. [103]. Данные по связыванию лабеталолом с белком – по Drugbank.ca [104], данные (in vitro) по выведению при диализе – по Daheb et al. [105]. Все остальные данные по выведению препаратов при диализе – по Frishman [106]. ХБП – хроническая болезнь почек; КК – клиренс креатинина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

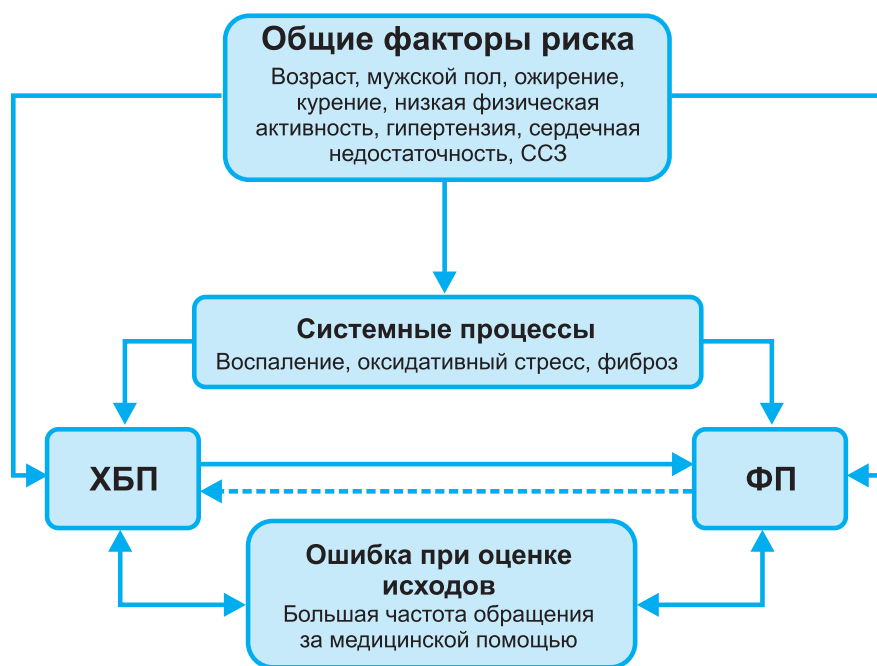


Рис. 1. Связь между ХБП и ФП: общие факторы риска и исходы. ХБП и ФП разделяют многие факторы риска и сопутствующие состояния, которые определяют их распространенность, вероятно, за счет реализации единых системных процессов, например, воспаления, оксидативного стресса или фиброза. Установлено, что ХБП увеличивает частоту ФП, и есть также данные, позволяющие предполагать, что ФП увеличивает темпы прогрессии ХБП. При изучении силы этих связей мы не можем не учитывать потенциальное влияние системной ошибки, связанной с оценкой исходов, имеющей место при наблюдательных исследованиях, когда более частое обращение за медицинской помощью в данной коморбидной популяции скорее будет способствовать диагностике этих клинических состояний.

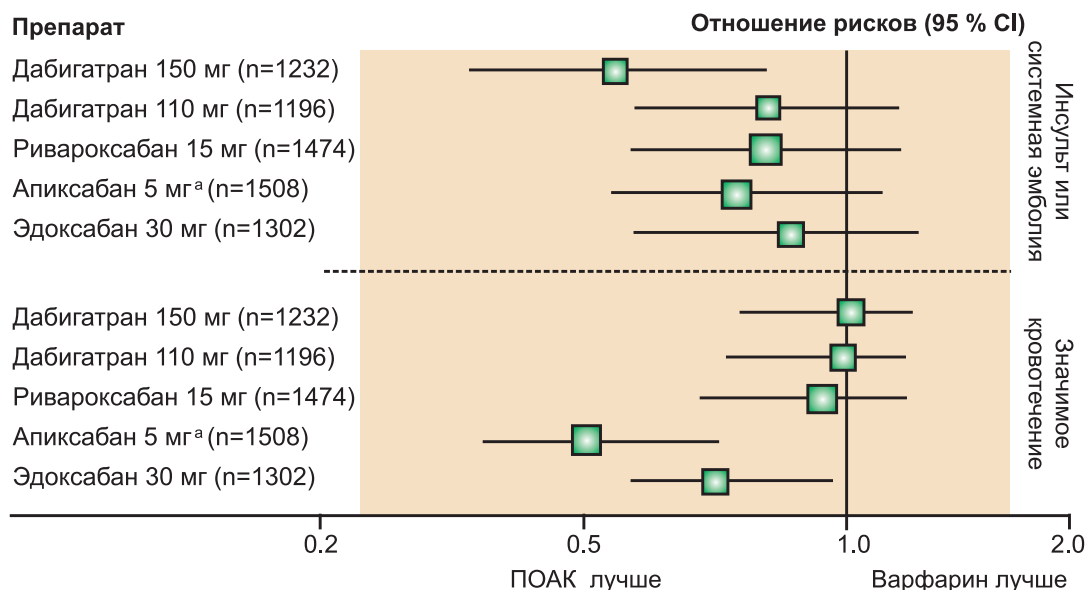


Рис. 2. Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) против варфарина в подгруппе больных с умеренной хронической болезнью почек (ХБП) по данным рандомизированного контролируемого исследования по фибрилляции предсердий. Сравнение отношения рисков и 95% доверительный интервал для первичных конечных точек по эффективности и безопасности для 150 мг и 110 мг дабигатрана 2 раза/сут, 15 мг ривароксабана 1 раз/сут, 5 мг апиксабана 2 раза/сут и 30 мг эдоксабана 1 раз/сут. ХБП определяли как расчетный клиренс креатинина от 30 до 49 мл/мин или от 25 до 49 мл/мин для апиксабана.

^a Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день в случае наличия любых двух факторов из следующих: креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл, возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг. Опубликовано по данным Qamar and Bhatt [63] с разрешения издателя.

Figure 2. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) vs. warfarin in the subgroup of patients with moderate chronic kidney disease from randomized controlled trials in atrial fibrillation. Comparison of hazard ratios and 95% confidence intervals for primary efficacy and safety outcomes for 150 and 110mg dabigatran twice daily, 15mg rivaroxaban once daily, 5 mg apixaban twice daily, and 30mg edoxaban once daily. Chronic kidney disease was defined as estimated creatinine clearance of 30 to 49mL/min or as 25 to 49mL/min for apixaban.

^a Apixaban 2.5mg twice daily if patient had any two of the following: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, or serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL. Reproduced from Qamar and Bhatt [63] with permission from the publisher.

[94–97]. Ретроспективные анализы предполагают, что контроль ритма с помощью аблации обеспечивает наилучший исход, но доказательства ограничены. Вне зависимости от того, какая стратегия избрана, антикоагулянты должны быть продолжены на основании риска ОНМК (согласно шкалам CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc) до появления противопоказаний. Другие факторы, которые могут влиять на контроль ритма, – трудности в достижении адекватной частоты, более молодой возраст, кардиомиопатия, ассоциированная с тахикардией, первый эпизод ФП, ФП, развившаяся на фоне острого заболевания или после хирургического вмешательства и предпочтения пациента (рис. 3) [5, 49]. У диализных пациентов, имеющих нестабильность гемодинамики вследствие ФП в течение процедуры гемодиализа, контроль ритма может оказать положительное действие. Влияние такого лечения на исход неизвестно [98]. У пациентов без четких показаний к контролю ритма необходимо применять контроль частоты. В общей популяции у пациентов с персистирующей формой ФП и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) гибкий контроль частоты (т.е. ЧСС в покое менее 110 уд/мин) эквивалентен строгому контролю частоты, учитывая комбинированные конечные точки, включая инсульт, сердечную недостаточность и смерть, а также необходимость постановки ЭКС или кардиовертера-дефибриллятора (КВД) [99].

Рандомизированных клинических исследований, которые бы прицельно сравнивали контроль частоты против контроля ритма или гибкого контроля частоты у пациентов с ХБП и терминальной стадией почечной недостаточности, нет. При ретроспективном анализе исследования GUSTO III было продемонстрировано, что стратегии, направленные на контроль ритма или частоты, не оказывали значимого влияния на ближайший и отдаленный прогноз в отношении смертности вне зависимости от статуса болезни почек [100].

Основания для контроля частоты сердечных сокращений

Особые основания при ХБП включают наличие симптомов и потенциальную возможность развития кардиомиопатии, ассоциированной с тахикардией, с ведущим значением именно структурного поражения сердца. Более того, фармакокинетика и клиренс при гемодиализе препаратов для контроля частоты при ХБП также должны быть учтены (табл. 4). В случае, если только медикаментозная терапия не контролирует частоту

сокращения желудочков, должны рассматриваться аблация АВ-соединения и имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Однако высокая частота осложнений при трансвенозном доступе для ЭКС у больных на гемодиализе должна приниматься во внимание при принятии решения [107]. Можно ли использовать беспроводной ЭКС в подобной ситуации, необходимо исследовать.

Основания для контроля синусового ритма

Кардиоверсия постоянным током (КВПТ) – наиболее частый метод восстановления ритма у пациентов с персистирующей формой ФП. Эффективность этого метода не зависит от функции почек [108]. Однако риск рецидива ФП выше при сниженной рСКФ, хотя у пациентов с начальной или средней степенью тяжести ХБП, у которых сохраняется синусовый ритм, может наблюдаться улучшение функции почек [109]. Исключительно КВПТ обычно недостаточно для сохранения синусового ритма, в связи с чем необходимы длительный прием антиаритмических препаратов или аблация с целью контроля ритма. Применение антиаритмических препаратов для контроля ритма у пациентов с ХБП ограничено в связи с влиянием почечного клиренса и проаритмических рисков в случае структурного поражения сердца (табл. 5). Амiodарон, наиболее часто применяемый антиаритмик для лечения ФП, не влияет негативно на выживаемость вне зависимости от рСКФ, даже при тХБП [111]. Имеется ли более выраженная органная токсичность у пациентов с ХБП на фоне приема амиодарона, остается неизвестным.

Катетерная аблация более эффективна для удержания синусового ритма, чем только антиаритмические препараты. Безопасность и эффективность аблации при ХБП была исследована на 21091 больном, из которых 1593 случая (7,6 %) имели ХБП, а 60 человек получали гемодиализ [112]. Среди пациентов, отобранных для аблации при ФП, с ХБП и без имели схожую частоту осложнений, связанных с процедурой, и последующих госпитализаций в связи с ФП, КВПТ, повторной аблации, хотя пациенты с ХБП имели более высокую частоту госпитализации в связи с СН. По данным мета-анализа 4 исследований по радиочастотной аблации и изоляции легочных вен пациенты с ХБП имели почти двукратный риск рецидива ФП, возможно в результате большего объема левого предсердия до аблации, что может являться триггером ФП, локализованным не в легочных венах [113]. При сравнении пациентов с ХБП, подвергшихся криобаллонной аблации, больные с С3 стадией имели более высокий риск

Таблица 5 / Table 5

**Характеристика антиаритмических препаратов для удержания
синусового ритма при ХБП (модифицировано по Potpara et al. [101])**
**Characteristics of antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm in chronic kidney disease
(modified from Potpara et al. [101])**

Препарат	Связывание с белком, %	Выделение	Выведение при гемодиализе	Доза при ХБП	Особенности применения при ХБП
Флекаинид	40	35 % выделяется с мочой в неизмененном виде	Нет	Снижение дозы при рСКФ <35 мл/мин/1,73 м ²	Не применять при выраженном структурном поражении сердца
Пропафенон	95	38–50 % выделяется с мочой в виде активного метаболита (1 % в неизмененном виде)	Нет	Рекомендуется тщательное мониторирование (при выраженных стадиях ХБП начало лечения в условиях стационара)	Не применять при выраженном структурном поражении сердца
Амиодарон	99	Не выводится почками	Нет	Нет требований по коррекции дозы; не удаляется при диализе; много лекарственных взаимодействий	
Дронедазон	98	6 % выделяется почками	Вероятно, нет	При утрате функции почек не требует коррекции дозы	Нельзя применять при ФВ <35 % или недавней декомпенсации СН
Дофелитид	60–70	80 % выделяется почками как в неизмененном виде (80 %), так и в виде неактивного/минимально активного метаболита	Неизвестно	Начальная доза индивидуальна и зависит от КК и далее корректируется на основании КК и QT	Противопоказан при КК <20 мл/мин
Соталол	Не связывается с белком	70 % выделяется с мочой в неизмененном виде	Да – необходимо назначать прием после диализа или дополнительно назначать 80 мг после сеанса	Относительно противопоказан в связи с проаритмическим риском; в редких отдельных случаях приходится снижать дозу наполовину или до ¼	Относительно противопоказан в связи с проаритмическим риском

Примечание. СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ФВ – фракция выброса; КК – клиренс креатинина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Данные по выведению пропафенона по Drugbank.ca [110]. Выведение при гемодиализе по Frishman [106].

Дополнительная таблица 5 / Supplemental Table 5

**Определение внезапной смерти, внезапной сердечной смерти
и купированной остановки сердца у больных с ХБП**
**Definitions of sudden death, sudden cardiac death, and aborted cardiac arrest in
patients with chronic kidney disease**

Внезапная смерть
Не обусловленное травмой, неожиданное освидетельствованное фатальное событие, произошедшее в течение 1 ч от начала симптомов или в течение 24 ч при отсутствии свидетелей (48–72 ч между сеансами гемодиализа в случае, если пациент проживает один)
Отсутствие тяжелого острого заболевания (например сепсиса), несоблюдение режима диализа или отсутствие ожидания летального исхода у пациента с тПН. Поэтому пациенты хосписа с терминальной онкологией и проч. должны быть исключены, поскольку в таких случаях смерть ожидаема
Внезапная сердечная смерть
Определяется, как указано выше, но при отсутствии доказательств в пользу внесердечных причин (цереброваскулярная травма, разрыв аорты, травма и т.д.)
Купированная остановка сердца
Неожиданная остановка сердечно-сосудистой деятельности, произошедшая в течение 1 ч после начала острых симптомов, которая купирована в результате успешных реанимационных мероприятий (например дефибрилляции)

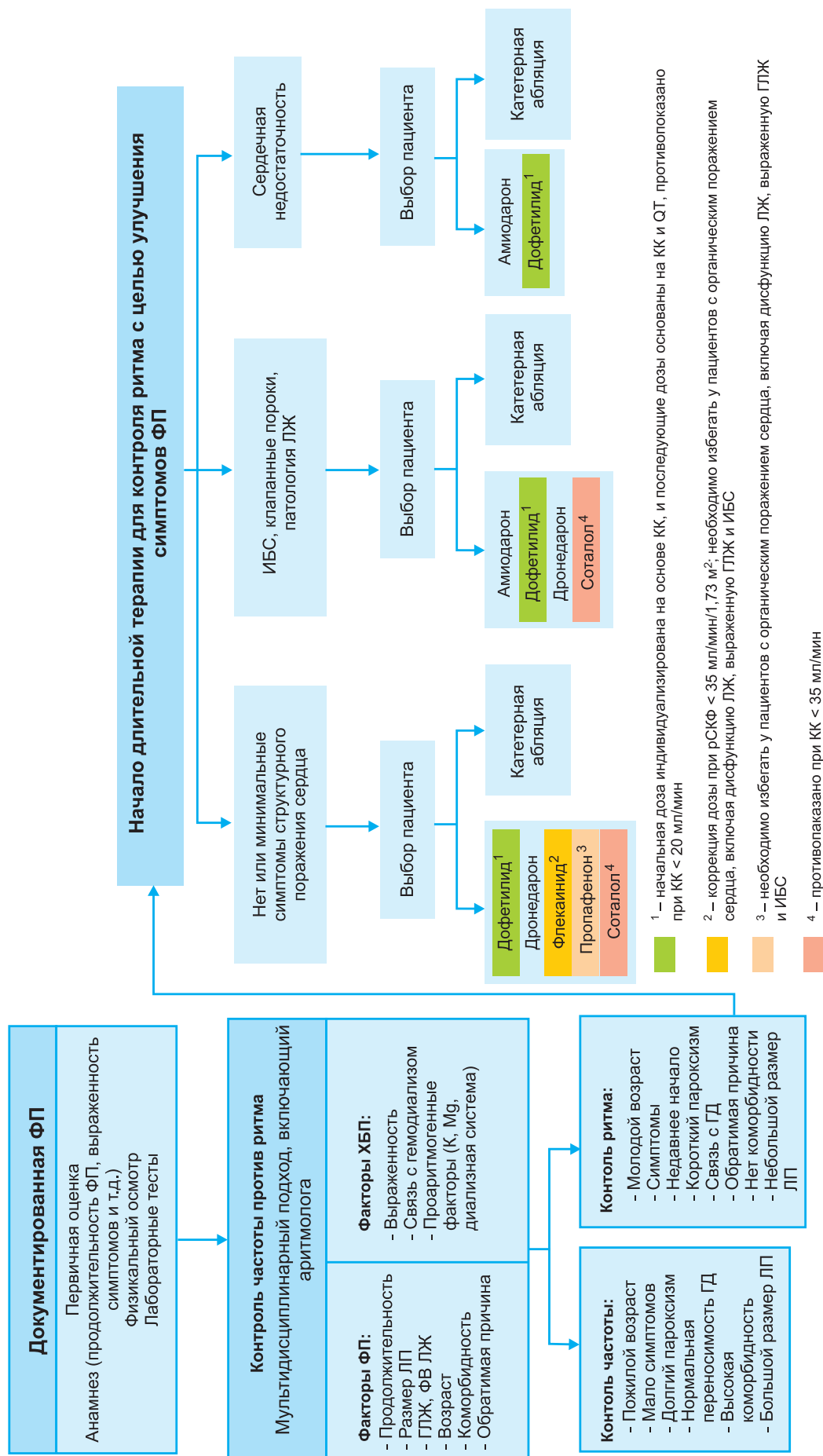


Рис. 3. Алгоритм принятия решения по контролю частоты или ритма при ХБП. Особенно в связи с тем, что пациенты ХБП имеют специфические характеристики, включая анамнез, коморбидности и личные предпочтения, в каждом случае должно быть принято индивидуальное решение. Должны быть приняты во внимание многие аспекты: продолжительность ФП, выраженность симптомов, ренальный клиренс (риск токсичности, выведение при диализе) и потенциальные противопоказания для применения антиаритмических препаратов при структурном поражении сердца, что часто встречается у этих больных (такие как гипертрофия левого желудочка, сниженная фракция выброса, коронарная болезнь сердца). Более того, проаритмический эффект (например удлинение QT) может быть более выраженным в результате дисэлектрической ремоделировки при ХБП. На рисунке представлен алгоритм, объединяющий наиболее важные критерии, которые должны быть учтены при мультидисциплинарном процессе принятия решения с участием нефролога, а также других специалистов при необходимости. Следует заметить, что, несмотря на то, какая стратегия выбрана, пероральные антикоагулянты должны быть назначены на ранней стадии ХБП и по крайней мере их применение должно быть обсуждено при выраженных стадиях ХБП (см. раздел Профилактика ОНМК и пероральные антикоагулянты). ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ГД – гемодиализ; ЛП – левое предсердие; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ХБП – хроническая болезнь почек. Адаптировано по Kirchhof et al. [5].

рецидива, чем таковые с C1 и C2 [114]. Случаев контраст-индуцированной нефропатии не было. В целом, удержание синусового ритма с помощью аблации ассоциировано с улучшением рСКФ, в то время как неудачная аблация связана со снижением рСКФ [115]. При ФП аблация является потенциально благоприятной в аспекте сниженной ФВ ЛЖ и сердечной недостаточности. Данные недавнего рандомизированного исследования по катетерной аблации в сравнении с обычными методами лечения при ФП и ФВЛЖ < 35 % показали улучшение выживаемости, ассоциированного с аблацией [116, 117] (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00643188>; 13 February 2018). В отличие от ФП радиочастотная аблация для контроля ритма при трепетании предсердий должна считаться первой линией терапии у пациентов с ХБП в связи с высокой эффективностью и низкой частотой осложнений. Пациенты с ХБП имеют более высокий риск развития ФП после аблации, выполненной по поводу трепетания предсердий, и могут требовать длительного мониторингирования рецидива ФП в случае отмены антикоагулянтов [118].

Модификация образа жизни

Снижение массы тела и физическая активность могут снизить вероятность возникновения ФП в общей популяции больных [119, 120], как и

лечение обструктивного ночного апноэ [121, 122]. Пациенты на гемодиализе имеют 4-кратный риск развития нарушений дыхания во сне при сравнении с контрольной группой больных таких же возраста, пола, расы и индекса массы тела [123, 124]. Однако в проведенном исследовании среди пожилых пациентов в США расстройства дыхания во сне не было ассоциировано с ФП [125].

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Заболееваемость и этиология внезапной сердечной смерти при ХБП и тПН

При ХБП риск ВСС повышен [126–132]. ВСС является причиной смерти больных на диализе в 25–29 % случаев и в 30–35 % случаев среди пациентов, которым только начат диализ [133–139]. Последние данные говорят о том, что, несмотря на снижение смертности в связи с любой причиной у пациентов на диализе, частота ВСС остается той же, указывая на возросшую долю больных, умирающих в результате ВСС [140]. Риск смерти в результате любой причины намного выше на диализе (15–20 % в год), чем при сердечной недостаточности или после инфаркта миокарда (3–8 % в год) [140–143]. Риск ВСС в течение 12 мес выше у пациентов на ГД в сравнении с други-

Дополнительная таблица 6 / Supplemental Table 6

Факторы риска внезапной сердечной смерти у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Risk factors for sudden cardiac death in patients with end-stage kidney disease

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
Возраст	Факторы риска пациента
Пол	Сердечно-сосудистые
Раса	Ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда
Семейный анамнез	Дисфункция левого желудочка
Генетические факторы	Желудочковые аритмии
Продолжительность нахождения на заместительной почечной терапии ГД (?)	Гипертрофия левого желудочка
	Почечная недостаточность
	Плохой контроль уровней паратгормона/ кальция/ фосфора; дефицит витамина D
	Белково-энергетическая недостаточность
	Артериальная гипертензия в результате гиперволемии и/или гиперсимпатикотонии
	Дизрегуляция автономной нервной системы
	Воспаление
	Гипокалиемия или гиперкалиемия
	Ацидоз
	Гипо- или гиперкальциемия
	Другие
	Плохой контроль гликемии при сахарном диабете
	Явный дефицит основных компонентов питания
	Некоторые лекарственные препараты
	Высокий индекс массы тела
	Малоподвижный образ жизни
	Связанные с лечением
	Параметры диализа: высокий объем или скорость ультрафильтрации, перераспределение калия, кальция, бикарбоната и/или магния
	Некорректная оценка «сухого веса», приводящая к гипер- или гиповолемии

ми популяциями больных (рис. 4): 5–7 % – у больных на ГД, 4 % – при сердечной недостаточности, 1,5–2,7 % – у недиализных пациентов. Заболеваемость у не диализных больных сравнима с таковой у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [126, 132, 136, 140, 142–144]. Нефрологи должны быть осведомлены и обучены обсуждать риск и потенциальные терапевтические возможности с пациентами, включая участие в клинических исследованиях.

Имеет место существенный пробел в понимании электрических и гемодинамических механизмов, лежащих в основе ВСС (рис. 5). В ретроспективном исследовании 80 % гемодиализных пациентов, которые использовали носимый КВД, имели остановку сердца, зарегистрированную как желудочковая тахикардия (желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков) в сравнении с 20 % с брадиаритмией [145]. В недавнем исследовании при продолжительном мониторинге ЭКГ брадиаритмии и асистолии в большей степени являлись определяющими ВСС при тПН, чем тахикардия [146].

Определение внезапной смерти и ВСС при тПН нуждаются в пояснении. Необходимо акцентировать внимание на неожиданной природе смерти для того, чтобы избежать неверной классификации. В дополнительной табл. 5 предложены определения внезапной смерти, ВСС и купированной остановки сердца, характерных для ХБП.

Факторы риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ХБП и тПН

Механизмы ВСС при ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности объединяют длительно существующие патофизиологические механизмы, которые способствуют аритмогенному состоянию и являются триггерами, обуславливающими внезапную аритмию (рис. 6).

Роль ишемии миокарда, электролитов и перераспределения объема с гемодинамической нестабильностью, гипертрофии левого желудочка, его фиброза и дисфункции, а также автономной дисрегуляции и симпатической гиперактивности в механизмах ВСС требуют дальнейшего изучения.

Факторы риска ВСС у диализных пациентов известны (дополнительная табл. 6), и к ВСС обычно приводит их комбинация [136, 147]. Для уточнения специфических факторов необходимы дальнейшие исследования [7]. Поскольку достаточно трудно идентифицировать специфические факторы риска ВСС у пациентов не с тПН, возможно, что будет достаточно только сердечно-сосудистых факторов, ассоциированных со смертью, чтобы определить

необходимость жизнеспасующих мероприятий у больных с тПН [148]. В первую очередь следует обратить внимание на изучение модифицируемых факторов риска, на прекращение которых могли бы быть направлены лечебные воздействия (см. дополнительную табл. 6) [147].

Значение модифицируемых биомаркеров (определяемых лабораторно при измерении в крови, моче или слюне) было изучено при стратификации риска ХБП и тПН, но требует дальнейшего уточнения [149]. Тропонины и мозговой натрийуретический пептид могут иметь дополнительное значение и должны быть исследованы для уточнения их роли для адекватной оценки риска ВСС [150–153]. Крайне мало данных представлено в отношении прогностического значения внезапно детектированной аритмии у пациентов с ХБП, включая терминальную стадию. Диагностика эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, частых желудочковых экстрасистол, брадиаритмий и пауз может быть полезной в выявлении пациентов, имеющих риск ВСС [154]. Продолжающиеся исследования по продолжительному мониторингованию ЭКГ с помощью различных приборов (имплантируемый петлевой регистратор ЭКГ и наружные электроды для мониторингования ЭКГ, носимые в течение нескольких дней–недель) вскоре обеспечат данные в отношении частоты возникновения и прогностического значения таких аритмий. Потеря сознания – еще одно важное и нередкое событие у пациентов с ХБП, прогностическое значение которого не до конца понятно [155]. Транзиторная потеря сознания в связи с гиповодемией или гипотензией должно считаться синкопальным состоянием в отношении оценки прогноза и при лечении.

Роль дефибриллятора при первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти при тПН

Данные в отношении вторичной профилактики КВД показывают некоторые преимущества такой терапии, но требуют проведения дальнейших исследований с целью оценки отдаленного риска против пользы с учетом конкурирующих рисков смерти [7, 156, 157]. Первичная профилактика КВД показана пациентам с ФВ ЛЖ <35 %, хотя результаты подобного варианта лечения при застойной СН и выраженной ХБП не воодушевляют [158] в связи с высоким риском влияния конкурирующих заболеваний, развития осложнений и смерти. Среди пациентов на диализе около 10–15 % имеют фракцию выброса ЛЖ ≤ 35 % [159, 160], однако, нет данных о большинстве пациентов с ФВ >35 %. Польза КВД

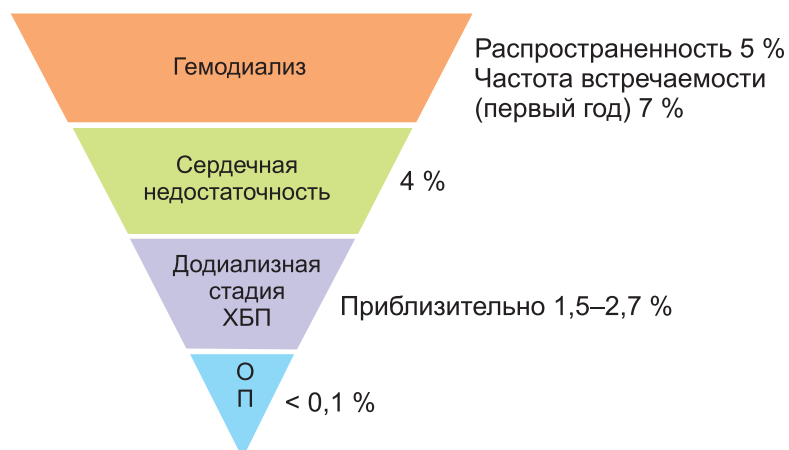


Рис. 4. Годовой уровень внезапной сердечной смерти. ХБП – хроническая болезнь почек; ОП – общая популяция.

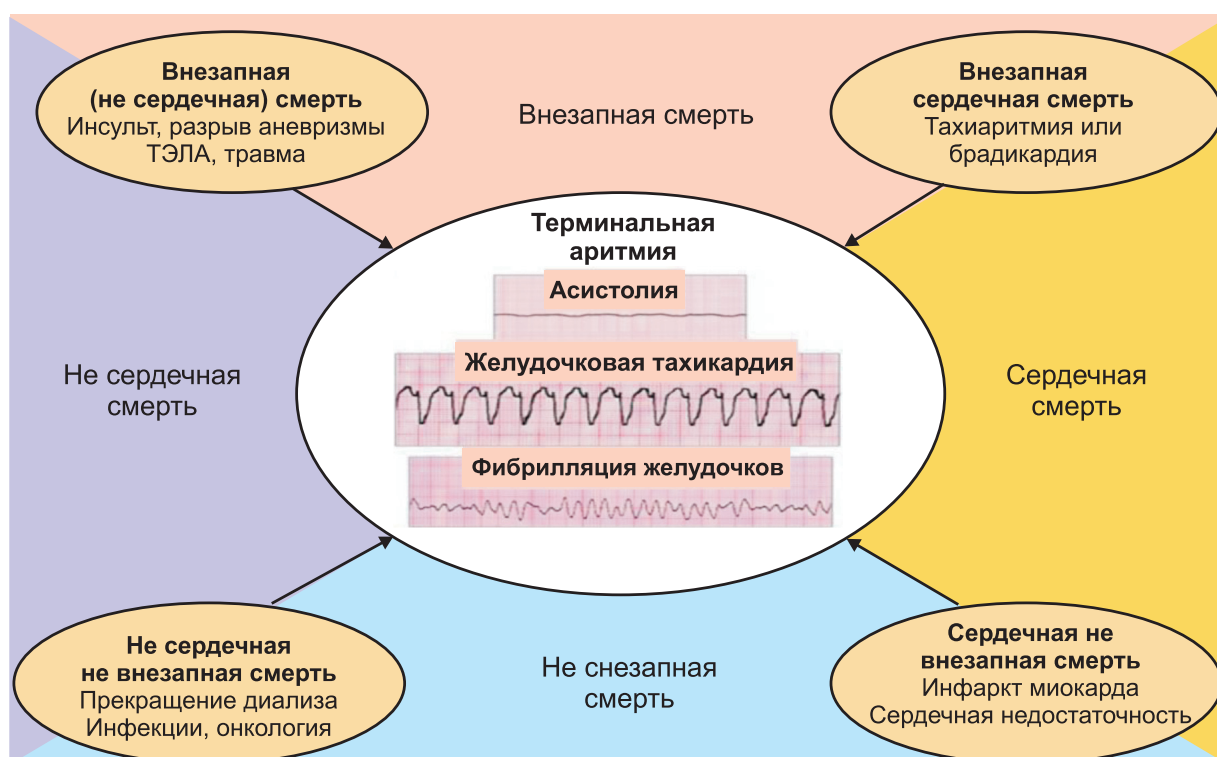


Рис. 5. Механизм смерти у пациентов с хронической болезнью почек.

снижается при уменьшении СКФ в аспекте конкурирующих рисков коморбидности и смертности и высокого риска осложнений [129, 161]. Необходимы исследования эффективности подкожного дефибриллятора без внутрисердечных металлических частей, поскольку такой подход может оказаться связан с меньшей частотой осложнений, например инфекций, и их меньшей выраженностью [162]. Носимый КВД может обеспечить защиту на короткий период высокого риска [145]. Также необходимы дальнейшие исследования в отношении ЭКС при брадиаритмиях (включая беспроводной водитель ритма) [146].

ОБМЕН КАЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И НА ДИАЛИЗЕ

Электролитные нарушения и риск сердечно-сосудистых событий или аритмий

Хотя нет точных доказательств причинной взаимосвязи, обычно все же гипер- или гипокалиемию ассоциируют с более высоким риском общей смертности, в том числе и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с тПН. У больных при додиализном уровне калия в крови выше или ниже 5 ммоль/л риск внезапной остановки сердца возрастает [147]. Среди пациентов на гемодиализе наибольшая частота смерти и госпитализации приходится на



Рис. 6. Потенциальные предрасполагающие факторы внезапной сердечной смерти. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ХБП-МКН – минеральные и костные нарушения при ХБП.

период сразу после двухдневного междиализного перерыва [163, 164]. Способствующими факторами могут быть накопление большого объема жидкости и последующей массивной ультрафильтрации и изменчивые концентрации калия в сыворотке [165]. Напротив, гипокалиемия – более частое событие у пациентов, получающих перитонеальный диализ, и ассоциирована с повышенным риском смерти в связи со всеми причинами сердечно-сосудистой смерти или инфекций в этой подгруппе больных [166].

Лечебные мероприятия, направленные на улучшение обмена калия

Лечение гиперкалиемии включает ограничение потребления калия с пищей, коррекцию ацидоза, повышение дистальной нагрузки натрием и петлевые диуретики, а в случае гипокалиемии – применение калийсберегающих диуретиков и препаратов калия [167]. Также возможна отмена или снижение дозы препаратов, которые участвуют в обмене калия, например, нестероидных противовоспалительных средств, сульфаметазол-триметоприма, ингибиторов кальциневрина и неселективных бета-блокаторов. Фармакологическое лечение гиперкалиемии включает применение катион-обменных смол (Кайексала – полистеренсульфонат натрия) [168], Кальциум Резониум [169], калийсвязывающий полимер патиномер [170] и «ловушку» калия ZS-9 – циклосиликат циркония натрия [167]. Помимо лечения

гиперкалиемии, эти препараты могут также позволять пациентам с ХБП принимать или продолжать рекомендованные в руководствах ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и этот аспект в настоящее время проходит исследование [167]. Кроме снижения уровня калия, патиномер способен снижать уровень альдостерона в сыворотке у пациентов с ХБП и гиперкалиемией, принимающих ингибиторы РААС [171]. Другими важными вопросами в отношении калийсвязывающих препаратов остаются аспекты их безопасности и эффективности у пациентов после трансплантации почки, при почечном канальцевом ацидозе IV типа или приеме ингибиторов кальциневрина. Данные трех клинических исследований указывают на то, что двойная блокада РААС повышает риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП [172–174]. Результаты мета-анализа говорят о том, что минералокортикоиды могут провоцировать гиперкалиемию у пациентов на диализе, но для большего понимания этих процессов и их клинической значимости необходимы более масштабные исследования [175]. У пациентов с СД тип 2 ингибиторы котранспортера 2 натрия и глюкозы (SGLT2) связаны с небольшими изменениями электролитов сыворотки и в меньшей степени гиперкалиемией в сравнении с плацебо, особенно при одновременном приеме антигипертензивных средств, участвующих в выведении калия [176].

Таблица 6 / Table 6

Аритмии и хроническая болезнь почек: текущие пробелы в понимании и рекомендации для будущих научных исследований

Arrhythmias and chronic kidney disease: current knowledge gaps and future research recommendations

- Должна ли ФП быть обязательной вторичной конечной точкой в предстоящих сердечно-сосудистых клинических исследованиях у пациентов с ХБП? Это позволит будущим клиническим исследованиям изучить влияние ФП на различные исходы (например когнитивную дисфункцию)
- Можем ли мы улучшить оценку риска у пациентов с ХБП/ХБП С5Д с помощью изучения отдельных факторов риска инсульта (например протеинурии) и кровотечения (например, протеинурия, дисфункция тромбоцитов, сосудистый доступ, антикоагулянты при диализе)?
- Основываясь на крупных обсервационных исследованиях, можем ли мы прояснить, какая комбинация факторов риска прогнозирует конкурирующие исходы и конечные точки: ВСС против не ВСС и сердечно-сосудистая смерть против не сердечно-сосудистой смерти при ХБП/ХБП С5Д?
- Есть ли модифицируемые факторы риска (например длительное применение омега-3 жирных кислот) или фармакологическая терапия ВСС, достойные исследования?
- Каковы частота и прогностическая значимость потери сознания у пациентов на диализе (традиционная или модифицированная процедура), а также транзиторной гипотензии, гиповолемии и брадикардии в ходе и вне диализа?
- Имеют ли значение биомаркеры (например, тропонины, натриуретический пептид) и маркеры автономной дисрегуляции и симпатической гиперактивности в предикции сердечной смерти и ВСС? Имеет ли случайно зарегистрированная аритмия прогностическое значение?
- Можем ли мы использовать современные визуализирующие методы у пациентов на диализе (например, МРТ сердца с картированием в T1 режиме или спекл-трекинг эхокардиографию в диализный и не диализный дни), длительное мониторирование ЭКГ и экстренные биомаркеры для уточнения предрасполагающих факторов ВСС?
- Поскольку пациенты с ХБП С5Д имеют постоянно короткое время нахождения в терапевтическом интервале МНО, несмотря на сравнительно более интенсивную частоту мониторингов, что может приводить к более высокому риску кровотечения, каковы доказательства в отношении роли времени нахождения в терапевтическом интервале при принятии решения о назначении ПОАК при субоптимальном значении этого показателя?
- Измерение функции почек с помощью рСКФ и КК не равнозначны, что может привести к важным расхождениям в дозировании ПОАК. Участники конференции и Европейское общество кардиологов настаивают на применении рСКФ в будущих исследованиях в связи с установленным преимуществом рСКФ и с целью стандартизации в клинической практике. Для принятия рСКФ в будущих исследованиях мы понимаем, что понадобится предварительное подтверждение от регулирующих органов того, что рСКФ является предпочтительным методом расчета функции почек
- Должно ли предприниматься неоднократное измерение функции почек для оценки того, ассоциированы ли антикоагулянты с изменениями функции почек?
- Влияет ли применение гепарина в ходе диализа на соотношение риск–польза при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов? Имеются ли данные об эффективности и безопасности применения эритропоэтина в сочетании с антикоагулянтами в отношении снижения частоты инсульта?
- Есть ли польза от выполнения окклюзии левого предсердия у пациентов с ХБП С5Д при наличии у пациента высокого риска кровотечения и эндоваскулярных инфекций?
- Какова роль ПОАК у пациентов с трансплантированной почкой? Являются ли какие-то препараты лучше других в отношении межлекарственных взаимодействий?
- Эффективен ли КВД при первичной и вторичной профилактике ВСС при терминальной ХБП? Если да, каково соотношение риск–польза? Есть ли польза беспроводного водителя ритма? Дополнительные исследования по изучению трансвенозного, подкожного и носимого дефибрилляторов необходимы у пациентов с ХБП и ФВ >35 %, поскольку это 90 % от всей популяции больных с терминальной ХБП
- Каковы отдаленные исходы при контроле ритма против контроля частоты при ХБП и на диализе? Чем мы должны руководствоваться при выборе стратегии контроля частоты или ритма в этой популяции больных? Каков оптимальный контроль частоты и какие предпочтительны лекарственные средства для этой цели? Какова польза трансвенозного против беспроводного ЭКС после аблации АВ-узла? При контроле ритма каково соотношение риск–польза аблации против антиаритмических препаратов?
- Каков идеальный способ аблации? Есть ли сравнительное исследование, которое предоставило бы информацию по безопасности, фармакокинетики и эффективности различных антиаритмических агентов (например амиодарона)? Требуется ли длительный прием ПОАК при успешном контроле ритма?
- Снижает ли персонализированный диализ (электролиты в диализате, тщательное мониторирование уровня калия или объема) риск ВСС? Влияют ли изменения уровня электролитов, ассоциированных с аритмогенным действием, на клинический исход у диализных пациентов?

Диализат и параметры диализа

У пациентов на гемодиализе как концентрация калия в диализате, так и расписание процедур диализа влияют на риск внезапной смерти (см. рис. 6). Другие потенциальные факторы – питание, приверженность лечению, коморбидность не были достаточно изучены. Также не до конца ясно, влияют ли и в какой степени центральное

венозное давление, гипervолемия и легочная гипертензия на возникновение аритмий. В трех исследованиях было показано, что низкая концентрация калия в диализате (менее 2 ммоль/л) ассоциирована с более высокой частотой внезапной смерти, особенно при преддиализном уровне калия менее 5 ммоль/л [147, 177, 178]. У пациентов с преддиализным уровнем калия в сыворотке

более 5 ммоль/л риск, связанный с низким уровнем этого иона в диализате, не был статистически значимым. В исследовании Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) частота смерти была одинакова у пациентов с концентрацией калия в диализате как 2 ммоль/л, так и с 3 ммоль/л [179]. Быстрая коррекция ацидемии, низкий уровень кальция в сыворотке и диализате и высокий уровень ультрафильтрации могут способствовать аритмогенному потенциалу низкого уровня калия в диализате [147, 180]. В исследовании 50 пациентов, получавших диализ три раза в неделю, риск ВСС и значимые аритмии были больше выражены в течение 72-часового перерыва, чем 48-часового. В этом исследовании не проводили специального анализа в отношении уровня калия [146]. Приведет ли уменьшение интервала между диализными сессиями к клинически значимому снижению частоты внезапной остановки сердца и изменениям уровня калия, пока неизвестно и требует дальнейших исследований. Концентрации в диализате бикарбоната, кальция, магния и глутаминовой кислоты также скорее всего имеют отношение к возникновению аритмий. Возможно, что персонализация параметров диализа для конкретного больного могла бы снизить риск ВСС, но это не изучено и представляется достаточно трудно для внедрения.

Контроль жидкости в ходе диализа

Частота ультрафильтрации больше чем 10 мл/ч/кг ассоциирована с большей вероятностью интрадиализной гипотензии и риском смерти [181]. Гемодинамический стресс в ходе диализа провоцирует оглушение миокарда, которое в течение времени может прогрессировать, вплоть до развития региональной местной систолической дисфункции в сочетании с развитием гибернации и фиброза миокарда [182]. В ретроспективном анализе было показано, что большая прибавка массы тела в междиализный период связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [183], таким образом, стратегии, направленные на снижение междиализной прибавки массы тела, требуют изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХБП имеют больший шанс развития ФП в сравнении с популяцией без ХБП, как и более высокий риск инсульта. С целью профилактики ОНМК у пациентов с КК 30–50 мл/мин применение ПОАК не уступает варфарину и более безопасно. У пациентов с ХБП С5Д и ФП недостаточно доказательной базы по эффективности и безопасности рутинного применения АВК с целью профилактики ОНМК.

Доказательная база, основанная на старых рандомизированных исследованиях, подтверждает, что фармакологический контроль синусового ритма и частоты сердечных сокращений равнозначны в их эффективности в отношении рисков сердечной недостаточности, инсульта и выживаемости. Однако катетерная абляция, являясь наилучшим методом в сравнении с антиаритмической терапией для купирования ФП, сравнима по безопасности при ХБП и без ХБП. Абляция при ФП может также играть роль при других коморбидных состояниях, например сердечной недостаточности. Несмотря на то, какая стратегия избрана – контроля ритма или частоты, антикоагулянты должны быть назначены с целью профилактики ОНМК при отсутствии противопоказаний.

Риск ВСС повышен у пациентов с ХБП, в том числе с терминальной стадией, и идентифицированы несколько связанных с ним факторов. Необходимы дальнейшие исследования для выявления риска ВСС у пациентов с не диализными стадиями ХБП. Для предотвращения ВСС при тПН первично показана имплантация КВД при ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на то, что данные по пользе этой процедуры у таких больных не воодушевляют. Данные в отношении вторичной профилактики с помощью КВД говорят о некоторой эффективности, но необходимы дальнейшие исследования с целью оценки отдаленного соотношения риск–польза. Имеющиеся данные указывают на то, что наличие КВД снижает темпы прогрессии ХБП.

У пациентов на гемодиализе как концентрация калия в диализате, так и расписание процедур диализа влияют на риск внезапной смерти. Приведет ли уменьшение интервала между диализными сессиями к клинически значимому снижению частоты внезапной остановки сердца и изменениям уровня калия, пока неизвестно и требует дальнейших исследований. Возможно, что персонализация параметров диализа для конкретного больного могла бы снизить риск ВСС, но это не изучено и было бы достаточно трудно для внедрения.

Последние рекомендации включают практические и научные аспекты ведения аритмий при ХБП [3–7, 85, 184]. Однако имеют место существенные пробелы в понимании некоторых вопросов, что требует проведения клинических исследований, и, если возможно, надежные данные наблюдений. Мы наметили некоторые рекомендации по научным исследованиям в надежде, что будущие исследования в этой области смогут получить достаточную доказательную базу (табл. 6). Мультидисциплинарный подход необходим для

понимания механизмов аритмии при ХБП, как и для разработки лечебных подходов и улучшения клинического результата. Нефрологи и кардиологи должны начать и продолжать сотрудничество в разработке и проведении клинических исследований, а также в лечении пациентов с ХБП и ФП.

****Дополнительные материалы** за исключением дополнительных табл. 5 и 6 представлены на сайте *European Heart Journal*.

Благодарности

Мы благодарим Jennifer King, PhD за помощь в подготовке рукописи.

Гранты

Спонсором конференции было KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), неограниченные образовательные гранты также были предоставлены AstraZeneca, Bayer HealthCare, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo, Fresenius Medical Care, Sanofi-Genzyme, Medtronic, Relypsa и Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Все участники конференции получили поддержку в отношении транспортных расходов для участия в конференции.

Конфликт интересов: М.Р.Т. – научная поддержка от компании AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cardiva Medical, Janssen, Medtronic и Veterans Health Administration; работа консультантом для Akebia, AliveCor, Boehringer Ingelheim, Cardiva Medical, iBeat, iRhythm, Medtronic, Precision Health Economics и St Jude Medical; получил гонорар лектора от Medscape/theheart.org; имеет интерес в AliveCor, iBeat, Zipline Medical; является редактором JAMA Cardiology. Р.Д.В. получил научную поддержку от the Dutch Kidney Foundation, the European Commission, Medtronic, The Netherlands Organisation for Health Research and Development и St. Jude Medical. Все деньги были выплачены институту. Д.Д.С. получил институтский научный грант от AstraZeneca, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma и Swedish Heart and Lung Foundation и гонорары лектора от Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. С.А.Н. является консультантом в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Fibrogen, Relypsa, Sanifit, ZS Pharma; получил научную поддержку от Amgen и Zoll; имеет поддержку компаний Boston Scientific, GE, Johnson & Johnson и Merck. С.Е.К. получил научную поддержку от WL Gore and Associates, Bayer и Bristol-Myers Squibb; является консультантом Abbvie, Boehringer Ingelheim and Johnson & Johnson. Р.С.Р. получил персональную оплату от Biotronic и Medtronic; нефинансовую поддержку от Kardic и научную от Pfizer. Р.Р.-Ф. является членом редколлегии и/или получил гонорар лектора от Akebia, AstraZeneca, Baxter, Fresenius Medical Care, Janssen, and Novartis. Также он получил научную поддержку от Baxter and Fresenius Medical Care. Н.Р. получил персональную оплату и нефинансовую поддержку от Bristol-Myers Squibb and Pfizer. В.З. получил научную поддержку от Boston Scientific и Zoll. Д.С.В. является консультантом to Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Janssen и Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma; получил гонорары лектора от Amgen

и Kyowa Kirin. W.C.W. является научным редактором для AMAG, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma и ZS Pharma; работает в исполнительном комитете клинических исследований в Akebia и комитете по утверждению конечных точек в Medtronic; является консультантом Relypsa и получил гонорары спикера от Fibrogen. С.В. является консультантом Boehringer-Ingelheim и Sanofi Genzyme и получил гонорары спикера от Fibrogen. Другие авторы объявляют об отсутствии конфликта интересов.

Примечание

Мнения, высказанные в данной публикации, могут не совпадать с таковыми у редакторов *European Heart Journal* или Европейского общества кардиологов.

Информация по участникам

Участниками конференции были Kerstin Amann, Debasis Banerjee, Nisha Bansal, Giuseppe Boriani, Jared Bunch, Christopher T Chan, David M Charytan, David Conen, Allon N Friedman, Simonetta Genovesi, Rachel M Holden, Andrew A House, Michel Jadoul, Alan G Jardine, David W Johnson, Min Jun, Laura Labriola, Patrick B Mark, Peter A McCullough, Thomas D Nolin, Tatjana S Potpara, Patrick H Pun, Antonio L P Ribeiro, Patrick Rossignol, Jenny I Shen, Manish M Sood, Yusuke Tsukamoto, Angela Yee-Moon Wang, Matthew R Weir, James B Wetmore, Jerzy K Wranicz и Hiro Yamasaki

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006;70:2021–2030. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001934>
2. Konstantinidis I, Nadkarni GN, 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: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6102>
3. 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: <https://doi.org/10.1093/europace/euv202>
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>
5. 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: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw313>
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
7. Priori SG, 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: <https://doi.org/10.1171/2174.23496>

8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129: 837–847. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>

9. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158–169. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60439-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60439-0)

10. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027>

11. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 173–181. Doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03170509>

12. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1551–1555. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.026>

13. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27: 3816–3822. Doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs416>

14. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012; 81:469–476. Doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.416>

15. Genovesi S, Pogliani D, Faini A et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:897–902. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.044>

16. Wizemann V, Tong L, Satayathum S et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77: 1098–1106. Doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.477>

17. Roy-Chaudhury P, Williamson DE, Tumlin JA, Charytan DM, Prakash K, Kher VK. Arrhythmic risk in patients with type II diabetes on hemodialysis: preliminary results from the Monitoring in Dialysis (MID) Clinical Study. Abstract THPO805. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:275A

18. Konigsbrugge O, Posch F, Antlanger M et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: cross-sectional results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI). *PLoS One* 2017;12:e0169400. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169400>

19. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>

20. Sandhu RK, Kurth T, Conen D et al. Relation of renal function to risk for incident atrial fibrillation in women. *Am J Cardiol* 2012; 109:538–542. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.006>

21. 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;158:629–636. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031>

22. Horio T, Iwashima Y, Kamide K et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens* 2010;28:1738–1744. Doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833a7dfe>

23. Shang W, Li L, Huang S et al. Chronic kidney disease and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2016;11:e0155581. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155581>

[org/10.1371/journal.pone.0155581](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155581)

24. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102. Doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102>

25. Deo R, Katz R, Kestenbaum B et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55–60. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.07.002>

26. Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 2015;87:1209–1215. Doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.393>

27. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012;126:2293–2301. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099606>

28. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:349–357. Doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050459>

29. Providência R, Marijon E, Boveda S et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:646–653. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.048>

30. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224–232. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128>

31. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>

32. 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;119:1363–1369. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082>

33. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol* 2012;22:112–118. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.011>

34. Conen D, Chae CU, Glynn RJ et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080–2087. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.659>

35. Shih CJ, Ou SM, Chao PW 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: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294>

36. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD et al. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant* 2013;13:1566–1575. Doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12197>

37. Findlay MD, Thomson PC, MacIsaac R et al. Risk factors and outcome of stroke in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2016; 30: 918–924. Doi: [10.1111/ctr.12765](https://doi.org/10.1111/ctr.12765)

38. Bansal N, Xie D, Tao K et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1189–1196. Doi: [10.2215/CJN.10921015](https://doi.org/10.2215/CJN.10921015)

39. Bansal N, Fan D, Hsu CY et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013; 127: 569–574. Doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992)

40. O'Neal WT, Tanner RM, Efrid JT et al. Atrial fibrillation and incident end-stage renal disease: the REasons for Geographic And

- Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Int J Cardiol* 2015; 185: 219–223. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.104
41. Bansal N, Fan D, Hsu CY et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001303. Doi: 10.1161/JAHA.114.001303
 42. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e002097. Doi: 10.1161/JAHA.112.002097
 43. Chan PH, Huang D, Yip PS et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace* 2016; 18: 665–671. Doi: 10.1093/europace/euv289
 44. Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1752–1759. Doi: 10.1016/j.hrthm.2014.06.021
 45. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015; 36: 297–306. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu139
 46. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2013; 109: 956–960. Doi: 10.1160/TH13-01-005
 47. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000250. Doi: 10.1161/JAHA.113.000250
 48. Kerr KF, Wang Z, Janes H et al. Net reclassification indices for evaluating risk prediction instruments: a critical review. *Epidemiology* 2014; 25: 114–121. Doi: 10.1097/EDE.0000000000000018
 49. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 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: 2246–2276. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.018
 50. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2471–2482. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.051
 51. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 1S–70S, e1S–e801S. Doi: 10.1378/chest.1412S3
 52. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 2016; 47: 895–900. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
 53. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561
 54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. Doi: 10.1056/NEJMoa1009638
 55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. Doi: 10.1056/NEJMoa1107039
 56. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104. Doi: 10.1056/NEJMoa1310907
 57. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2599–2604. Doi: 10.2215/CJN.02400311
 58. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961–970. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
 59. 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: 2387–2394. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr342
 60. 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: 2821–2830. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs274
 61. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 429–435. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007
 62. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016; 134: 24–36. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
 63. Qamar A, Bhatt DL. Anticoagulation therapy: balancing the risks of stroke and bleeding in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 200–202. Doi: 10.1038/nrneph.2015.14
 64. Lau YC, Proietti M, Guiducci E et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1452–1464. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.057
 65. Tan J, Liu S, Segal JB et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016; 17: 157. Doi: 10.1186/s12882-016-0368-6
 66. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese endstage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1580–1584. Doi: 10.1093/ndt/gfr658
 67. Carrero JJ, Evans M, Szummer K et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014; 311: 919–928. Doi: 10.1001/jama.2014.1334
 68. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004925. Doi: 10.1161/JAHA.116.004925
 69. Yang F, Hellyer JA, Than C et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2017; 103: 818–826. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-309266
 70. Winkelmayer WC, Turakhia MP. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease: sins of omission or commission? *Jama* 2014; 311: 913–915. Doi: 10.1001/jamasurg.2014.926
 71. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80: 181–189. Doi: 10.1038/ki.2011.44
 72. Holden RM, Booth SL. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of vitamin K. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 522–523. Doi: 10.1038/ncpneph0601
 73. Kooiman J, van der Hulle T, Maas H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran 75 mg b.i.d. in patients with severe chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2442–2444. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.516
 74. Dias C, Moore KT, Murphy J et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016; 43: 229–236. Doi: 10.1159/000445328
 75. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleur E et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 91–98. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022
 76. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 628–636. Doi: 10.1002/jcph.628
 77. Mavranakas TA, Samer CF, Nessim SJ et al. Apixaban

- pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2241–2248. Doi: 10.1681/ASN.2016090980
78. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 1122–1137. Doi: 10.1038/ki.2011.322
79. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015; 68: 497–504. Doi: 10.1016/j.rec.2014.06.026
80. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3 (Suppl): 1–150.
81. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972–979. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
82. Winkelmayer WC, Herzog CA, Montez-Rath ME et al. Use of novel oral anticoagulants in patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2015; 19: 150–153. Doi: 10.1111/hdi.12251.
83. Shroff GR. Renal function in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulants: the canaries in the coal mine. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 375–376. Doi: 10.1001/jamacardio.2016.1258.
84. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779–2790. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
85. 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.
86. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ 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
87. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ 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
88. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1228–1233. Doi: -
89. Glund S, Stangier J, van Ryn J et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 41–54. Doi: 10.1007/s40262-016-0417-0
90. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817. Doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
91. Gibson CM, 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.
92. Reddy VY, Doshi SK, Kar S et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVALE and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2964–2975. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
93. Kefer J, Tzikas A, Freixa X et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016; 207: 335–340. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.003.
94. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833. Doi: 10.1056/NEJMoa021328
95. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A et al. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005; 26: 2000–2006. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi306
96. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 122–133. Doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03513.x.
97. Wyse DG. Rate control vs rhythm control strategies in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 125–138. Doi: 10.1016/j.pcad.2005.06.008
98. Verde E, Perez de Prado A, Lopez-Gomez JM et al. Asymptomatic intradialytic supraventricular arrhythmias and adverse outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2210–2217. Doi: 10.2215/CJN.04310416
99. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363–1373. Doi: 10.1056/NEJMoa1001337
100. Williams ES, Thompson VP, Chiswell KE et al. Rate versus rhythm control and outcomes in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: data from the GUSTO-III Trial. *Cardiol J* 2013; 20: 439–446. Doi: 10.5603/CJ.2013.0104.
101. Potpara TS, Jokic 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: 2070–2083. Doi: -
102. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL 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
103. Hoffmann KJ, Regardh CG, 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. Doi: 10.2165/00003088-198005020-00005
104. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00598> (13 February 2018).
105. Daheb K, Lipman ML, Hildgen P, Roy JJ. Artificial neural network modeling for drug dialyzability prediction. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16: 665–675. Doi: -
106. Frishman WSD. Cardiovascular Pharmacotherapies. Minneapolis, MN: Cardiotext Publisher; 2011
107. Dasgupta A, Montalvo J, Medendorp S et al. Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 656–663. Doi: 10.1053/ajkd.2007.02.272
108. Reinecke H, Nabauer M, Gerth A et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 87: 200–209. Doi: 10.1038/ki.2014.195.
109. 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
110. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01182> (13 February 2018).
111. Ullal AJ, Than CT, Fan J et al. Amiodarone and risk of death in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF study. *Am Heart J* 2015; 170: 1033–1041. Doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.023
112. Ullal AJ, Kaiser DW, Fan J et al. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28: 39–48. Doi: 10.1111/jce.13118
113. Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Cardiol J* 2014; 21: 89–95. Doi: 10.5603/CJ.2013.0116
114. Yanagisawa S, Inden Y, Kato H et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol* 2017; 69: 3–10. Doi: 10.1016/j.jicc.2016.07.008
115. Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, et al. Renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 124: 2380–2387. Doi: 10.1161/CIRCULATION-

AHA.111.047266

116. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417–427. Doi: 10.1056/NEJMoa1707855

117. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF)—study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:987–994. Doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02428.x

118. Kwon CH, Kim J, Kim MS, et al. Impact of impaired renal function on the incidence of atrial fibrillation following radiofrequency ablation of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. *Korean Circ J* 2015;45:473–478. Doi:10.4070/kcj.2015.45.6.473

119. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–2060. Doi: 10.1001/jama.2013.280521

120. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1177–1182. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.060

121. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–367. Doi: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E

122. Li L, Wang ZW, 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/eurpace/euu066

123. Meyring-Wosten A, Zhang H, Ye X et al. Intradialytic hypoxemia and clinical outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:616–625 Doi: 10.2215/CJN.08510815

124. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3503–3509. Doi: 10.1681/ASN.2006060659

125. Tuohy CV, Montez-Rath ME, Turakhia M, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular risk in older patients initiating dialysis in the United States: a retrospective observational study using medicare data. *BMC Nephrol* 2016;17:16. Doi: 10.1186/s12882-016-0229-3

126. Charytan DM, Lewis EF, Desai AS, et al. Cause of death in patients with diabetic CKD enrolled in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2015;66:429–440. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.324

128. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:159–164 Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.875369

129. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485–490. Doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.025

130. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76:652–658 Doi: 10.1038/ki.2009.219

131. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766–2772. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642892

132. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;180:46–53. Doi: 10.1016/j.ahj.2016.07.004

133. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:2268–2273. Doi: 10.1038/sj.ki.5000446

134. Chan KE, Maddux FW, Tolkoff-Rubin N, et al. Early

outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2642–2649. Doi: 10.2215/CJN.03680411

135. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, 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

136. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008;21:300–307. Doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00455.x

137. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int* 2014;85:158–165 Doi: 10.1038/ki.2013.252

138. Weinhandl E, Constantini E, Everson S, et al. Peer kidney care initiative 2014 report: dialysis care and outcomes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015;65:A6. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.021

139. U.S. Renal Data System, 2017 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.036>

140. Wetmore JB, Gilbertson DT, Liu J, Collins AJ. Improving outcomes in patients receiving dialysis: the peer kidney care initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11: 1297–1304. Doi: 10.2215/CJN.12981215

141. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:213–228 Doi: 10.1016/j.pcad.2008.06.003

142. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990–1997. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv186

143. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352: 2581–2588. Doi: 10.1056/NEJMoa043938

144. Pun PH, Herzog CA, Middleton JP. Improving ascertainment of sudden cardiac death in patients with end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 116–122. Doi: 10.2215/CJN.02820311

145. Wan C, Herzog CA, Zareba W, Szymkiewicz SJ. Sudden cardiac arrest in hemodialysis patients with wearable cardioverter defibrillator. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:247–257. Doi: 10.1111/anec.12119

146. Wong MC, Kalman JM, 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

147. Pun PH, Leichner RW, Honeycutt EF, et al. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011;79:218–227. Doi: 10.1038/ki.2010.315

148. Shastri S, Tangri N, Tighiouart H, et al. Predictors of sudden cardiac death: a competing risk approach in the hemodialysis study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:123–130 Doi: 10.2215/CJN.06320611

149. Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, Denski et al. Inverse relationship between long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden cardiac death in patients starting hemodialysis. *Kidney Int* 2013;83:1130–1135 Doi: 10.1038/ki.2013.4

150. Kruzan RM, Herzog CA, Wu A et al. Association of NT-proBNP and cTnI with outpatient sudden cardiac death in hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) study. *BMC Nephrol* 2016; 17:18. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0230-x>

151. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA et al. Prognostic value of serial changes in high sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2016; 62: 631–638. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.251835>

152. Wang AY, Lam CW, Chan IH et al. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analy-

- sis. *Hypertension* 2010; 56: 210–216. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.151167>
153. Winkler K, Wanner C, Drechsler C et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Change in N-terminal-pro-B-type natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J* 2008;29: 2092–2099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn278>
154. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1993–2004. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.063>
155. Roberts R, Jeffrey C, Carlisle G, Brierley E. Prospective investigation of the incidence of falls, dizziness and syncope in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2007;39:275–279. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9088-3>
156. Charytan DM, Patrick AR, Liu J et al. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2011;58:409–417. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.026>
157. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED et al. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 2005;68:818–825. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00462.x>
158. Nakhoul GN, Schold JD, 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. <https://doi.org/10.2215/CJN.11121114>
159. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59: 1559–1566. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041559.x>
160. Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008;1:199–205. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn074>
161. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64:32–39. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.009>
162. El-Chami MF, Levy M, Kelli HM et al. Outcome of subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2015;26: 900–904. <https://doi.org/10.1111/jce.12705>
163. Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M et al. The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015;88:569–575. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.141>
164. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreich N et al. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis* 2017;70:21–29. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.024>
165. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Implications of the long interdialytic gap: a problem of excess accumulation vs. excess removal? *Kidney Int* 2015;88:442–444. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.193>
166. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, Pecoits-Filho R, de Moraes TP, Aguilera AI. all centers that contributed to BILs. Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a Propensity-Matched Score Study. *PLoS One* 2015;10:e0127453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127453>
167. Pitt B, Rossignol P. Potassium lowering agents: recommendations for physician and patient education, treatment reappraisal, and serial monitoring of potassium in patients with chronic hyperkalemia. *Pharmacol Res* 2017;118:2–4. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.032>
168. Lepage L, Dufour AC, Doiron et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2136–2142. <https://doi.org/10.2215/CJN.03640415>
169. Berlyne GM, Janabi K, Shaw AB, Hocken AG. Treatment of hyperkalemia with a calcium-resin. *Lancet* 1966;1:169–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)92460-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)92460-3)
170. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372: 211–221 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410853>
171. Weir MR, Bakris GL, Gross C et al. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney Int* 2016;90:696–704. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.019>
172. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358: 1547–1559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
173. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>
174. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
175. Quach K, Ltvyn L, Baigent C et al. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:591–598. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.011>
176. Weir MR, Kline I, Xie J et al. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014;30:1759–1768. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.919907>
177. Karnik JA, Young BS, Lew NL et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60: 350–357. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00806.x>
178. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:765–774. <https://doi.org/10.2215/CJN.08850811>
179. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM et al. Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017;69:266–277. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.09.015>
180. Heguilen RM, Sciarano C, Bellusci AD et al. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:591–597. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh661>
181. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222–1228. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000186>
182. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1925–1931. <https://doi.org/10.2215/CJN.04470709>
183. Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D et al. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2015;16:113. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0110-9>
184. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:e1. <https://doi.org/10.1093/europace/eux275>

Перевод с английского М.С. Храбровой.

Поступила в редакцию: 21.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 21.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019