



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

I. Mykhaloiko¹, I. Dudar²

doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.10

Do we need new scales for assessing the risk of thromboembolic events and bleeding for patients with chronic kidney disease?

¹SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

²SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Citation:

Mykhaloiko I., Dudar I. Do we need new scales for assessing the risk of thromboembolic events and bleeding for patients with chronic kidney disease? Ukr J Nephrol Dial. 2020;4(68):67-73. doi: 10.31450/ukrjnd.4(68).2020.10

Abstract. *Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem. Patients with CKD have an increased risk of thromboembolic complications and bleeding.*

It remains difficult to determine the benefits and risks of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with CKD, so an individualized risk assessment of each patient should be mandatory.

To date, there are no specialized scales for assessing the risk of thromboembolic events and bleeding, which are focused on patients with CKD and take into account all the features of the course of CKD and the specific factors of their occurrence.

In this work, we decided to conduct a detailed assessment of the accuracy of the currently accepted risk scales for thromboembolic events and bleeding in patients with CKD.

Keywords. *Chronic kidney disease, risk scale, thromboembolic events, bleeding.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Mykhaloiko I., Dudar I., 2020.

Correspondence should be addressed to Iryna Mykhaloiko: iralisn@gmail.com

Article history:

Received May 26, 2020

Received in revised form

September 9, 2020

Accepted September 11, 2020



© Михалойко І. С., Дудар І. О., 2020.

УДК: 616.61-036.12-082

І.С. Михалойко¹, І.О. Дудар²

Чи потрібні нові шкали оцінки ризику тромбоемболічних подій та кровотеч для хворих на хронічну хворобу нирок?

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

²ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотеч.

Залишається складним визначення переваг та ризиків антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ХХН, тому обов'язковою повинна бути індивідуалізована оцінка ризиків у кожного хворого.

На сьогодні не існує спеціалізованих шкал для оцінки ризику тромбоемболічних подій та кровотеч, орієнтованих на пацієнтів з ХХН, які б враховували всі особливості перебігу ХХН і специфічні фактори їх виникнення.

В даній роботі, ми вирішили провести детальну оцінку точності прийнятих на сьогодні шкал ризику тромбоемболічних подій та кровотеч у пацієнтів із ХХН.

Ключові слова. Хронічна хвороба нирок, шкала ризику, тромбоемболічні події, кровотечі.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН має невідпинно прогресуючий перебіг, значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема [1, 2].

Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотечі. Протромботичний стан при ХХН, особливо при клубочкових захворюваннях асоціюється з: ураженням судинного ендотелію, збільшенням деяких факторів згортання та антифібринолітичних факторів, зниженням антикоагуляційних білків, дисліпідемією, нефротичним синдромом і гіпоальбумінемією, змінами клітинних мембран, в першу чергу - тромбоцитів, анемією з високою кількістю тромбоцитів тощо. Ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується в 2,5 рази при ХХН II-III ст., в той час як при ХХН IIIб-IV ст. – у 5,5 разів [3].

Тим не менш, у тих самих пацієнтів ризик кровотечі значно підвищений через: дисфункцію тромбоцитів, порушення взаємодії тромбоцитів із судинами, прийом певних ліків (антиагреганти, антикоагулянти), порушення судинної стінки, супутні захворювання та стани (тобто, анемія, мієломна хвороба, цукровий діабет, амілоїдоз з ураженням нирок тощо) та діалізне лікування [4].

Залишається багато відкритих питань щодо антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у по-

пуляціях хворих на ХХН, які можуть допомогти створити основу для майбутніх досліджень. Залишається складним визначення переваг та ризиків антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ХХН, тому обов'язковою повинна бути індивідуалізована оцінка ризиків у кожного хворого [5].

Сучасні шкали оцінки ризику тромбоемболічних подій і кровотеч переважно адаптовані для хворих з фібриляцією передсердь (ФП), і хоча ФП є досить поширеною серед хворих на ХХН і підвищує ризик тромбоемболічних подій у даних хворих, ХХН є незалежним фактором ризику тромбоемболічних подій, що потребує детального аналізу [6].

На сьогодні не існує спеціалізованих шкал для оцінки ризику тромбоемболічних подій та кровотеч, орієнтованих на пацієнтів з ХХН, які б враховували всі особливості перебігу ХХН і специфічні фактори їх виникнення. В даній роботі ми вирішили провести аналіз кожного фактору, що входить до існуючих шкал оцінок ризику, а також детальну оцінку точності прийнятих на сьогодні шкал щодо ризику кровотечі та тромбоемболічних подій у пацієнтів із ХХН.

Основні фактори, які враховують сучасні шкали ризику тромбоемболічних подій. На основі чинних вказівок для оцінки тромбоемболічного ризику ФП рекомендовані шкали CHADS₂, CHADS₂VASc₂, R₂CHADS₂ та ATRIA [7] (табл. 1).

Михалойко Ірина Степанівна

iralisn@gmail.com

Таблиця 1

Фактори ризику тромбоемболічних подій, які враховують сучасні шкали їх ризику

CHA2DS2VASc	CHADS2	R2CHADS2	ATRIA
Хронічна серцева недостатність; Фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$	Хронічна серцева недостатність	Хронічна серцева недостатність; Фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$	Хронічна серцева недостатність
Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.
Вік ≥ 75 років Вік 65- 74 років	Вік ≥ 75 років	Вік ≥ 75 років	Вік ≥ 85 років Вік 65- 74 років Вік < 65 років
Цукровий діабет	Цукровий діабет	Цукровий діабет	Цукровий діабет
В анамнезі інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоемболія	В анамнезі інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоемболія	В анамнезі інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоемболія	В анамнезі інсульт
В анамнезі інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій, аневризми аорти			
Жіноча стать			Жіноча стать
		Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 60 мл/хв./1,73 м ²)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 45 мл/хв./1,73 м ²)
			Протеїнурія (≥ 30 мг/дл)

Шкала ризику CHADS2 намагається надати клініцистам простий інструмент для стратифікації ризику тромбоемболічних подій. Вона присвоює один бал кожній змінній, що враховується: хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія (АГ) (визначається як артеріальний тиск $>140/90$ мм.рт.ст.), вік ≥ 75 років, цукровий діабет (ЦД), перенесені інсульт, транзиторна ішемічна атака або тромбоемболія. Індекс ризику CHADS2 був підтверджений у декількох групах, зафіксованих у клінічних дослідженнях, де він показав досить різні показники дискримінації (від 0,56 до 0,81) [8]. Однак у пацієнтів з низьким рівнем ризику згідно з оцінкою CHADS2 продовжувала траплятися щорічно значна кількість тромбоемболічних подій [9].

Шкала ризику CHADS2VASc2 є розширенням CHADS2, до оригіналу додано більш детальні та нові змінні, такі як вік від 65 до 74 років, стать та в анамнезі серцево-судинні захворювання, а саме інфаркт міокарда, захворювання периферичних артерій або наявність аневризми аорти. Шкала CHADS2VASc2 виявилася більш точною ніж CHADS2 для виявлення пацієнтів з низьким ризиком тромбоемболічних подій [8].

Шкала R2CHADS2 була розрахована, використовуючи дані клінічного випробування ROCKET AF шляхом додавання двох балів за порушення

функції нирок, визначених як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м², до традиційної оцінки CHADS2. Вона була підтверджена у кількох групах, знову демонструючи різну клінічну силу дискримінації [10]. Оцінка R2CHADS2 має два обмеження: вона отримана за допомогою даних із вибраної клінічної дослідницької групи, до якої входили лише суб'єкти з високим ризиком (бал CHADS2 ≥ 2); суб'єкти з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² були виключені [9].

У шкалі ATRIA показник тромбоемболічного ризику був розрахований, додаючи один бал для кожного з наступних факторів ризику: жіноча стать, ЦД, ХСН, АГ, протеїнурія (≥ 30 мг/дл), ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м². Причому додаткові бали присвоюються (від 0 до 9) відповідно до віку та свідчень про попередню тромбоемболічну подію. Статистичний показник ATRIA виявився в середньому кращим, ніж CHADS2VASc2 при прогнозуванні тромбоемболічних подій [11].

Лише показники ризику ATRIA та R2CHADS2 враховують функцію нирок. ATRIA збільшує профіль ризику для значень ШКФ нижче 45 мл/хв/1,73 м², без подальшої диференціації на стадії ХХН і без урахування різних способів нирково-замісної терапії. У R2CHADS2 ШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м² оцінюється у два додаткові бали до оцін-

ки ризику. Було виявлено, що шкала R2CHADS2 є більш точною, ніж CHADS2 та CHA2DS2-VaSc у стратифікаційному ризику тромбоемболії у пацієнтів з ФП [6].

У дослідженні, яке включало 338 пацієнтів з низьким ризиком тромбоемболічних подій на основі шкали CHA2DS2-VASc, спостерігали 0,2 % тромбоемболічних подій протягом року у пацієнтів з нормальною функцією нирок, тоді як у пацієнтів

з порушенням функції нирок відсоток зріс до 2,9 (P<0,001) [12].

Основні фактори, які враховують сучасні шкали ризику кровотеч. Основними шкалами оцінки ризику кровотечі, рекомендованими міжнародними рекомендаціями, є HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ATRIA та ORBIT [7] (табл. 2).

Таблиця 2

Фактори ризику кровотеч, які враховують сучасні шкали їх ризику

HAS-BLED	ATRIA	ORBIT	HEMORR2HAGES
Гіпертонія (неконтрольована, систолічний артер. тиск >160 мм.рт.ст.)	Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм.рт.ст.		Гіпертонія (неконтрольована, систолічний артер. тиск >160 мм.рт.ст.)
Порушення функції нирок (діаліз, трансплантація нирки або креатинін >2,26 мг/дл)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 30 мл/хв./1,73 м ²)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 60 мл/хв./1,73 м ²)	Ниркова недостатність (ШКФ ≤ 30 мл/хв./1,73 м ²)
Цироз печінки або підвищення білірубіну у 2 рази вище норми і підвищення трансаміназ у 3 рази вище норми			Цироз печінки, і підвищення трансаміназ у 2 і більше рази вище норми або альбумін < 3,6 г/дл
В анамнезі інсульт			В анамнезі інсульт
Кровотечі в анамнезі	Кровотечі в анамнезі	Кровотечі в анамнезі	Кровотечі в анамнезі
Міжнародне нормалізоване відношення, час терапевтичного діапазону < 60%			
Вік > 65 років	Вік > 75 років	Вік > 75 років	Вік > 75 років
Прийом аспірину, клопідогрелю, нестероїдних протизапальних засобів		Лікування антиагрегантами	Зменшення кількості або порушення функції тромбоцитів (використання аспірину, нестероїдних протизапальних засобів)
Вживання алкоголю ≥ 8 разів на тиждень			Зловживання етанолом
	Анемія (Гемоглобін <13 г/дл у чоловіків, і <12 г/дл у жінок)	Анемія (Гемоглобін <13 г/дл у чоловіків, і <12 г/дл у жінок), гематокрит < 40 % у чоловіків і < 36 % у жінок	Анемія (гематокрит <30%, або гемоглобін <10 г/дл)
			Злоякісні захворювання

Шкала ризику кровотеч HAS-BLED була отримана з когорти, яка охопила 3978 пацієнтів з ФП [13]. Оцінка включає наступні фактори ризику: АГ, порушення функції нирок (креатинін у сироватці крові $\geq 2,26$ мг/дл, діаліз або трансплантація ни-

рок), порушення функції печінки, інсульт в анамнезі, крововилив в анамнезі, лабільне міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), вік >65 років, вживання ліків, що підвищують схильність до кровотечі, вживання алкоголю [8].

Оцінка ризику HEMORR2HAGES включає такі фактори ризику: печінкові або ниркові захворювання (ШКФ \leq 30 мл/хв./1,73 м²), зловживання алкоголем, злоякісні захворювання, вік \geq 75 років, зменшення кількості тромбоцитів або порушення їх функції, кровотечі в анамнезі, неконтрольовану гіпертонію, анемію. Оцінка ризику затверджена в Національному реєстрі Німеччини когорти з ФП (n = 3932) [7].

Оцінка ризику ATRIA була отримана з когорти, яка охопила 9186 пацієнтів із ФП, які отримували варфарин [14]. У показник ризику були включені такі змінні: анемія, ШКФ \leq 30 мл/хв /1,73 м² або діаліз, вік \geq 75 років, будь-які попередні крововиливи та гіпертонічна хвороба [15].

Оцінка ризику ORBIT була отримана із когорти з 7411 пацієнтів із ФП і була перевірена в дослідженні ROCKET AF. Це п'ятифакторний показник ризику, який включає старший вік (\geq 75 років), знижений гемоглобін і/або гематокрит, кровотеча в анамнезі, ШКФ \leq 60 мл/хв./1,73 м² та лікування антиагрегантами [16].

Всі шкали ризику кровотечі враховують функцію нирок, відображаючи, таким чином, добре відому тенденцію до геморагічних ускладнень пацієнтів із захворюваннями нирок [6].

У шкалі HAS-BLED один бал надається хворим з порушенням функції нирок (діаліз, трансплантація нирки або креатинін $>$ 2.26 мг/дл). Шкала ATRIA надає три бали при зниженні ШКФ \leq 30 мл/хв/1,73 м². Цей же підхід застосовується і в калькуляторі ризику HEMORR2HAGES, тоді як оцінка ORBIT призначає лише один бал за значення ШКФ \leq 60 мл / хв / 1,73 м² [17].

Підвищений геморагічний ризик вважається пов'язаним з дисфункцією тромбоцитів, наявністю уремичних токсинів, зниженням вироблення ендogenous еритропоетину та ін. Більше того, пацієнти з ХХН часто приймають антиагреганти та антикоагулянти, тоді як пацієнтам, які перебувають на екстракорпоральному лікуванні, призначають гепарин під час сеансів гемодіалізу [18].

Точність та надійність шкал ризику тромбоемболічних подій та кровотеч у хворих на ХХН.

Систематичному застосуванню шкал, як для визначення ризику тромбоемболічних подій, так і для визначення ризику кровотеч, у хворих на ХХН заважає ряд причин. Зокрема, кілька систем оцінки ризику було розроблено без урахування будь-яких показників функції нирок. Крім того, деякі фактори ризику, такі як анемія або артеріальна гіпертензія, визначаються відповідно до значень граничних показників, затверджених у загальній популяції, і не завжди можуть застосовуватись до популяції ХХН в цілому.

Хоча ниркова функція наразі враховується усіма доступними шкалами ризику кровотечі, всі вони приймають не однакові порогові значення ШКФ, а також не розрізняють суб'єктів, які отримують

нирковозамісну терапію. Тому можливо, що орієнтація на стадії ХХН, може краще стратифікувати як тромбоемболічний, так і геморагічний ризик у суб'єктів з нирковою дисфункцією. Однак майбутні дослідження повинні перевірити цю гіпотезу.

Хоча підвищене виділення білка з сечею пов'язано з підвищеним ризиком тромбоемболічних подій [19], тільки шкала ATRIA включає протеїнурію (\geq 30 мг / дл) як фактор ризику [11].

Альбумінурія – маркер системної ендотеліальної дисфункції, що викликає порушення синтезу оксиду азоту, і може сприяти розвитку кардіо-васкулярних захворювань. Крім того, систематична втрата альбуміну сприяє зберіганню атерогенного ліпопротеїну в артеріальній стінці, що призводить до прогресуючого атеросклерозу [20]. Дійсно, у пацієнтів з протеїнурією спостерігається підвищений ризик кардіо-васкулярних захворювань незалежно від традиційних факторів ризику таких як старший вік, АГ, ЦД, підвищений індекс маси тіла та дисліпідемія [21].

Останні дані свідчать про те, що протеїнурія та альбумінурія є сильнішими предикторами тромбоемболічних подій, ніж знижена ШКФ, як це зафіксовано у пацієнтів з ХХН, які були включені до дослідження CRIC [22]. На відміну від шкали ризику тромбоемболічних подій ATRIA, жодна з шкал оцінки ризику кровотечі не враховує наявність протеїнурії. Жодним чином не враховуються дані, що протеїнурія є фактором ризику кровотечі у пацієнтів із зниженою ШКФ \leq 30 мл/хв/1,73 м² [23]. Можливо, що додавання інформації про протеїнурію може призвести до кращої стратифікації ризику як для тромбоемболічних, так і геморагічних подій у суб'єктів з ХХН.

Рівень гемоглобіну $<$ 13 г/дл у чоловіків та $<$ 12 г/дл у жінок або гематокрит \leq 40 % у чоловіків та \leq 36 % у жінок вважається фактором ризику виникнення кровотеч як у шкалі оцінки ризику ATRIA, так і в ORBIT [14, 16]. Навпаки, HAS-BLED не враховує значення гемоглобіну [13]. Більше того, підвищений рівень гемоглобіну не враховується жодною системою оцінок для стратифікації тромбоемболічного ризику [18].

Анемія є широко поширеним ускладненням ХХН, пов'язаним з підвищеним ризиком кардіо-васкулярних захворювань [24], і пояснюється багатьма факторами, такими як хронічне запалення, дефіцит заліза та/або зменшення вироблення еритропоетину [25].

Однак, у клінічній практиці критерії ВООЗ щодо визначення анемії не завжди застосовуються до хворих на ХХН. Рекомендації KDIGO (2012) рекомендують починати терапію препаратами еритропоетину при падінні концентрації гемоглобіну \leq 10 г/дл або між 9 та 10 г/дл у пацієнтів із ХХН з метою досягнення значень гемоглобіну вище 11,5 г/дл, але не \geq 13 г/дл, з метою обмеження ризику розвитку тромбоемболічних подій та гіпертоніч-

ної хвороби [26]. Відповідно, значення гемоглобіну ≤ 10 г/дл, визначене в шкалі НАEMORR2HAGE, слід вважати надійним порогом для визначення ризику кровотечі для хворих на ХХН [15].

Чи пов'язана доза еритропоетину або підвищений рівень гемоглобіну з підвищеним ризиком тромбоемболічних подій, все ще є предметом гострої дискусії [27]. В дослідженні TREAT частота тромбоемболічних подій значно зросла у групі, яка отримувала лікування дарбопоетином альфа, порівняно до групи плацебо [28].

На підставі клінічних даних концентрацію гемоглобіну слід враховувати при оцінці тромбоемболічного ризику у хворих на ХХН. Зокрема, значення гемоглобіну 12,5–13 г/дл слід вважати пороговим для тромбоемболічного ризику, що, можливо, покращить стратифікацію ризику для ниркових пацієнтів [29].

Пункт «артеріальна гіпертензія» присутній майже в усіх шкалах ризику тромбоемболії та кровотечі. Однак визначення АГ є досить неоднорідним, кілька шкал ризику (CHADS₂, R₂CHADS₂, CHA₂DS₂VASc) визначають АГ, як тиск $\geq 140 / 90$ мм рт.ст., а шкали HAS-BLED та HEMORR₂HAGES включають фактор ризику, визначений як систолічний артеріальний тиск ≥ 160 мм рт.ст., в той час як оцінка ORBIT не включає рівень артеріального тиску [6].

Усі вищеперечислені шкали не враховують керівництво KDIGO (2012) щодо артеріальної гіпертензії при ХХН, яке рекомендує рівні артеріального тиску $\leq 140/90$ мм.рт.ст. у пацієнтів з ХХН без альбумінурії та $\leq 130 / 80$ мм рт.ст. у пацієнтів з ХХН з мікро- або макроальбумінурією [30]. Крім того, у 2020 р. організація KDIGO опублікувала

нові рекомендації, згідно яких пацієнтам з ХХН, які отримують антигіпертензивну терапію, рекомендований цільовий рівень систолічного артеріального тиску ≤ 120 мм рт.ст. [31].

Отже, можливо, що поріг артеріального тиску $\leq 130/80$ мм рт.ст., тим більше $\leq 120/70$ мм рт.ст., може сприяти вдосконаленню шкал для стратифікації оцінки як тромбоемболічного ризику, так і геморагічного ризику у хворих на ХХН.

Нова шкала може включати і традиційні фактори ризику разом з стадіями ХХН та рівнями альбумінурії, відповідно до рекомендацій KDIGO (2012).

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Безумовно, необхідною є розробка нових шкал ризику тромбоемболічних подій та кровотеч для застосування у пацієнтів із ХХН. Більш детально розроблені шкали ризику можуть бути особливо корисними для пацієнтів, які мають низький ризик тромбоемболічних подій або кровотеч згідно з наявними шкалами. У даних хворих наявність ХХН може бути фактично єдиним предиктором розвитку тромбоемболічних подій або кровотеч. Також необхідною є корекція рівнів артеріального тиску та гемоглобіну відповідно до останніх вказівок KDIGO при ХХН. Ці нові шкали повинні бути протестовані, а потім затверджені великим розміром когорти пацієнтів з ХХН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного автора.

І.С. Михалойко: підбір та аналіз літературних джерел, написання статті;

І.О. Дудар: концепція та керівництво роботою.

Література (References):

1. Kolesnyk M. Innovative directions of CKD prevention and treatment. Ukr J Nephrol Dial. 2019; 1 (61): 3-12. doi: 10.31450 / ukrjnd.1 (61) .2019.01.
2. Stepanova N, Burdeyna O. Association of dyslipidemia with peritoneal dialysis technique survival. Open Access Maced J Med Sci. 2019; 7(15): 2467–2473. doi:10.3889/oamjms.2019.664.
3. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL. et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. J Thromb Haemost. 2014; 12: 1449-1454. doi: 10.1111/jth.12652. Epub 2014 Jul 29.
4. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. Blood Rev. 2011; 25: 271-278. doi: 10.1016 / j.blre.2011.07.001.
5. Aursulesei V, Costache I. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. Clinical Cardiology. 2019; 42: 774–782. doi: 10.1002/clc.23196.
6. Baber U, Howard VJ, Halperin JL. et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2011; 4: 26–32. doi: 10.1161/CIRCEP.110.957100.
7. Gutierrez O. Risks of anticoagulation in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: More than just bleeding? Res Pract Thromb Haemost. 2019; 3: 147–148. doi: 10.1002/rth2.12188.
8. Molnar A, Sood M. Predicting in a predicament: stroke and hemorrhage risk prediction in dialysis patients with atrial fibrillation. Semin. Dial. 2018; 31: 37–47. doi: 10.1111/sdi.12637.
9. Abumuaileq RR, Abu-Assi E. et al. Comparison between CHA₂DS₂-VASc and the new R₂CHADS₂ and ATRIA scores at predicting thromboembolic event in nonanticoagulated and anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation. BMC

- Cardiovasc. Disord. 2015;15:156. doi: 10.1186/s12872-015-0149-3.
10. *Fu S, Zhou S, Luo L, Ye P.* R2(GFR)CHADS2 and R2(GFR)CHA2DS2VASc schemes improved the performance of CHADS2 and CHA2DS2VASc scores in death risk stratification of Chinese older patients with atrial fibrillation. *Clin. Interv. Aging.* 2017; 12: 1233–1238. doi: 10.2147/CIA.S138405.
 11. *Zhu W, Fu L. et al.* Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2017; 227: 436–442. doi: 10.1016/j.ij-card.2016.11.015.
 12. *Lin WY, Lin YJ, Chung FP, Chao TF. et al.* Impact of renal dysfunction on clinical outcome in patients with low risk of atrial fibrillation. *Circ. J.* 2014; 78 (4): 853–858. doi: 10.1253/circj.cj-13-1246. Epub 2014 Feb 13.
 13. *Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R. et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138 (5): 1093–1100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
 14. *Fang MC, Go AS, Chang Y. et al.* A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 395–401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
 15. *Molnar AO, Bota SE, Garg AX. et al.* The risk of major hemorrhage with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27 (9): 2825–2832. doi: 10.1681/ASN.2015050535.
 16. *O'Brien EC, Simon DN.* The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2015; 36 (46): 3258–3264. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.
 17. *Suzuki M, Matsue Y, Nakamura R, Matsumura A, Hashimoto Y.* Improvement of HAS-BLED bleeding score predictive capability by changing the definition of renal dysfunction in Japanese atrial fibrillation patients on anticoagulation therapy. *Journal of Cardiology;* 64 (2014): 482–487. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.03.006.
 18. *Ocak G, Rook M, Ake R. et al.* Chronic kidney disease and bleeding risk in patients at high cardiovascular risk: a cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017; 16: 65–73. doi: 10.1111/jth.13904.
 19. *Massicotte-Azarniouch D, Eddeen A, Lazo A. et al.* Risk of Venous Thromboembolism in Patients by Albuminuria and Estimated GFR. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(6): 826–833. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.003>.
 20. *Sandsmark DK.* Proteinuria, but not eGFR, predicts stroke risk in chronic kidney disease: chronic renal insufficiency cohort study. *Stroke.* 2015; 46: 2075–2080. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009861.
 21. *Mora S, Goicoechea M, Torres E. et al.* Cardiovascular risk prediction in chronic kidney disease patients. *Nefrologia.* 2017; 37(3): 293–300. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.002.
 22. *Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS. et al.* Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart J.* 2010; 159: 1102–1107. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.027.
 23. *Stehouwer CD, Smulders YM.* Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2106–2111. doi: 10.1681/ASN.2005121288.
 24. *Lee A. et al.* Association of Hb concentration and its change with cardiovascular and all cause mortality. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (3): pii: e007723. doi: 10.1161/JAHA.117.007723.
 25. *Ishigami J. et al.* Hemoglobin, albuminuria, and kidney function in cardiovascular risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(2): pii: e007209. doi: 10.1161/JAHA.117.007209.
 26. Kidney Disease, Improving global outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 279–335. doi:10.1038/kisup.2012.45.
 27. *Stepanova NM, Kolesnyk MO, Novakivskyi VV, Loboda OM, Snisar LM, Shifris IM.* Dose-dependent effect of continuous erythropoietin receptor activator on cardiac autonomic nervous activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration. *Zaporozhye Medical Journal.* 2019; 3(114): 346–354. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169112.
 28. *Koulouridis J, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL.* Dose of erythropoiesisstimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61 (1): 44–56. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.014.
 29. *Abramson JL. et al.* Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003; 64: 610–615. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00109.x.
 30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group, KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 337–414. doi:10.1038/kisup.2012.47.
 31. *Johannes FE Mann, Alfred K. Cheung.* KDIGO Hypertension Guideline. *ASN Kidney News.* 2020; Vol.12, №1: 19. Available from: <https://www.kidneynews.org/kidney-news/special-sections/kdigo-guidelines/kdigo-hypertension-guideline>.