

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar430414>

Обзорная статья



Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек: особенности патогенеза и лечения

Н.В. Бакулина, М.Р. Щербаков, Л.И. Аниконова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) наиболее часто диагностируемая сердечная аритмия у взрослых, частота которой увеличивается при хронической болезни почек (ХБП). Субстратом развития ФП является предсердная кардиомиопатия, включающая в себя структурное, электрофизиологическое и молекулярное ремоделирование предсердий. ФП, в свою очередь, может инициировать и ускорять прогрессирование ХБП. Такая двунаправленная взаимосвязь обуславливает частое сочетание этих двух состояний, приводящее как к протромботическому состоянию, так и к повышению риска развития кровотечений. У пациентов с ХБП меняется фармакокинетика лекарственных препаратов, используемых при ФП, что ограничивает их применение при ХБП 4–5-й стадии. Ранее пациентов с ХБП 4–5-й стадии исключали из рандомизированных клинических исследований (РКИ) по лечебным стратегиям при ФП, однако к настоящему времени опубликован ряд исследований по их лечению. Цель статьи — обзор существующих представлений об особенностях патогенеза ФП при ХБП и стратегий последних лет по лечению ФП с поздними стадиями ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек (ХБП); фибрилляция предсердий (ФП); патофизиология; инфламмосома; предсердный фиброз; лечение.

Как цитировать:

Бакулина Н.В., Щербаков М.Р., Аниконова Л.И. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек: особенности патогенеза и лечения // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 2. С. 41–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar430414>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar430414>

Review Article

Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: features of pathogenesis and treatment

Natalya V. Bakulina, Mikhail R. Scherbakov, Lyudmila I. Anikonova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most commonly diagnosed cardiac arrhythmia in adults, the frequency of which increases in patients with chronic kidney disease (CKD). The substrate for the development of AF is atrial cardiomyopathy, which includes structural, electrophysiological and molecular remodeling of the atria. AF, in turn, can initiate and accelerate the progression of CKD. Such a bidirectional relationship causes a frequent combination of these two conditions, leading to both a prothrombotic state and an increased risk of bleeding. In patients with CKD, the pharmacokinetics of drugs used in AF are changing, what limits their use in CKD S4/S5. If previously patients with CKD S4-5 were excluded from randomized clinical trials (RCTs) on treatment strategies for AF, a number of such studies on their management have been published to date. The purpose of the article is to review existing ideas about the features of the pathogenesis of AF in CKD and strategies of recent years for the treatment of AF with advanced stages of CKD.

Keywords: chronic kidney disease (CKD); atrial fibrillation (AF); pathophysiology; inflammasoma; atrial fibrosis; treatment.

To cite this article:

Bakulina NV, Scherbakov MR, Anikonova LI. Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: features of pathogenesis and treatment. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(2):41–54. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar430414>

Received: 20.05.2023

Accepted: 12.06.2023

Published: 31.07.2023

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто диагностируемая сердечная аритмия у взрослых во всем мире, глобальная распространенность которой имеет тенденцию к росту [1]. ФП связана с серьезными осложнениями, такими как инсульт и сердечная недостаточность, приводящие к значительной заболеваемости и смертности [2, 3]. Хроническая болезнь почек (ХБП), которая определяется как наличие маркеров повреждения почек (для скрининга обычно используется соотношение альбумин/креатинин > 30 мг/г в разовом анализе мочи или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющиеся ≥ 3 мес.), является одним из факторов риска развития ФП. На основании наличия маркеров повреждения и уровня СКФ выделяют следующие стадии ХБП: С1 — ≥ 90 (высокая или оптимальная), С2 — 60–89 (незначительно сниженная), С3а — 45–59 (умеренно сниженная), С3б — 30–44 (существенно сниженная), С4 — 15–29 (резко сниженная), С5 — < 15 мл/мин/1,73 м² (терминальная почечная недостаточность, ТПН) [4]. Глобальная распространенность ХБП как быстро растущая проблема общественного здравоохранения оценивается в 9,1–13,4 % [4, 5]. Пациенты с ХБП демонстрируют повышенный риск развития ФП и других сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются наиболее частой причиной смерти больных ХБП [4].

ХБП и ФП имеют ряд общих предрасполагающих факторов, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет [6–8]. Больным ХБП свойственна подобная коморбидность, однако и после поправок на множество кофакторов ХБП остается независимым фактором развития ФП [6, 8]. В свою очередь, ФП может инициировать и ускорять прогрессирование ХБП. Такая двунаправленная взаимосвязь обуславливает частое сочетание этих двух состояний, что ухудшает прогноз, приводит, с одной стороны, к протромботическому состоянию, а с другой — к повышению риска развития кровотечений. Нарушение функции почек сопровождается изменением фармакокинетики многих медикаментов, имеющих показания для приема у лиц с ХБП, в том числе прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), что ограничивает их применение при ХБП С4–5. Однако, поскольку риск тромбозмболических осложнений нарастает по мере снижения СКФ, причем в большей степени, чем риск кровотечений, продолжают попытки найти оптимальное лечение ФП для этой популяции пациентов. Если ранее пациентов с ФП и ХБП С4–5 и исключали из рандомизированных клинических исследований (РКИ) по лечебным стратегиям при ФП, то к настоящему времени опубликован ряд РКИ по тактике ведения таких пациентов [9–11].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Метаанализ риска развития ФП в зависимости от функции почек в исследовании, включившем 16 769 участников

разных этнических групп, разделенных по категориям снижения расчетной СКФ (рСКФ), показал постепенное увеличение риска развития ФП: отношение шансов (ОШ) (95 % ДИ) составил 1,00, 1,09 (0,97–1,24), 1,17 (1,00–1,38), 1,59 (1,28–1,98) и 2,03 (1,40–2,96) при С1, С2, С3а, С3б, С4 соответственно [12]. В южнокорейском исследовании ($n = 4\ 827\ 987$) также отмечено увеличение риска развития ФП в зависимости от тяжести ХБП: ОШ (95% ДИ) равнялся 1,77 (1,69–1,85), 1,85 (1,80–1,91), 1,99 (1,95–2,04) и 4,04 (3,07–5,33) у лиц с ХБП 1, 2, 3 и 4-й стадий соответственно по сравнению с лицами без ХБП [13]. В исследовании ARIC ($n = 10\ 328$) снижение рСКФ до 30–50 и 15–29 мл/мин/1,73 м² сопровождалось увеличением риска развития ФП в 1,6 и 3,2 раза по сравнению с таковым у лиц с нормальной функцией почек [14]. В метаанализе 25 РКИ больных ТПН встречаемость ФП составила 11,6 % [15]. В целом считается, что распространенность ФП при ХБП в 2–3 раза выше ФП в общей популяции [7]. И, наоборот, как показал анализ российского регистра РЕКВАЗА, почти половина пациентов с ФП могут иметь сопутствующую почечную патологию [16].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Механизмы развития ФП до конца не изучены. Субстратом ФП является предсердная кардиомиопатия, представляющая собой комплекс структурных, электрофизиологических и молекулярных изменений миокарда предсердий, способных вызывать и поддерживать ФП [2]. Термин «предсердная кардиомиопатия» и определение были даны экспертами международной Рабочей группы, образованной Европейской ассоциацией сердечного ритма (EHRA), Международным и Азиатско-Тихоокеанским обществами сердечного ритма (HRS и APHRS соответственно) и Латиноамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии сердца (SOLAECE). В опубликованном EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE консенсусном отчете представлена классификация предсердной кардиомиопатии, суммированы существующие представления о структурном и электрофизиологическом ремоделировании сердца при ФП [17].

Как уже отмечено, развитие ФП при ХБП имеет ряд общих с другими заболеваниями факторов риска, в то же время выделяют нетрадиционные факторы риска развития ФП. К ним принято относить активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гиперактивность симпатoadреналовой системы, окислительный стресс, системное воспаление, электролитные нарушения, накопление уремических токсинов, хроническую анемию [6–8]. Эти факторы трудно изолировать от других, участвующих в ремоделировании предсердий и являющихся общими

факторами риска развития ФП, приводящих к перегрузке предсердий объемом или давлением, тем не менее вклад «почечных» факторов в развитие ФП общепризнан [6, 8]. Традиционные фремингемские факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний обладают слабой прогностической способностью при ХБП, а добавление специфических почечных факторов существенно улучшает корреляцию [18].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

Активация РААС и ее медиаторов является основным фактором в патогенезе и прогрессировании ХБП [7]. Ангиотензин II (AngII) обладает профибротической активностью. AngII в сочетании с альдостероном способствует продукции активных форм кислорода за счет активации никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (NADPH) оксидазы, которая, в свою очередь, стимулирует выработку трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). В целом РААС с помощью своих медиаторов инициирует окислительный стресс и синтез профибротических факторов роста, продукцию провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, белков внеклеточного матрикса, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), способствует активации макрофагов [7]. Активация РААС рассматривается как важное связующее звено между ХБП и ФП. В формировании аритмогенного субстрата в сердце при ФП, как считают, вовлекаются три взаимосвязанных пути — РААС, TGF- $\beta 1$ и окислительный стресс; предсердия, по-видимому, более восприимчивы к фиброзу, чем желудочки [7, 19]. В модели трансгенной мыши со сверхэкспрессией конститутивно активной формы TGF- $\beta 1$ наблюдался селективный фиброз предсердий, который приводил к гетерогенной проводимости и повышенной уязвимости предсердий к ФП [20]. РААС может также индуцировать активацию пути TGF- $\beta 1$ /Smad2/3, чему также способствует повышенный уровень активных форм кислорода и окислительный стресс [21]. Снижение в эксперименте экспрессии TGF- $\beta 1$ с помощью пирфенидона уменьшает степень фиброза легких, печени, почек и сердца [7]. Исследование на крысах, подвергшихся нефрэктомии, которых используют для модели патогенеза ХБП человека, демонстрирует роль окислительного стресса, опосредованного NADPH-оксидазами в возникновении фиброза левого предсердия и повышенной уязвимости к ФП. Лечение мощным антиоксидантным средством — цинк-натриевым дигидролипоилгистидином — было эффективным в снижении индуцируемости ФП [7, 22].

Воспаление

ХБП считается системным воспалительным заболеванием со многими причинами [23]. Повышенные уровни маркеров воспаления (IL-6, ФНО- α , СРБ и др.) находят на ранних стадиях ХБП, которые становятся более значимыми по мере прогрессирования заболевания [24]. Известно также, что повышенный уровень

в крови провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления связан с увеличением частоты и персистенцией ФП [25]. Доказательств прямой связи уровня циркулирующих маркеров воспаления с формированием фиброза в предсердиях нет, однако были получены данные об активации инфламмосомы NLRP3 в кардиомиоцитах при ФП и ее роли в ремоделировании предсердий при ХБП [21, 26]. По сравнению с хорошо установленной канонической функцией инфламмосомы NLRP3 в клетках врожденного иммунитета, опосредующей активацию каспазы-1 и высвобождение IL-1 β , роль инфламмосомы NLRP3 в сердечных клетках и других неиммунных клетках человека известна хуже. Первое исследование, которое представило доказательства активации инфламмосомы NLRP3 в клетках сердца как ключевого события в патогенезе ФП, было опубликовано в 2018 г. [26]. Специфичный для кардиомиоцитов нокадаун на мышинной модели (СМ-К1), экспрессирующей конститутивно активные инфламмосомы NLRP3 только в кардиомиоцитах, вызывал 100 % преждевременные сокращения предсердий со значительным увеличением индуцируемой ФП. MCC950 — селективный ингибитор инфламмосомы, успешно снижал индуцируемую ФП у мышей СМ-К1 [26].

В том же году были представлены результаты исследования, демонстрирующие присутствие в миокарде предсердий крыс, служащих моделью ХБП, компонентов активации инфламмосомы NLRP3 и других биологических путей (рис. 1), вовлеченных в формирование аритмогенного субстрата при ХБП [21]. Моделью ХБП в исследовании служили крысы, у которых через 3 мес. после частичной нефрэктомии (нефрэктомия правой и нефротомия 5/6 левой почки) уровень в циркуляции креатинина и мочевины был значительно повышен. К тому времени уже имелись признаки активации РААС: уровень в крови AngII и TGF- $\beta 1$ был в 3 раза выше, чем в контроле (крысы без ХБП — после лапаротомии без резекции почек). Ткань левого предсердия (ЛП) тестировали количественно на выраженность фиброза и воспаления, экспрессию коллагена I типа, α -гладкомышечный актин (α -SMA), фактор роста соединительной ткани (CTGF), N-кадгерина, экспрессию и распределение коннексинов 40 и 43 (Cx40 и Cx43 — две основные функционирующие субъединицы межклеточных щелевых контактов в предсердиях) с использованием иммуногистохимии. Любые изменения в экспрессии, фосфорилировании (регулятор активности щелевых каналов в транспорте молекул, ионов Ca) и распределении предсердных коннексинов рассматривались как проаритмогенные. Методом вестерн-блоттинга оценивали в предсердиях количество TGF- $\beta 1$, фосфорилированных (активированных) Smad 2 и Smad 3 (медиаторы трансдукции сигнала), α -SMA, коллагена I типа, NLRP3, ASC (компонент инфламмосомы), каспазу-1, IL-1 β , IL-18, Rac-1, Cx40, Cx43 (общего и фосфорилированного). По данным эхокардиографии уремия у крыс привела к увеличению ЛП и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)

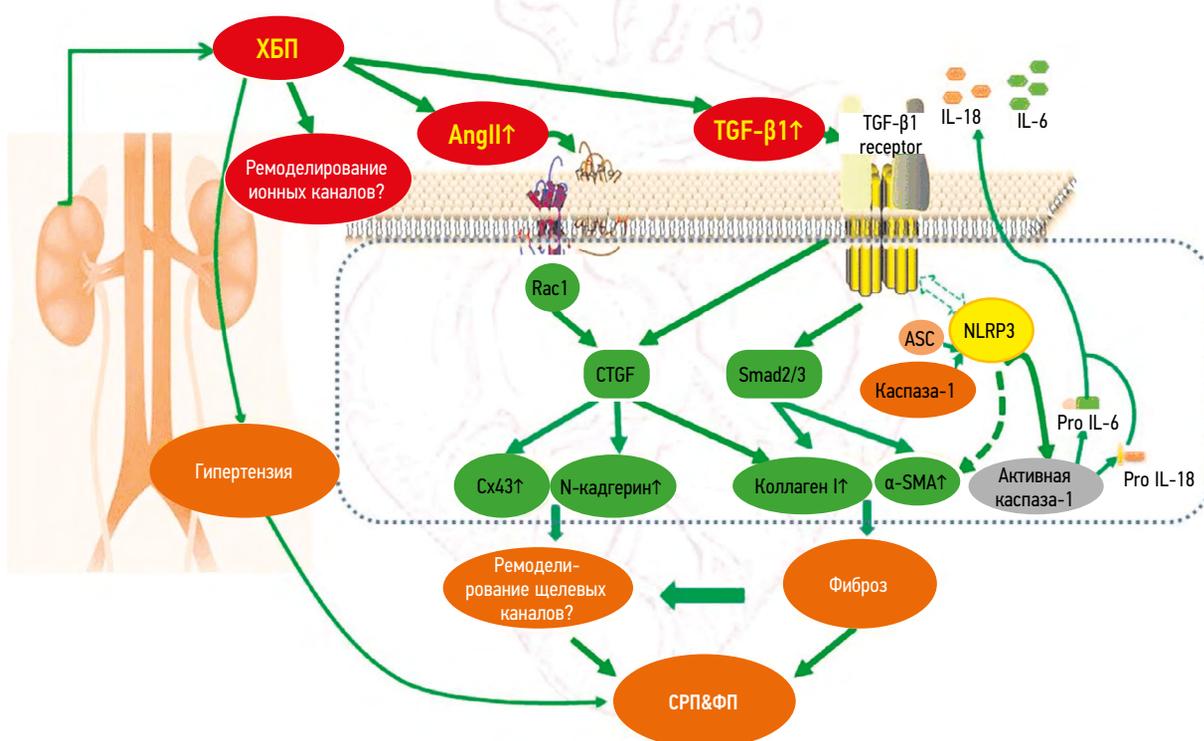


Рис. 1. Потенциальные биологические пути, вовлеченные в формирование аритмогенного субстрата фибрилляции предсердий (ФП) при хронической болезни почек (ХБП). Фиброз предсердий, индуцированный ХБП, может быть связан с активацией сигнальных путей TGF- β 1/Smads и инфламмосомы NLRP3, а ремоделирование Sx40/43-щелевых соединений может быть обусловлено вызванной AngII активацией Rac-1, CTGF и N-кадгерина в клетках предсердий. AngII – ангиотензин II; ASC — апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок (компонент инфламмосомы); CRP — структурное ремоделирование предсердий; α -SMA — α -гладкомышечный актин; CTGF — фактор роста соединительной ткани; Sx43 — коннексин 43; IL-1 β , -18 — интерлейкин-1 β , -18; NLRP3 — NOD-подобный рецептор (NLR), содержащий пириновый домен 3; Rac1 — внутриклеточный сигнальный белок из семейства малых G-белков (малые ГТФазы); TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста- β 1 (адаптировано из [21])

без функциональных изменений последнего. Отмечена значительно большая частота возникновения ФП, провоцируемой электростимуляцией предсердий в группе ХБП по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и продолжительности пароксизмов ФП при ХБП ($p < 0,001$). Исследования с использованием иммуногистохимии, биохимических, иммуноферментных методов, вестерн-блоттинга позволили идентифицировать участников активации биологических путей в ткани предсердий (рис. 1). Показано, что TGF- β 1/Smad2/3/CTGF, инфламмосома NLRP3 и коннексины (Cx), присутствуя в сердечных клетках, являются потенциальными медиаторами повышенной уязвимости к ФП на фоне ХБП. Фиброз и ремоделирование Sx40/43-щелевых межклеточных контактов расценены как основной патологический субстрат в развитии ФП. Отмечено уменьшение фосфорилированного Sx43 (активированного), уменьшение Sx40 и латеральное распределение (вместо диффузного) Sx40 и Sx43 на поверхности клеток на фоне увеличения Rac-1 (сигнальный белок из семейства малых G-белков), CTGF и N-кадгерина, активизирующих синтез коллагена, нарушающего функцию коннексинов (рис. 1) [21].

Таким образом, исследователи продемонстрировали активацию биологических путей в миокарде предсердий,

ведущих к воспалению и усилению фибропластических процессов, результатом которых стал обширный интерстициальный процесс в предсердиях и возросшая аритмогенность, показали связь этих процессов с азотемией, повышенным уровнем в крови и в предсердиях медиаторов РААС — AngII, TGF- β 1 [21]. Поддержку роли РААС в патогенезе ФП оказывают клинические данные и исследования на моделях животных, показывающие, что применение ингибиторов АПФ снижает частоту ФП и уровень фиброза предсердий [2, 7]. Тем не менее до полного понимания процессов в клетках предсердий еще далеко. Вероятно, при ФП как в общей популяции, так и при ХБП имеют место общие процессы в миокарде предсердий, а триггеры могут носить более специфичный характер. Селективное ингибирование различных членов комплекса инфламмосомы NLRP3, воздействие на участников других биологических путей, реализующих процессы ремоделирования предсердий, может в будущем стать эффективным терапевтическим методом в предупреждении ФП. Крупномасштабное клиническое исследование CANTOS показало, что избирательное подавление IL-1 β с помощью моноклонального антитела канакиумаба может значительно снизить частоту повторных сердечно-сосудистых событий [27].

Уремические токсины, оксидативный стресс, нарушения фосфорно-кальциевого (P-Ca) обмена

Нарушение системного и внутриклеточного гомеостаза кальция при ХБП является критическим элементом в патогенезе ФП. Ca^{2+} играет центральную роль в эктопической активности предсердий, формировании re-entry и электрофизиологическом ремоделировании предсердий [7]. На крысиной модели ХБП изучалось влияние индоксилсульфата — уремического токсина — на содержание кальция в кардиомиоцитах, изолированных из ЛП, правого предсердия (ПП), синоатриального узла (С-АУ) и устья легочных вен (ЛВ) [28]. Отмечены важные электрические изменения, включая задержанную постдеполяризацию в ЛВ, снижение спонтанной активации С-АУ, укорочение потенциала действия в ЛП и повышенную индуцируемость ФП. Аскорбиновая кислота как антиоксидант ослабляла воздействие токсина на кардиомиоциты ЛП, ЛВ и С-АУ. По мнению авторов, уремический токсин индоксилсульфат способствует аритмогенезу предсердий и ЛВ путем индукции окислительного стресса и нарушений тока Ca^{2+} по ионным каналам, внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} и может быть фактором возникновения ФП у пациентов с ХБП [28]. В другом исследовании ХБП приводила к значительным нарушениям гомеостаза Ca^{2+} в ЛВ, таким как увеличение амплитуды обменных токов Na/Ca, содержания Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме, но меньшей плотности токов Ca^{2+} в каналах L-типа из-за активации протеинкиназы А, накопления активных форм кислорода [7]. Изменения в P-Ca-обмене при ХБП predispose к клапанным порокам сердца в виде кальцификации митрального кольца или аортального клапана и могут дополнительно способствовать развитию ФП из-за перегрузки давлением. Кальцификация сосудов, наблюдаемая даже у детей с прогрессирующей ХБП, повышает постнагрузку, является фактором риска развития ГЛЖ, последующей перегрузки ЛП [7].

Другие уремические токсины (индол-3 уксусная кислота, п-крезол и п-крезилсульфат), которые накапливаются при ХБП, также вовлечены в пути окислительного стресса, воспаления и нейрогуморальной активации, приводящие к сердечно-сосудистому фиброзу и окислительному повреждению. Развитие ФП при ХБП может быть обусловлено усилением регуляции симпатoadренальной системы и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Молекулярное ремоделирование

Помимо описанных выше молекулярных процессов, происходящих при предсердной кардиомиопатии, выявляются новые нарушения в различных биологических путях в предсердиях. Применение методов секвенирования генов следующего поколения (NGS) позволило исследователям выявить при ХБП изменения в 378 экспрессируемых в сердце генов [29]. Количественный анализ экспрессии

транскриптов РНК показал гены со значительно повышенной экспрессией, среди которых были гены индуцируемых стрессом белков — CIRP (индуцируемый холодом РНК-связывающий белок) и RBM3 (РНК-связывающий мотивный белок), связанных с функционированием ионных каналов, и изменения в их экспрессии могут лежать в основе ремоделирования ионных каналов при ХБП.

Появились исследования, где подчеркивается роль хронической анемии и участие гипоксия-индуцируемого фактора 1α (HIF- 1α), а также белка Клото (ко-фактора FGF23) в развитии аритмогенности. Авторы считают, что реакции сердечных клеток на стресс представляют собой потенциальные мишени для фармакологического вмешательства при нарушениях сердечного ритма, вызванных ХБП [29].

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Ведение пациентов включает профилактику инсульта (антикоагуляцию), лечение ФП в виде контроля симптомов (контроль ритма или контроль частоты сердечных сокращений), оптимизацию лечения основного и сопутствующих заболеваний.

Оценка риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП и ХБП

ФП и ХБП, каждая сама по себе, являются факторами риска острого нарушения мозгового кровообращения. ФП и ХБП способствуют образованию тромбов за счет влияния на отдельные компоненты триады Вирхова [30]. При ФП ишемический инсульт и системные тромбоэмболии (СЭ) чаще всего имеют кардиоэмболическое происхождение, что связано с застоем крови в ЛП и образованием тромба в ушке, реже — в полости ЛП. С другой стороны, эндотелиальная дисфункция и активация тромбоцитов отмечаются уже на ранних стадиях ХБП, и риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) повышен как на додиализной стадии ХБП, так и при диализе [30]. Высокий риск ТЭО — это важнейшая проблема больных ХБП с ФП [6, 8]. Шкалу CHA₂DS₂-VASc рекомендуют для стратификации риска инсульта и системных эмболий для пациентов с ФП в общей популяции и при ФП с ХБП. Постоянный прием оральных антикоагулянтов (ОАК) при сумме баллов ≥ 2 у мужчин и ≥ 3 у женщин ассоциирован при ФП с благоприятными эффектами, в том числе при ХБП (при меньшем риске вопрос о назначении ОАК решается индивидуально) [6, 31].

Оценка риска кровотечений

У пациентов с ХБП существует повышенный риск кровотечения по сравнению с общей популяцией. Так, наличие сниженной функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) приводит к увеличению риска геморрагического инсульта

более чем в 4 раза у мужчин и в 7 раз у женщин [32]. По шкале риска кровотечения, в частности шкала HAS-BLED, учитывают наличие ХБП, и риск кровотечения при назначении пероральных ОАК должен быть учтен [2, 3, 6]. Значение индекса HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечений, но не исключает возможность антикоагулянтной терапии, поскольку в большинстве случаев риск ишемического инсульта и СЭ выше риска кровотечений. Абсолютные противопоказания к терапии ОАК при ХБП такие же, как в общей популяции [6].

Назначение ОАК при ХБП С1–3. АВК (антагонисты витамина К) — эффективные и относительно безопасные препараты при поддержании международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне $> 70\%$ времени (ВТД). Частота геморрагических и тромбозных событий коррелирует с качеством лечения АВК, оцениваемым по ВТД [2, 3, 32].

Все ПОАК, среди которых прямой ингибитор тромбина (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан), имеют определенную степень почечной экскреции, варьирующуюся от 25 % у апиксабана до 80 % у дабигатрана, что должно учитываться при лечении больных ХБП [2, 3, 6].

Результаты РКИ и наблюдательных исследований доказали, что у пациентов с легкой и умеренно сниженной функцией почек — клиренсом креатинина (КК) 30–50 мл/мин (для апиксабана 25–50 мл/мин), рассчитанного по Кокрофту – Голту, дабигатран, ривароксабан и апиксабан по эффекту в профилактике инсульта, одинаково сопоставимы с варфарином [6, 32]. Во всех основных РКИ применение ПОАК у пациентов с КК в диапазоне 30–50 мл/мин (для апиксабана 25–50 мл/мин) были связаны со значительным снижением (~50 %) риска внутрисердечного кровоизлияния по сравнению с варфарином [33].

У пациентов с умеренным нарушением функции почек концентрация ривароксабана в плазме крови после приема дозы 15 мг 1 р/д была идентична концентрации ривароксабана в плазме крови у людей с нормальной функцией почек после приема дозы 20 мг 1 раз в день (р/д). Изучение почечной дозы было запланировано в дизайне ROCKET AF, где все пациенты с КК 30–49 мл/мин получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/д [34]. Рекомендуемые дозы ОАК представлены в табл. 1.

Выбор дозы дабигатрана и апиксабана у пациентов с КК > 30 мл/мин учитывает несколько факторов риска кровотечений, указанных в инструкции (табл. 2). При отсутствии указанных рекомендации по снижению дозы необходимо стремиться к назначению полной дозы препаратов [2, 3].

Назначение ОАК при ХБП С4. Учитывая рекомендации производителей лекарств, пациентов с КК < 30 мл/мин исторически исключали из РКИ по лечебным стратегиям, поэтому доказательная база для назначения ПОАК при КК ≤ 15 –29 мл/мин отсутствует [6]. Тем не менее согласно российским и европейским рекомендациям

применение прямых ингибиторов фактора Ха, апиксабана и ривароксабана (но не дабигатрана) в сниженных дозах разрешено у пациентов с ФП и КК 15–29 мл/мин (табл. 1, 2), учитывая их фармакокинетические свойства, и опираясь на результаты, полученные в двух когортных контролируемых исследованиях [2, 3, 35, 36]. В то же время FDA США одобрило применение дабигатрана в сниженной дозе, 75 мг 2 р/д, при КК 15–29 мл/мин [6]. В отношении АВК существуют противоречивые данные наблюдательных исследований, касающиеся их эффективности и безопасности — от повышения риска смерти у лиц, принимающих варфарин, до демонстрации явной пользы, однако их применение не зависит от функции почек и не противопоказано для профилактики инсульта и СЭ при ХБП С4–5 [6, 32].

Назначение ОАК при ХБП С5 и ХБП С5(Д). Согласно последним рекомендациям по ФП, инструкциям производителей препаратов, зарегистрированным в Российской Федерации, использование ПОАК не показано у пациентов с КК < 15 мл/мин [ХБП С5 и ХБП С5(Д)], то есть как для лиц без диализа, так и получающих хронический гемодиализ (ХГД) [2, 3]. АВК разрешены к применению у пациентов с ФП и ХБП С5/С5(Д) с рекомендациями оценки индивидуального риска; важным условием эффективности и безопасности является пребывание пациента $\geq 70\%$ времени в рекомендуемом диапазоне МНО. Отмечено, что более тяжелые стадии ХБП ассоциированы со снижением периода нахождения МНО в терапевтическом диапазоне [37, 38]. АВК могут привести к ХБП или утяжелению стадии ХБП в результате повторяющихся субклинических гломерулярных кровоизлияний или ускорения кальцификации тканей и сосудов [37–39]. Имеющаяся информация по эффективности и безопасности применения АВК у пациентов с ФП и ХБП С5/С5(Д) носит противоречивый характер, а крупные РКИ отсутствуют [37]. Ожидаются результаты проспективного исследования, оценивающие геморрагические и тромботические риски при приеме АВК в сравнении с отсутствием антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП на ХГД (AVKDIAL, NCT02886962). Согласно российским клиническим рекомендациям 2020 г., решение о необходимости ОАК и выборе антикоагулянта у больных ХБП С5/С5(Д) должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов с учетом всех особенностей пациента. Если на фоне терапии варфарином значения МНО часто находятся за пределами целевого диапазона (ВТД $< 70\%$), следует обсудить возможность назначения ПОАК [2]. Эксперты, участвующие в согласительной конференции KDIGO 2016, предлагают применять апиксабан в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/д при ХБП С5/С5(Д) [6]. Апиксабан также лицензирован в некоторых европейских странах для предупреждения инсульта/СЭ у пациентов с ХБП С5/С5(Д) в сниженной дозе 2,5 мг 2 р/д [9]. FDA США одобрило применение дозы апиксабана 5 мг 2 р/д (со снижением дозы при необходимости) и ривароксабана 15 мг 1 р/д при ХБП С5 и ХБП С5(Д)

Таблица 1. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтных препаратов при фибрилляции предсердий в зависимости от клиренса креатинина

Стадия ХБП	Клиренс креатинина ¹ , мл/мин	Препарат, доза, кратность
1 и 2	≥90 и 60-89	Варфарин, целевое МНО 2,0–3,0 Дабигатран ² , в дозе 150 мг 2 р/д или 110 мг 2 р/д Ривароксабан, в дозе 20 мг 1 р/д Апиксабан, в дозе 5 мг 2 р/д
3	30-59	Варфарин, целевое МНО 2,0–3,0 Дабигатран ² , в дозе 150 мг 2 р/д или 110 мг 2 р/д Ривароксабан ³ , в дозе 15 мг 1 р/д или Ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/д, если КК ≥ 50 мл/мин Апиксабан ⁴ , в дозе 5 мг или 2,5 мг 2 р/д
4	15-29	Варфарин, целевое МНО 2,0–3,0 Ривароксабан ³ , в дозе 15 мг 1 р/д Апиксабан ⁴ , в дозе 2,5 мг 2 р/д
5	< 15 мл/мин, гемодиализ	Варфарин, целевое МНО 2,0–3,0

¹ Рассчитан по формуле Кокрофта – Голта. ² Снижение дозы не связано с клиренсом креатинина; критерии снижения дозы см. в табл. 2.

³ Снижение дозы при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин. ⁴ Снижение дозы при креатинине ≥ 133 мкмоль/л; дополнительные критерии см. в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендации по снижению дозы пероральных антикоагулянтных препаратов при фибрилляции предсердий [3]

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Стандартная доза	150 мг 2 р/д	20 мг 1 р/д	5 мг 2 р/д
Сниженная доза	110 мг 2 р/д	15 мг 1 р/д	2,5 мг 2 р/д
Критерии снижения дозы	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст ≥ 80 лет • Одновременный прием верапамила или • Повышенный риск кровотечения 	КК 15–49 мл/мин ¹	Минимум 2 из 3 критериев: <ul style="list-style-type: none"> • возраст ≥ 80 лет; • масса тела ≤ 60 кг или • креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л

Примечание. КК — клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта – Голта.

на основании ограниченных данных по фармакокинетике и фармакодинамике без сведений по клинической безопасности [6]. В последнее время появились результаты небольших РКИ, свидетельствующих о сопоставимой с варфарином безопасности использования апиксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин, или находящихся на ХГД.

В опубликованном в 2023 г. южнокорейском исследовании, изучалась сравнительная безопасность и эффективность ПОАК в сравнении с варфарином или отсутствием ОАК у 260 пациентов с ФП и ХБП С4/С5(Д) из регистра ФП (CODE-AF), разделенных на три равноценные группы, с медианой наблюдения 24 мес. [10]. Серьезных/клинически значимых кровотечений было меньше в группе ПОАК по сравнению с группой варфарина (ОР 0,11, 95 % ДИ 0,01–0,93, $p = 0,043$). Неблагоприятных исходов, суммарно оценивающих эффективность (ТЭО, смерть) так же было меньше в группе ПОАК по сравнению с группой без ОАК (ОР 0,16, 95 % ДИ 0,03–0,91, $p = 0,039$) [10].

В 2023 г. опубликованы результаты ожидаемого проспективного РКИ АХАDIA по сравнению эффективности и безопасности апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/д с АВК, фенпрокумоном (МНО 2,0–3,0), включившее 97 пациентов с ХБП С5(Д) из 39 центров [9]. Серьезные или клинически

значимые кровотечения отмечены у 45,8%, получавших апиксабан, и недостоверно чаще — у 51,0%, получавших фенпрокумон; ОР = 0,93 (95% ДИ 0,53–1,65), $p = 0,157$. ТЭО также недостоверно чаще имели место у лиц, получавших фенпрокумон, чем апиксабан – у 30,6% vs 20,8% соответственно ($p = 0,51$; логарифмический ранг). Не было выявлено существенных различий в отношении индивидуальных исходов при сравнении апиксабана с фенпрокумоном (смертность от всех причин — 18,8 % vs 24,5 %; сильное кровотечение — 10,4 % vs 12,2 %; инфаркт миокарда — 4,2 % vs 6,1 % соответственно). Таким образом, пациенты с ФП и ХБП С5(Д), получающие ОАК — АВК или ПОАК — по-прежнему подвержены высокому риску сердечно-сосудистых осложнений, без достоверных различий (возможно, из-за малого числа участников) в безопасности или эффективности при применении апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/д или фенпрокумона. Авторы подчеркивают необходимость в более масштабных исследованиях и разработке дополнительных мероприятий для снижения очень высокого риска ТЭО и кровотечений в популяции больных на ХГД [9].

Оценка функции почек при применении ПОАК. Согласно европейским и российским рекомендациям 2020 г. по ФП, протоколам основных РКИ по оценкам

эффективности и безопасности ПОАК, как и инструкциям по применению препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, оценка функции почек при назначении ПОАК должна проводиться путем расчета КК [2, 3]. Наиболее распространенными в клинической практике способами оценки функции почек является КК, рассчитанный по Кокрофту – Голту, и рСКФ — по формулам MDRD или СКD-EPI [4]. Нефрологи предпочитают использовать рСКФ по формуле СКD-EPI, избегая формулу Кокрофта – Голта, считая ее завышающей истинную СКФ при поздних стадиях ХБП, что входит в противоречие с описанными выше документами. Предлагалось у конкретного больного рассчитывать КК и рСКД и использовать наименьшее значение при выборе дозы ПОАК. Однако это не согласуется с указанием Российских клинических рекомендаций 2020 г. по ФП, где прописано применять для оценки функции почек КК и назначать полную дозу ПОАК, если нет дополнительных ограничений [2].

Недавнее исследование оценило значение метода оценки функции почек при назначении ПОАК у пациентов с ФП и ХБП на результаты лечения пациентов, включенных в программу ORBIT-AFII [40]. Дозирование считалось неадекватным, когда использование рСКФ, а не КК, приводило к назначению более низких доз (недостаточному лечению) или более высоких (чрезмерное лечение). Первичным серьезным неблагоприятным исходом считали комбинированную сердечно-сосудистую смерть, инсульт или СЭ, впервые возникшую сердечную недостаточность и инфаркт миокарда. Среди 8727 пациентов в общей когорте регистра наблюдалось соответствие между КК и рСКФ у 93,5–93,8 % пациентов. Среди 2184 пациентов с ФП и ХБП соответствие между КК и рСКФ отмечено в 79,9–80,7 % случаев. Несоответствие между КК и рСКФ отмечено у 41,9 % пользователей ривароксабана, у 5,7 % — дабигатрана и у 4,6 % — аписабана. Через 1 год у пациентов, получавших дозы ПОАК, скорректированные по рСКФ, как у пациентов, получающих недостаточное лечение было значительно больше серьезных сердечно-сосудистых и неврологических событий по сравнению с группой, получавшей ПОАК в дозах, рассчитанных по КК (скорректированный ОР 2,93, 95 % ДИ 1,08–7,92, $p = 0,03$). Авторы указывают на важность использования расчета КК для подбора дозы ПОАК [40].

Индивидуализация дозы ПОАК, основанная на ином методе определения функции почек, может быть оправдана, но требует обсуждения с участием нефрологов, кардиологов/аритмологов, врачей первичного звена и, желательнее, клинических фармакологов для оценки соотношения риск/польза у конкретного пациента [1].

Окклюзия ушка левого предсердия при ХБП. Ушко левого предсердия (УЛП) считается местом формирования тромбов при большинстве кардиоэмболических инсультов, ассоциированных с ФП. Метод окклюзии УЛП появился как альтернатива ОАК для профилактики инсульта у пациентов с ФП. К настоящему времени отсутствуют

оптимальные схемы лечения ОАК пациентов с ФП и ТПН. Эффективность окклюзии УЛП у этих пациентов также до последнего времени не была доказана в проспективных РКИ. В этом году опубликованы результаты ожидаемого исследования по оценке безопасности и эффективности окклюзии УЛП у пациентов с ТПН [11]. В исследование включено 604 пациента из немецкого многоцентрового Realworld-регистра, перенесшие процедуру окклюзии УЛП, в том числе 57 человек с С5/С5 (Д) и 57 — с ХБП С1/С2. Комбинированной конечной точкой считались возникновение ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, СЭ и/или серьезные или клинически значимые кровотечения. Больные ХБП С5/С5(Д) сравнивались с пациентами ХБП С1/С2. Всего было выполнено 596 эндокардиальных и 8 эпикардиальных процедур окклюзии УЛП. Частота серьезных осложнений составила 7,0 % (42/604 пациента) в общей когорте, 8,8 % (5/57 пациентов) у пациентов с ТПН и 10,5 % (6/57 пациентов) в сопоставимой контрольной группе ХБП С1/С2 ($p = 0,75$). Расчетная безрецидивная выживаемость через 500 дней отмечена у 90,7 ± 4,5 % у пациентов с ТПН и 90,2 ± 5,5 % в сопоставимой контрольной группе ($p = 0,33$). Таким образом, исследование показало, что процедура окклюзии УЛП может быть методом выбора при среднем/высоком риске инсульта у пациентов с ХБП, в том числе имеющих противопоказания к длительному приему новых ОАК [11].

Стратегия лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Для лечения пациентов с ФП и ХБП, как и пациентов с ФП в общей популяции, рекомендованы две альтернативные терапевтические стратегии: 1) контроль частоты; 2) контроль ритма сердца. Лечение проводится с целью уменьшения выраженности симптомов ФП, улучшения гемодинамических показателей, профилактики возможных осложнений [2, 3, 6].

Стратегии контроля частоты и контроля ритма в лечении пациентов с ФП являются эквивалентными по снижению рисков развития и прогрессирования СН, повторных госпитализаций, случаев смерти от сердечно-сосудистых и иных причин. При выборе антиаритмической терапии — стратегия контроль ритма — целью является уменьшение симптомов ФП, а не улучшение прогноза здоровья и жизни. У пациентов без четких показаний к контролю ритма по умолчанию следует придерживаться стратегии контроля частоты. Показания для выбора стратегии контроля ритма у пациентов с ХБП схожи с таковыми у пациентов в общей популяции [6]. «Почечные» факторы в пользу стратегии контроля ритма представлены на рис. 2.

Контроль частоты. Основное показание для выбора контроля частоты сердечных сокращений при ХБП — наличие структурного поражения сердца. Используются β-блокаторы, веропамил/дилтиазем, дигоксин. При ХБП следует избегать приема водорастворимых препаратов, поскольку они могут накапливаться в организме из-за

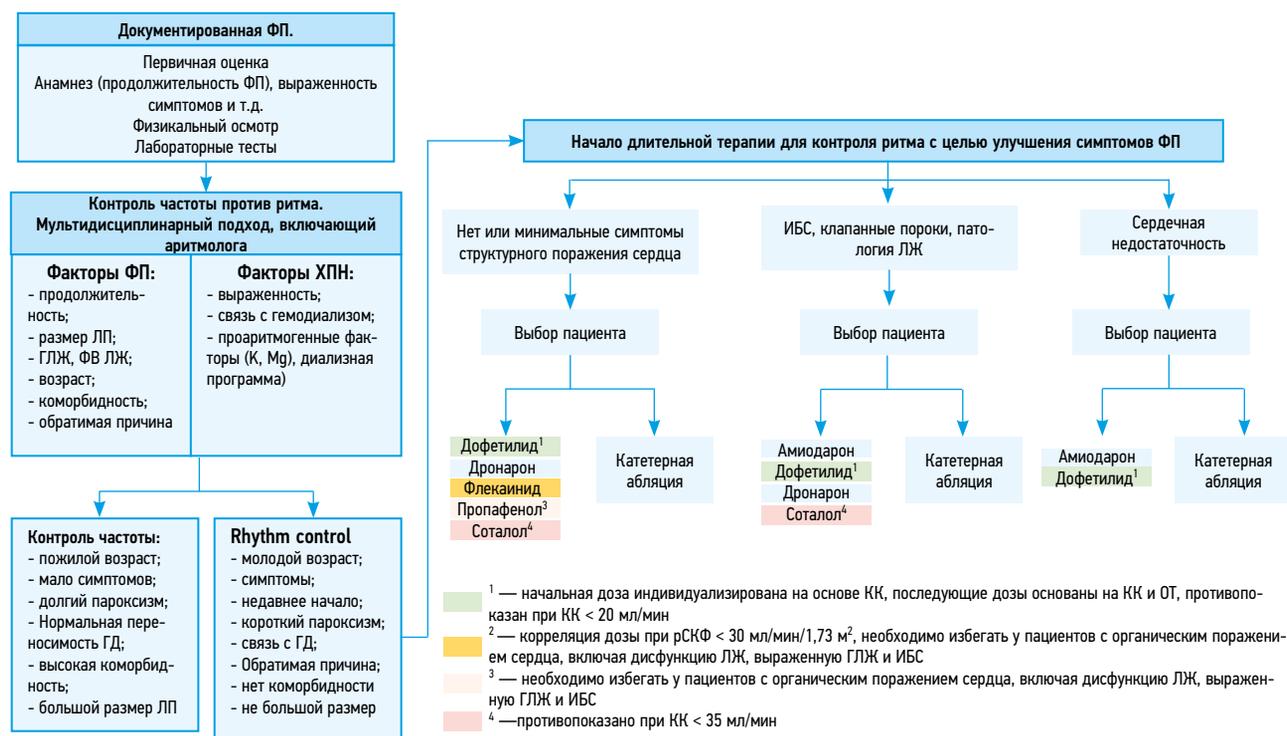


Рис. 2. Алгоритм принятия решения по контролю частоты или контролю ритма при хронической болезни почек. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ГД — хронический гемодиализ; ЛП — левое предсердие; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ФВ — фракция выброса (адаптировано из [6])

снижения почечной экскреции (атенолол и соталол), необходимо корректировать дозу препаратов, имеющих смешанный метаболизм (бисопролол). Пациентам с ХБП предпочтительно назначать липофильные препараты, которые метаболизируются в печени (такие как метопролол и карведилол) [2, 6].

Результаты когортного исследования по оценке риска применения дигоксина у пациентов с ХБП для лечения ФП и СН, в которое было включено в общей сложности 31 933 пациента с ХБП, показали, что смертность от всех причин в группе, принимавшей дигоксин, была выше по сравнению с группой, не принимавшей дигоксин [41]. В случаях, когда медикаментозная терапия не контролирует частоту сокращения желудочков, должны рассматриваться абляция АВ-соединения и имплантация электрокардиостимулятора. Однако высокая частота осложнений при трансвенозном доступе электрокардиостимулятора у пациентов на гемодиализе ограничивает применение этого метода [6].

Контроль ритма. Кардиоверсия постоянным током более эффективна в восстановлении синусового ритма, чем антиаритмические препараты, и, в отличие от большинства этих препаратов, применение метода не зависит от функции почек (рис. 2). Однако риск рецидива ФП выше по мере утяжеления стадии ХБП; с другой стороны, у пациентов с ХБП, у которых сохраняется синусовый ритм, наблюдается улучшение функции почек. Применение препаратов для контроля ритма классов IA (диазепирамид, хинидин), IC (флекаинид, пропафенон) и класса

III (дофетилид, дронедарон, соталол) у пациентов с ХБП ограничено у лиц со снижением почечного клиренса и структурного поражения сердца из-за проаритмических рисков. Остается неизвестным, имеется ли более выраженная органная токсичность амиодарона у пациентов с ХБП. Катетерная абляция для удержания синусового ритма более эффективна, чем только антиаритмические препараты, у пациентов с ХБП, как и в общей популяции [2, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожидается увеличение числа пациентов, имеющих одновременно ФП и ХБП, в том числе пациентов с ФП на ХГД. Сосуществование обоих состояний приводит к увеличению риска как тромбоемболий, так и геморрагий, и который особенно высок среди пациентов с ТПН, получающих ХГД. Субстратом ФП является предсердная кардиомиопатия, со структурным, электрофизиологическим, молекулярным ремоделированием предсердий; изучение патогенеза ФП на молекулярном уровне началось недавно. Понимание биологических путей патогенеза ФП может помочь в будущем разработать новые подходы к терапии как пациентов с ФП и ХБП, так и с ФП в общей популяции.

В настоящее время среди пациентов с ТПН внедряются уже известные в общей популяции больных ФП методы профилактики ТЭО и стратегии лечения ФП, собирается доказательная база для возможности

их применения среди больных ХБП С4/С5, в том числе пациентов на ХГД, для чего требуется проведение масштабных РКИ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dai H., Zhang Q., Much A.A., et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017 // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021. Vol. 7, No. 6. P. 574–582. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa061
2. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 7. С. 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
3. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № 9. С. 4701. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701
4. Рабочая группа. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек. Основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург: 2012. 51 с.
5. Cockwell P., Fisher L.-A. The global burden of chronic kidney disease // *Lancet*. 2020. Vol. 395 (10225) P. 662–664. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0
6. Туралия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х.-Х. и др. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам // *Нефрология*. 2019. Т. 23, № 2. С. 18–40. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40
7. Ding W.Y., Gupta D., Wong C.F., Lip G.Y.H. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Cardiovasc Res*. 2021. Vol. 117, No. 4. P. 1046–1059. DOI: 10.1093/cvr/cvaa258
8. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data // *European Heart Journal*. 2020. P. 1–38. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
9. Reinecke H., Engelbertz C., Bauersachs R., et al. Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study // *Circulation*. 2023. Vol. 147, No. 4. P. 296–309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779
10. Park H., Yu H.T., Kim T.H., et al. Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation Patients with Advanced Chronic Kidney Disease: CODE-AF Registry // *Yonsei Med J*. 2023. Vol. 64, No. 1. P. 18–24. DOI: 10.3349/ymj.2022.0455
11. Fink T., Paitazoglou C., Bergmann M.W., et al. Left atrial appendage closure in end-stage renal disease and hemodialysis: Data from a German multicenter registry // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2023. Vol. 101, No. 3. P. 610. DOI: 10.1002/ccd.30559
12. Bansal N., Zelnick L.R., Alonso A., et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 12. P. 1386–98. DOI: 10.2215/CJN.01860217
13. Kim S.M., Jeong Y., Kim Y.L., et al. Association of Chronic Kidney Disease With Atrial Fibrillation in the General Adult Population: A Nationwide Population-Based Study // *J Am Heart Assoc*. 2023. Vol. 12, No. 8. P. e028496. DOI: 10.1161/JAHA.122.028496
14. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. 2011. Vol. 123, No. 25. P. 2946–53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982
15. Zimmerman D., Sood M.M., Rigatto C., et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis // *Nephrol Dial Transplant*. 2012. Vol. 27. P. 3816–3822. DOI: 10.1093/ndt/gfs416
16. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13. С. 44–50. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8
17. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication // *Heart Rhythm*. 2017. Vol. 14, No. 1. P. e3–e40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028
18. Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F., et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease // *J Am Coll Cardiol*. 2007. No. 50. P. 217–224. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.037
19. Everett T.H., Olgin J.E. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2007. Vol. 4. P. S24–S27. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.040
20. Verheule S., Sato T., Everett T., et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 // *Circ Res*. 2004. Vol. 9, No. 4. P. 1458–1465. DOI: 10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d
21. Qiu H., Ji C., Liu W., et al. Chronic Kidney Disease Increases Atrial Fibrillation Inducibility: Involvement of Inflammation, Atrial

- Fibrosis, and Connexins // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9, P. 1726. DOI: 10.3389/fphys.2018.01726
- 22.** Fukunaga N., Takahashi N., Hagiwara S., et al. Establishment of a model of atrial fibrillation associated with chronic kidney disease in rats and the role of oxidative stress // *Heart Rhythm.* 2012. Vol. 9. P. 2023–31. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.019
- 23.** Zoccali C., Vanholder R., Massy Z.A., et al. European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the ERA-EDTA. The systemic nature of CKD // *Nat Rev Nephrol.* 2017. Vol. 13. P. 344–358. DOI: 10.1038/nrneph.2017.52
- 24.** Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y.H., et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study // *Am J Kidney Dis* 2004. Vol. 43, P. 244–253. DOI: 10.1053/j.ajkd.2003.10.037
- 25.** Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760
- 26.** Yao C., Veleva T., Scott L.Jr., et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation // *Circulation.* 2018. Vol. 138. No. 20. P. 2227–2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202
- 27.** Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease // *N. Engl. J. Med.* 2017. No. 377. P. 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- 28.** Chen W.-T., Chen Y.-C., Hsieh M.-H., et al. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis // *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015. Vol. 26. P. 203–210. DOI: 10.1111/jce.12554
- 29.** King B.M.N., Mintz S., Lin X. et al. Chronic Kidney Disease Induces Proarrhythmic Remodeling // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2023. Vol. 16, No. 1. P. e011466. DOI: 10.1161/CIRCEP.122.011466
- 30.** Khan A.A., Lip G.Y.H. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications // *Cardiovasc Res.* 2019. Vol. 115. P. 31–45. DOI: 10.1093/cvr/cvy272
- 31.** Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., 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. Vol. 64. P. 2471–2482. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.051
- 32.** Lau Y.C., Proietti M., Guiducci E., et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease // *J Am Coll Cardiol.* 2016. Vol. 68. P. 1452–1464. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.057
- 33.** Qamar A., Bhatt D.L. Anticoagulation therapy: balancing the risks of stroke and bleeding in CKD // *Nat Rev Nephrol.* 2015. Vol. 11. P. 200–202. DOI: 10.1038/nrneph.2015.14
- 34.** Hori M., Matsumoto M., Tanahashi N., et al. J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study // *Circ J.* 2012. Vol. 76, No. 9. P. 2104–2111. DOI: 10.1253/circj.12-0454
- 35.** Siontis K.C., Zhang X., Eckard A., et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States // *Circulation.* 2018. Vol. 138, P. 1519–1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
- 36.** Stanton B.E., Barasch N.S., Tellor K.B. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment // *Pharmacotherapy.* 2017. Vol. 37. P. 412–419. DOI: 10.1002/phar.1905
- 37.** Tan J., Liu S., Segal J.B., et al. Warfarin use and stroke, leading and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *BMC Nephrol.* 2016. Vol. 17. P. 157. DOI: 10.1186/s12882-016-0368-63
- 38.** Yang F., Hellyer J.A., Than C., et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Heart.* 2017. Vol. 103. P. 818–826. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309266
- 39.** Carrero J.J., Evans M., Szummer K., et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation // *JAMA.* 2014. Vol. 311. P. 919–928. DOI: 10.1001/jama.2014.1334
- 40.** Yao R.J.R., Holmes D.N., Andrade J.G., et al. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II // *J Am Heart Assoc.* 2023. Vol. 12, No. 6. P. e026605. DOI: 10.1161/JAHA.122.026605
- 41.** Yang L.J., Hsu S.M., Wu P.H., et al. Association of digoxin with mortality in patients with advanced chronic kidney disease: a population-based cohort study // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, No. 1. P. e0245620. DOI: 10.1371/journal.pone.0245620

REFERENCES

- 1.** Dai H, Zhang Q, Much AA, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study. 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(6):574–582. DOI: 10.1093/ehjqcc/qcaa061
- 2.** Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
- 3.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4701. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701
- 4.** Rabochaya gruppа. Nacionalnye rekomendacii. Hronicheskaya bolezn poček. Osnovnye principy skrininga diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. Saint Petersburg: Levsha, 2012. 51 p. (In Russ.)

5. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395:662–664. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0
6. 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*. 2019;23(2):18–40. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40.
7. Ding WY, Gupta D, Wong CF, Lip GYH. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovasc Res*. 2021;117(4):1046–1059. DOI: 10.1093/cvr/cvaa258
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data. *European Heart Journal*. 2020;1–38. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
9. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*; 2023;147(4):296–309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779
10. Park H, Yu HT, Kim TH, et al. Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation Patients with Advanced Chronic Kidney Disease: CODE-AF Registry. *Yonsei Med J*. 2023;64(1):18–24. DOI: 10.3349/ymj.2022.0455
11. Fink T, Paitazoglou C, Bergmann MW, et al. Left atrial appendage closure in end-stage renal disease and hemodialysis: Data from a German multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2023;101(3):610–6119. DOI: 10.1002/ccd.30559
12. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1386–1398. DOI: 10.2215/CJN.01860217
13. Kim SM, Jeong Y, Kim YL, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Atrial Fibrillation in the General Adult Population: A Nationwide Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(8):e028496. DOI: 10.1161/JAHA.122.028496
14. 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(25):2946–2953. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
15. 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: 10.1093/ndt/gfs416.
16. Boytsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Register of cardiovascular diseases (REQUAZA): diagnosis, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in real outpatient practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13:44–50. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8
17. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3–e40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028
18. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:217–224. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.037
19. Everett TH 4th, Olgin JE. Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4:S24–S27. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.040
20. Verheule S, Sato T, Everett T4th, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res*. 2004;9(4):1458–1465 DOI: 10.1161/01.RES.0000129579.59664.9d
21. Qiu H, Ji C, Liu W, et al. Chronic Kidney Disease Increases Atrial Fibrillation Inducibility: Involvement of Inflammation, Atrial Fibrosis, and Connexins. *Front. Physiol*. 2018;9:1726. DOI: 10.3389/fphys.2018.01726
22. Fukunaga N, Takahashi N, Hagiwara S, et al. Establishment of a model of atrial fibrillation associated with chronic kidney disease in rats and the role of oxidative stress. *Heart Rhythm*. 2012;9:2023–2031. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.019.
23. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, et al. European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the ERA-EDTA. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:344–358. DOI: 10.1038/nrneph.2017.52
24. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GYH, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:244–253. DOI: 10.1053/j.ajkd.2003.10.037.
25. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886–2891. DOI: 10.1161/hc4901.101760.
26. Yao C, Veleza T, Scott LJr, et al. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(20):2227–2242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202
27. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med*. 2017;(377):1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
28. Chen WT, Chen YC, Hsieh MH, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:203–210. DOI: 10.1111/jce.12554.
29. King BMN, Mintz S, Lin X, et al. Chronic Kidney Disease Induces Proarrhythmic Remodeling. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2023;16(1):e011466. DOI: 10.1161/CIRCEP.122.011466
30. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res*. 2019;115:31–45. DOI: 10.1093/cvr/cvy272
31. 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
32. 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
33. 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
34. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study. *Circ J*. 2012;76(9):2104–2111. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0454

- 35.** Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519–1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418
- 36.** Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37:412–419. DOI: 10.1002/phar.1905
- 37.** Tan J, Liu S, Segal JB, et al. Warfarin use and stroke, leeding 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/s12882-016-0368-63
- 38.** 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
- 39.** 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
- 40.** Yao RJR, Holmes DN, Andrade JG, et al. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(6):e026605. DOI: 10.1161/JAHA.122.026605
- 41.** Yang LJ, Hsu SM, Wu PH, et al. Association of digoxin with mortality in patients with advanced chronic kidney disease: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245620. DOI: 10.1371/journal.pone.0245620

ОБ АВТОРАХ

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
eLibrary SPIN: 9503-8950, e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

Михаил Романович Щербаков, клинический ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5838-0336>;
e-mail: misha.sherbakov000@gmail.com

***Людмила Ивановна Аниконова**, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4492-5841>;
eLibrary SPIN: 8431-6103; e-mail: anikonovaspb@mail.ru

AUTHORS' INFO

Natalya V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

Mikhail R. Scherbakov, clinical resident;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5838-0336>;
e-mail: misha.sherbakov000@gmail.com

***Lyudmila I. Anikonova**, assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4492-5841>;
eLibrary SPIN: 8431-6103, e-mail: anikonovaspb@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author