

ISSN 2782-4284 (Print)  
ISSN 2782-4233 (Online)

eurard<sup>3</sup>  
Eurasian Arrhythmology Association

VOLUME 3

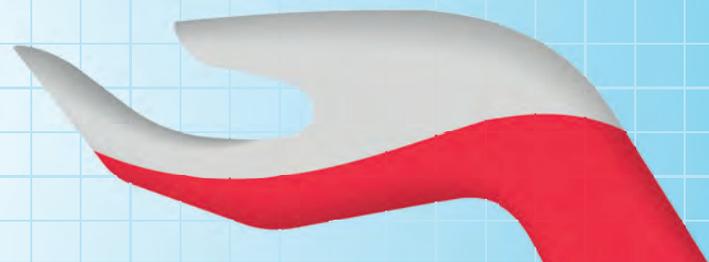
ISSUE 2

2023

# Cardiac Arrhythmias

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/cardar>



ЭКО • БЕКТОР

## FOUNDERS

- North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Eco-Vector

## PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy lane, office 1N,  
Saint Petersburg, 191186, Russia  
E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)  
WEB: <https://eco-vector.com>  
Phone: +7(812)6488367

Federal Supervisory Service on Mass  
Media, Information Technologies and Mass  
Communication (Roskomnadzor)  
ПИ № ФС77-79865

## EDITORIAL

Address:

41 Kirochnaya street,  
Saint Petersburg, 191015, Russia  
Phone: +7(812)303-50-00  
E-mail: [ca@eco-vector.com](mailto:ca@eco-vector.com)

## ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

## OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory  
for all published articles.

## SUBSCRIPTION

To the printed version:

Joint catalog "Press of Russia"

on the website <https://www.pressa-rf.ru>

Index for half yearly subscription – 85697

Index for yearly subscription – 85698

To the electronic version:

<https://journals.eco-vector.com>

<https://elibrary.ru>



# CARDIAC ARRHYTHMIAS

Volume 3 | Issue 2 | 2023

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Published under the supervision of Eurasian Arrhythmology Association

### Editor-in-chief

**Sergey A. Sayganov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: 0000-0001-8325-1937

### Deputy Editors-in-Chief

**Andrey V. Ardashev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia).

ORCID: 0000-0003-1908-9802

**Viktor A. Snezhitskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Belarus Academy of Sciences (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-1706-1243

### Editorial board

**Natalia V. Bakulina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8160-3457

**Leonid L. Bershteyn**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9444-159X

**Inna Z. Gaydukova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3500-7256

**Sergey G. Kanorskii**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0003-1510-9204

**Alexander Kimkov**, Professor (Köln, Germany). ORCID: 0000-0002-1774-938X

**Natalya P. Mitkovskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0002-9088-721X

**Aras Puodziukynas**, Professor (Kaunas, Lithuania). ORCID: 0000-0002-0545-3960

**Evgeniy A. Trofimov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3236-4485

### Head of the editorial office

**Irina L. Urazovskaya**, MD, PhD (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4165-4599

### Executive Editor

**Mariia V. Bersheva** (Saint Petersburg, Russia)

### Editorial Council

**Symbat A. Abzaliyeva**, MD, PhD (Almaty, Kazakhstan).  
ORCID: 0000-0002-2618-1298

**Svetlana A. Alexandrova**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-7795-9709

**Vadim Y. Babokin**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Cheboksary, Russia). ORCID: 0000-0002-2788-8762

**Anna V. Vozdvizhenskaya**, PhD in Linguistics  
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6661-3019

**Grigorii A. Gromyko**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-7942-9795

**Aleksei V. Dudnik** (Irkutsk, Russia).

**Eugeny G. Zhelyakov**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0003-1865-8102

**Elena V. Zaklyazminskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6244-9546

**Irina V. Zotova**, MD, PhD, Assistant Professor  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8309-8231

**Anatoly A. Nechepurenko**, MD, PhD (Astrakhan, Russia).  
ORCID: 0000-0001-5722-9883

**Viktor S. Nikiforov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor  
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7862-0937

**Alexander G. Ovsyannikov**, MD, PhD, Assistant  
Professor (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-0194-3468

**Vera I. Potievskaya**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2459-7273

**Dmitry V. Puzenko**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-2607-3895

**Valery V. Sadovoy**, MD, PhD (Simferopol, Russia).  
ORCID: 0000-0001-5387-0040

**Ilya I. Serebriyskiy**, MD, PhD (Moscow, Russia).  
ORCID: 0000-0002-8762-8831

**Elena A. Sorokina**, MD, Dr. Sci. (Med.)  
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0784-3575

**Marina V. Yakovleva**, MD, PhD (Moscow, Russia)

## УЧРЕДИТЕЛИ

- ООО «Эко-Вектор»
- ФГБОУ ВО СЗГМУ  
им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России

## ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»  
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулочек, д. 3,  
литера А, помещение 1Н  
E-mail: info@eco-vector.com  
WEB: <https://eco-vector.com>  
тел.: +7(812)648-83-67

Журнал зарегистрирован Федеральной  
службой по надзору в сфере массовых  
коммуникаций, связи и охраны  
культурного наследия, свидетельство  
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-79865  
от 18.12.2020

## РЕДАКЦИЯ

191015, Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, д. 41  
Тел.: +7(812)303-50-00  
Факс: +7(812)303-50-35  
E-mail: ca@eco-vector.com

## ПОДПИСКА

На печатную версию журнала:  
Объединенный каталог «Пресса  
России»  
<https://www.pressa-rf.ru>  
Подписной индекс  
на полугодие — 85697,  
на год — 85698.  
На электронную версию журнала:  
<https://journals.eco-vector.com>;  
eLibrary.ru

## OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распростра-  
няется бесплатно — в режиме  
немедленного открытого доступа

## РЕКЛАМА

Отдел размещения рекламы и репринтов  
Тел.: +7 (495) 308 83 89  
E-mail: adv@eco-vector.com

Оригинал-макет изготовлен  
ООО «Эко-Вектор».  
Редактор: *И.Л. Уразовская*  
Редактор переводческих проектов:  
*А.А. Богачев*

Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 6,75. Тираж 200 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».  
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,  
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.  
Тел.: +7(812)646-33-77.  
Подписано в печать 15.07.2023.  
Заказ 3-7227-1v.  
Выход в свет 31.07.2023.

© ФГБОУ ВО СЗГМУ  
им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России, 2023  
© ООО «Эко-Вектор», 2023

16+

ISSN 2782-4284 (Print)  
ISSN 2782-4233 (Online)

# CARDIAC ARRHYTHMIAS

Том 3 | Выпуск 2 | 2023

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается под эгидой Евразийской аритмологической ассоциации врачей  
кардиологов и терапевтов

### Главный редактор

**Сергей Анатольевич Сайганов**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия).  
ORCID: 0000-0001-8325-1937

### Заместители главного редактора

**Андрей Вячеславович Ардашев**, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1908-9802  
**Виктор Александрович Снежицкий**, д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси (Гродно, Белоруссия).  
ORCID: 0000-0002-1706-1243

### Редакционная коллегия

**Наталья Валерьевна Бакулина**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8160-3457  
**Леонид Львович Берштейн**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9444-159X  
**Инна Зурабиевна Гайдукова**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3500-7256  
**Сергей Григорьевич Канорский**, д-р мед. наук, проф. (Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0003-1510-9204  
**Александр Вадимович Кимков**, проф. (Кёльн, Германия). ORCID: 0000-0002-1774-938X  
**Наталья Павловна Митьковская**, д-р мед. наук, проф. (Минск, Белоруссия). ORCID: 0000-0002-9088-721X  
**Арас Лянович Пуоджюкинас**, проф. (Каунас, Литва). ORCID: 0000-0002-0545-3960  
**Евгений Александрович Трофимов**, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3236-4485

### Зав. редакцией

**Ирина Леонидовна Уразовская**, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4165-4599

### Ответственный секретарь

**Мария Владимировна Бершева** (Санкт-Петербург, Россия)

### Редакционный совет

**Сымбат Абдулхаировна Абзалиева**, канд. мед. наук (Алматы, Казахстан). ORCID: 0000-0002-2618-1298  
**Светлана Александровна Александрова**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7795-9709  
**Вадим Егорович Бабокин**, д-р мед. наук (Чебоксары, Россия). ORCID: 0000-0002-2788-8762  
**Анна Вячеславовна Воздвиженская**, канд. филол. наук (Санкт-Петербург, Россия).  
ORCID: 0000-0001-6661-3019; eLibrary SPIN: 5205-7541  
**Григорий Алексеевич Громыко**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7942-9795  
**Алексей Владимирович Дудник** (Иркутск, Россия)  
**Евгений Геннадиевич Желяков**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1865-8102  
**Елена Валерьевна Заклязьминская**, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6244-9546  
**Ирина Вячеславовна Зотова**, канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8309-8231  
**Анатолий Анатольевич Нечепуренко**, канд. мед. наук (Астрахань, Россия). ORCID: 0000-0001-5722-9883  
**Виктор Сергеевич Никифоров**, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7862-0937  
**Александр Георгиевич Овсянников**, канд. мед. наук, доцент (Курск, Россия). ORCID: 0000-0003-0194-3468  
**Вера Исаковна Потиевская**, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2459-7273  
**Дмитрий Владимирович Пузенко**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2607-3895  
**Валерий Иванович Садовой**, канд. мед. наук (Симферополь, Россия). ORCID: 0000-0001-5387-0040  
**Илья Исакович Серебрянский**, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8762-8831  
**Елена Альбертовна Сорокина**, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0784-3575  
**Марина Владимировна Яковлева**, канд. мед. наук (Москва, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/cardar>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*В.В. Ляшенко, А.В. Иванченко, А.С. Постол, С.Н. Азизов, А.Б. Выговский, Ю.А. Шнейдер*

Рецидивы аритмий после торакоскопической процедуры MAZE ..... 5

*Т.И. Макеева, Е.В. Збышевская, М.В. Майер, Ф.А. Талибов, С.А. Сайганов*

Впервые возникшая фибрилляция предсердий у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией  
как манифестация острого повреждения миокарда ..... 17

## ОБЗОРЫ

*Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, А.Г. Апресян, И.Г. Ильяшевич*

Особенности применения пероральных антикоагулянтов в клинической практике:  
фокус на желудочно-кишечные осложнения ..... 29

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

Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек: особенности патогенеза и лечения ..... 41

# CONTENTS

---

## ORIGINAL RESEARCH

*V.V. Lyashenko, A.V. Ivanchenko, A.S. Postol, S.N. Azizov, A.B. Vigovsky, Yu.A. Schneider*  
Recurrence of arrhythmias after thoracoscopic MAZE procedure. . . . . 5

*T.I. Makeeva, E.V. Zbyshevskaya, M.V. Mayer, F.A. Talibov, S.A. Saiganov*  
New-onset atrial fibrillation in patients with SARS-CoV-2 pneumonia as a manifestation  
of acute myocardial injury . . . . . 17

## REVIEWS

*N.V. Bakulina, S.V. Tikhonov, A.G. Apresyan, I.G. Ilyashevich*  
Features of the use of oral anticoagulants in clinical practice: focus on gastrointestinal complications . . . . . 29

*N.V. Bakulina, M.R. Scherbakov, L.I. Anikonova*  
Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: features of pathogenesis and treatment . . . . . 41

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar492331>

Научная статья

# Рецидивы аритмий после торакоскопической процедуры MAZE

В.В. Ляшенко<sup>1</sup>, А.В. Иванченко<sup>1</sup>, А.С. Постол<sup>1</sup>, С.Н. Азизов<sup>2</sup>, А.Б. Выговский<sup>1</sup>, Ю.А. Шнейдер<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральный центр высоких медицинских технологий, Калининград, Россия<sup>2</sup> Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова, Пермь, Россия

**Актуальность.** Торакоскопический вариант операции MAZE изолированно или в сочетании с катетерной абляцией (гибридный подход) получил широкое распространение в лечении фибрилляции предсердий. Однако рецидивы аритмий после таких операций, в особенности, рецидивы фибрилляции предсердий, остаются нерешенной проблемой.

**Цель** — изучение структуры рецидивов аритмий у пациентов с длительно-персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) после первичной эпикардальной абляции по методике Dallas lesion set, а также определение оптимальной стратегии радиочастотной абляции (РЧА) при рецидивах.

**Материалы и методы.** Выполнены 138 процедур катетерной абляции 100 пациентам, обратившимся с рецидивами различных предсердных аритмий после торакоскопической модификации операции MAZE (34 пациентам — 2 и более; 31 человеку — 2, 2 пациентам — 3, 1 человеку — 4). У пациентов с 3 и более процедурами после торакоскопической операции рецидивирующей аритмией была фибрилляция предсердий.

**Результаты.** После торакоскопического варианта операции MAZE (по методике Dallas lesion set) в структуре рецидивов преобладают: 1 — возврат ФП, 2 — инцизионные левопредсердные трепетания, а также остается потенциально аритмогенный субстрат, который необходимо полностью устранять при катетерной РЧА (помимо работы с основной причиной рецидива). Такое минимально необходимое вмешательство подразумевает: контроль и реизоляцию легочных вен; контроль и реизоляцию задней стенки левого предсердия; септальную линию от митрального клапана до правой верхней легочной вены с Y-образным ответвлением к левой верхней легочной вене; кавотрикуспидальный истмус-блок. Это позволит устранить и предотвратить в будущем потенциально возможные инцизионные нарушения ритма по фрагментарным рубцам после торакоскопического MAZE. Пациенты с возвратом ФП представляют наиболее сложную группу. Восстановление синусового ритма при рецидивах ФП после торакоскопического варианта операции MAZE возможно с помощью повторных вмешательств, но может требовать обширных РЧА в обоих предсердиях в результате неоднократных процедур до устранения всех потенциальных механизмов ФП, присутствующих у конкретного пациента.

**Выводы.** Катетерная абляция остается единственным методом эффективного лечения рецидивов после торакоскопической процедуры MAZE, а сложность и многокомпонентность длительно-персистирующей ФП обуславливает частую необходимость повторных процедур, особенно при рецидивах ФП.

**Ключевые слова:** радиочастотная абляция; фибрилляция предсердий; торакоскопическая абляция; гибридный подход; рецидив фибрилляции предсердий; лечение длительно-персистирующей фибрилляции предсердий.

## Как цитировать:

Ляшенко В.В., Иванченко А.В., Постол А.С., Азизов С.Н., Выговский А.Б., Шнейдер Ю.А. Рецидивы аритмий после торакоскопической процедуры MAZE // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 2. С. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar492331>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar492331>

Research Article

# Recurrence of Arrhythmias after Thoracoscopic MAZE procedure

Vitaliy V. Lyashenko<sup>1</sup>, Andrei V. Ivanchenko<sup>1</sup>, Anzhelika S. Postol<sup>1</sup>, Sardor N. Azizov<sup>2</sup>, Alexander B. Vigovsky<sup>1</sup>, Yuri A. Schneider<sup>1</sup>

<sup>1</sup> High Medical Technologies Center, Kaliningrad, Russia

<sup>2</sup> S.G. Sukhanov Federal Centre for Cardiovascular Surgery, Perm, Russia

**BACKGROUND:** thoracoscopic version of the MAZE operation alone or in combination with catheter ablation (hybrid approach) has become widespread in the treatment of atrial fibrillation (AFib). However, recurrences of arrhythmias after such operations, in particular recurrence of AFib, remain unresolved problem.

**AIM:** This study was to establish the structure of arrhythmia recurrence in patients with long-standing persistent AFib after primary epicardial ablation using the Dallas lesion set technique, as well as determining the optimal RFA strategy for recurrence.

**MATERIALS AND METHODS:** 138 catheter ablation procedures for 100 patients, who applied with recurrence of various atrial arrhythmias after thoracoscopic MAZE. 34 patients had 2 or more RFA (31 pts — 2, 2 pts — 3, 1 pts — 4).

**RESULTS:** After Dallas lesion set thoracoscopic ablation in the structure of recurrences dominated: 1 — AFib recurrence; 2 — incisional left atrial flutter. After the operation, a potential arrhythmogenic substrate remains, which must be fully eliminated by RFA (in addition to ablation the main cause of recurrence). This minimally necessary intervention implies: control and re-isolation of the pulmonary veins, control and re-isolation of the posterior wall, septal line from the mitral valve to the right superior pulmonary vein with Y-shaped branch to the left superior pulmonary vein, cava-tricuspid isthmus-blockade. This will eliminate and prevent in the future potentially possible incisional arrhythmias in fragmentary scars after thoracoscopic MAZE procedure. The return of AFib represents the most difficult group of patients. Restoration of sinus rhythm in recurrent AFib after epicardial ablation is possible, but may require extensive ablations in both atriums, as a result of repeated procedures, until all potential arrhythmia mechanisms, present in a particular patient, are eliminated.

**CONCLUSIONS:** catheter ablation remains the only method of effective treatment of recurrences after thoracoscopic MAZE procedure. The complexity and multicomponent nature of long-standing AFib causes the frequent need for repeated procedures, especially in cases of recurrence of atrial fibrillation.

**Keywords:** radiofrequency catheter ablation; atrial fibrillation; thoracoscopic MAZE; Dallas lesion set; hybrid approach; recurrence of atrial fibrillation; treatment of long-standing persistent atrial fibrillation.

**To cite this article:**

Lyashenko VV, Ivanchenko AV, Postol AS, Azizov SN, Vigovsky AB, Schneider YuA. Recurrence of arrhythmias after thoracoscopic MAZE procedure. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(2):5–16. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar492331>

Received: 15.06.2023

Accepted: 14.07.2023

Published: 31.07.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие гибридной хирургии фибрилляции предсердий (ФП) открыло новые перспективы лечения этой патологии, однако, несмотря на накопленный опыт и возросшую эффективность, остаются пациенты с рефрактерными, неоднократно рецидивирующими формами аритмии.

Среди современных методов первичной хирургии длительно-существующей ФП можно выделить операции MAZE в условиях искусственного кровообращения, их торакоскопические варианты и различные нестандартизированные схемы катетерных абляций. Торакоскопическая операция MAZE (TM) приобрела большую популярность в нашей стране в последние годы, наиболее распространена при данном подходе методика изоляции легочных вен биполярными зажимами в сочетании с линейными воздействиями, изолирующими заднюю стенку левого предсердия (ЛП) — Dallas lesion set и модификации) [1, 2].

В данной статье представлены результаты повторных операций пациентам, у которых исходно была исключительно длительно-персистирующая ФП, первично оперированных по схеме DLS. Однако каким бы методом не начиналась хирургия ФП, повторные процедуры в связи с рецидивами после первичной операции остаются исключительной прерогативой катетерных методик. При этом тема специфических механизмов рецидивов после TM детально освещена лишь в немногочисленных работах [3, 4], количество описываемых случаев в которых невелико, а многоцентровые исследования, многолетние наблюдения и стандартная схема повторной катетерной абляции после DLS-хирургии отсутствуют.

**Цель** — изучение структуры рецидивов аритмий у пациентов с длительно-персистирующей ФП после первичной эпикардиальной абляции по методике Dallas lesion set, а также определение оптимальной стратегии радиочастотной абляции (РЧА) при рецидивах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 100 пациентов с рецидивами различных предсердных аритмий после торакоскопической абляции (DLS), прооперированных в ФГБУ ФЦВМТ г. Калининград (Федеральный центр высоких медицинских технологий) в 2020–2022 гг.

Легочные вены (ЛВ) первично были изолированы биполярными зажимами, а для линий, изолирующих заднюю стенку левого предсердия (ЗСЛП), использовался монополярный электрод (AtriCure). Линия по крыше проводилась после предварительного скелетирования стенки предсердия от жира и фиброзных структур, максимально широко, с особым вниманием к области ближе к левым ЛВ, ушку ЛП и месту выхода связки Маршалла, кроме того, выполнялось расширение линии по крыше к аорте. Тестирование блока выхода стимуляцией рутинно не проводилось. Ушко

ЛП лигировалось по турникетной методике всем пациентам [5]. В случае сохранения предсердных аритмий в конце процедуры выполнялась кардиоверсия через короткую ось сердца с восстановлением синусового ритма.

В данной группе незначительно преобладали мужчины (68/100). Все пациенты исходно имели длительно-персистирующую ФП, продолжительность которой до начала лечения составила от 1 года до 10 лет ( $35,8 \pm 10,5$  мес.). Объем ЛП был увеличен и по данным компьютерной томографии перед эпикардиальной абляцией составил  $180 \pm 48$  мл. Фракция выброса левого желудочка по данным исходной Эхо-КГ была умеренно сниженной —  $48 \pm 10$  %.

Катетерная абляция выполнялась в зависимости от срока рецидива аритмии в интервале от раннего послеоперационного периода до 5 лет после первичной операции, с большинством повторных вмешательств в сроки до 6 мес. В протокол проведения эндокардиальной РЧА, помимо картирования и устранения основной причины рецидива, входил контроль изоляции ЛВ и ЗСЛП.

Все пациенты были информированы о тактике лечения и исследования и подписывали соответствующие согласия. Не позже, чем за 48 ч до операции всем пациентам выполняли чреспищеводную Эхо-КГ или компьютерную томографию ЛП для исключения тромбоза ушка ЛП, а также коронарография для исключения патологии коронарных сосудов.

## Антиаритмическая и антикоагулянтная терапия

Постоперационная антиаритмическая терапия (ААТ) (преимущественно, амиодароном) после повторной катетерной процедуры в течение первого месяца проводилась всем пациентам. В последующем, при сохранении синусового ритма, ААТ отменялась. Перед планированием эндокардиальной РЧА ААТ отменялась, учитывая сроки выведения используемого препарата. Пациенты, поступившие на катетерную абляцию, принимали антикоагулянты непрерывно без отмены в периоперационном периоде, в случае варфарина проводился контроль международного нормализованного отношения. Во время эндокардиальной процедуры использовали стандартный протокол антикоагуляции (болюс гепарина 100 МЕ/кг + инфузия через транс-септальные интродьюсеры 1000 МЕ/ч и контроль активированного времени свертывания (АВС) более 300 с).

## Эндокардиальное электрофизиологическое исследование и РЧА

Сценариями проведения РЧА для устранения рецидива аритмии являлись: 1) если предсердная аритмия (исключая ФП) была в ходу — картирование и устранение механизма данной аритмии; 2) если процедура проводилась на синусовом ритме (вне пароксизма) — выполняли попытку индуцировать аритмию; 3) у всех пациентов проводилась проверка (и при необходимости, дополнительные РЧА)

ранее выполненных линий, контроль изоляции ЛВ и задней стенки ЛП; 4) если пациент поступал на ритме ФП (а также в случаях синусового ритма) контролировали изоляцию ЛВ, изоляцию ЗСЛП, РЧА задненижних отделов ЛП [от нижней линии «бокса» ЗСЛП сплошь до коронарного синуса (КС) и вдоль КС], широкая септальная линия от митрального клапана до правой верхней ЛВ с ответвлением линии к верхней левой ЛВ, при сохранении ФП проводили кардиоверсию, при купировании ФП в предсердную тахикардию или трепетание предсердий применяли соответствующие абляции до восстановления синусового ритма [в ряде случаев требовалось исключение активных зон в правом предсердии (ПП)]; 5) дополнительно у всех пациентов выполняли кавотрикуспидальный истмус-блок.

Из 138 повторных процедур 106 проводили на навигационной системе EnSite Precision (Abbot Inc.), остальные 32 процедуры — на Carto 3 (Biosense Webster Inc.). Всем пациентам выполняли двойной транссептальный доступ с использованием неуправляемых интродьюсеров. В качестве электрода для высокоплотного автоматического картирования использовали многополюсный электрод HD-Greedy (Abbot Inc.), электрод Lasso (Abbot Inc., Biosense Webster Inc.), картирование и абляцию также проводили электродами FlexAbility D, CoolFlex M, TactiCath (Abbot Inc.) при использовании EnSite и электродом ThermoCool SmartTouch (Biosense Webster Inc.) при процедурах на Carto.

## Контрольное наблюдение в послеоперационном периоде

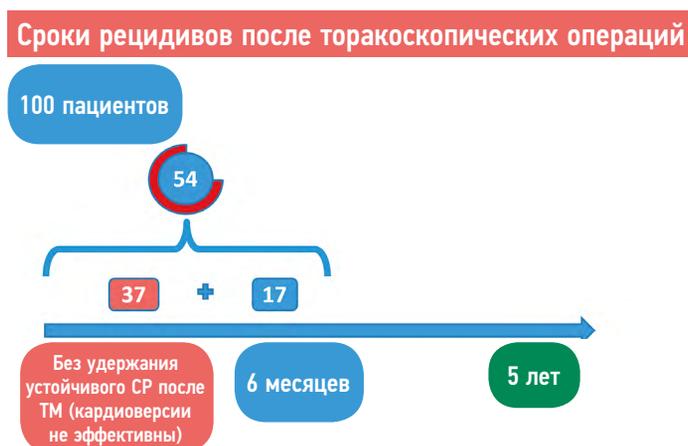
Состояние пациентов контролировали путем визитов в клинику и с использованием удаленного мониторинга [6]. Оценку ритма проводили через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после РЧА (по данным суточного монитора ЭКГ, либо по данным имплантированных устройств). Антиаритмическую терапию отменяли на первом визите через 1 мес. после эндокардиальной процедуры при условии отсутствия устойчивых предсердных аритмий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

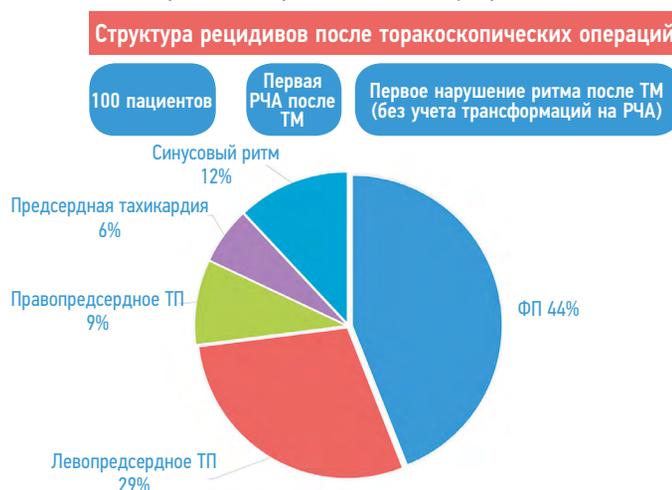
Всего в клинике за период 2020–2022 гг. было выполнено 138 процедур катетерных абляций 100 пациентам, обратившимся с рецидивами различных предсердных аритмий после ТМ. 34 пациента на момент написания данной статьи потребовали выполнения 2 и более РЧА (31 человек — 2, 2 человека — 3, 1 человек — 4). У пациентов в группе 3 РЧА и более после ТМ рецидивирующей аритмией была фибрилляция предсердий (рис. 1). История пациента с 4 РЧА после ТМ описана далее. Восстановление синусового ритма во время абляции без дефибрилляции было связано с более длительным периодом свободы от аритмии в группе многократных повторных вмешательств.



**Рис. 1.** Пациенты с рецидивами аритмий после торакаскопических операций. 34 пациента с 2 РЧА и более после торакаскопической модификации операции MAZE (ТМ). 2 пациента с 3 последовательными РЧА (описаны подробно под ссылками). Оба пациента имели фибрилляцию предсердий как основную рецидивирующую аритмию. 1 пациент с 4 РЧА после ТМ. Восстановление синусового ритма на РЧА было связано с более длительным периодом свободы от аритмии: ТА — торакаскопическая абляция; ДПФП — длительно-персистирующая фибрилляция предсердий; ЛВ — легочные вены; ЗСЛП — задняя стенка левого предсердия; ПП — правое предсердие; ВПВ — верхняя полая вена; КС — коронарный синус; УЛП — ушко левого предсердия; ТП — трепетание предсердий; КТИ — кавотрикуспидальный истмус; МПП — межпредсердная перегородка; СССУ — синдром слабости синусового узла; СР — синусовый ритм



**Рис. 2.** Сроки рецидивов аритмий после торакоскопической модификации операции MAZE (ТМ). Всего 100 пациентов (для случаев нескольких РЧА после ТМ — на схеме срок первого рецидива). 54/100 рецидивов в первые 6 мес., из них 37 без удержания устойчивого синусового ритма после ТМ, несмотря на повторные попытки дефибрилляции. СР — синусовый ритм



**Рис. 3.** Структура рецидивов при проведении первой радиочастотной абляции (РЧА) после торакоскопической модификации операции MAZE (ТМ). Представлены данные по первому нарушению ритма без учета трансформаций во время абляции. «Синусовый ритм» на диаграмме означает, что в начале процедуры РЧА у пациента был синусовый ритм и проводилась индукция, либо стандартная анатомическая схема абляции после ТМ (описана в главе «Материалы и методы»). СР — синусовый ритм; ТП — трепетание предсердий; ФП — фибрилляция предсердий

Первично у всех 100 человек была длительно-персистирующая ФП. РЧА по поводу рецидивов проводилась в сроки от ранних абляций после ТМ без выписки пациента из стационара до 5 лет. Больше половины рецидивов и повторных РЧА (54/100) произошли в первые 6 мес. А 37 из 54 пациентов после первичного ТМ до РЧА оставались без восстановления устойчивого синусового ритма, несмотря на повторные попытки дефибрилляции и антиаритмическую терапию (рис. 2).

#### Осложнения катетерных абляций после торакоскопической модификации операции MAZE

Наиболее часто встречались осложнения сосудистого доступа из-за непреднамеренных пункций артерий в виде артерио-венозных фистул (6), 2 из них потребовали хирургического лечения. У 3 пациентов при контрольной рентгенографии в раннем послеоперационном периоде были выявлены парезы правого диафрагмального нерва (после абляций в ПП — изоляции верхней полой вены),

бессимптомные, разрешились консервативно. В обсуждаемой группе пациентов не наблюдалось гемоперикардов и тампонад. Однако зафиксирован один случай интраоперационного развития двустороннего гемоторакса (перфорация крыши ЛП абляционным электродом при РЧА непрерывно-рецидивирующей предсердной тахикардии в раннем периоде после ТМ) [7].

#### Электрофизиологические результаты

В начале первой РЧА после ТМ большинство пациентов (44) были на ритме фибрилляции предсердий, 29 имели ритм ЛП-трепетания со стабильным циклом, 12 поступили на синусовом ритме (документированные пароксизмальные нарушения ритма), 9 пациентов были с ритмом типичного ПП-трепетания и 6 — с очаговой непрерывно-рецидивирующей предсердной тахикардией (рис. 3).

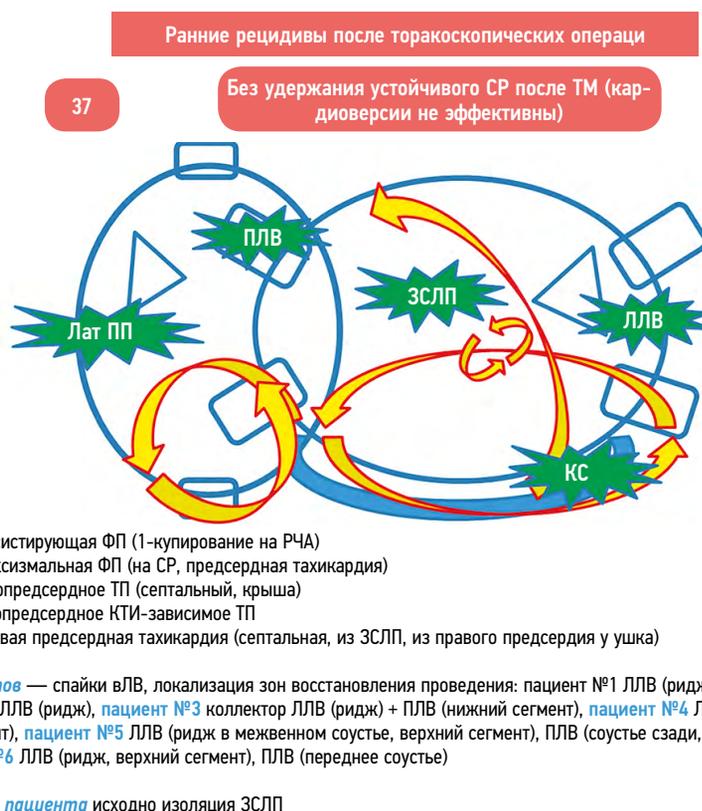
Особый интерес вызывают пациенты без восстановления синусового ритма после ТМ (37 человек). Структура

нарушений ритма в этой группе представлена на рис. 4. Нетипично часто для РЧА после ТМ у этих пациентов встречались неизолированные легочные вены (6/37), особенно в случаях коллекторов левых ЛВ, а изоляция ЗСЛП была состоятельна только в одном случае (1/37). Общее количество нарушений ритма значительно превысило количество пациентов (46 типов предсердных аритмий на 37 пациентов) вследствие трансформаций во время абляции либо реиндукции разных предсердных аритмий в ходе одной процедуры. Лидером среди нарушений ритма была персистирующая ФП и ЛП-трепетания, также 8 из 37 пациентов имели непрерывно-рецидивирующие предсердные тахикардии (локализации подробнее на рис. 4). Всем 37 пациентам в результате РЧА удалось интраоперационно восстановить устойчивый синусовый ритм, не полученный в результате ТМ.

Анализ амплитудных карт после ТМ, построенных методом высокоплотного картирования до выполнения РЧА, подтверждает на большем количестве пациентов уже описанные ранее нами «слабые» места ТМ [7, 8]. Типичная зона остаточного проведения сигналов на ЗСЛП после ТМ — нижняя линия у правой нижней ЛВ и крыша ЛП. Типичный цикл ЛП-трепетаний — перимитральный и септальные ре-ентри по причине формирования в результате ТМ неомогенного рубцового поля, не достигающего до кольца митрального клапана.

Показательным для понимания механизмов поддержания и рецидивирования длительно-персистирующей ФП послужил опыт повторных РЧА с интервалами в несколько лет до достижения свободы от аритмии. В описываемой группе был пациент, которому было выполнено 4 РЧА после ТМ (рис. 5–8). Его история проливает свет на причины недостаточной эффективности существующих методик хирургии длительно-персистирующей ФП и заслуживает подробного описания.

Лечение длительно-существующей ФП неизвестной давности у этого пациента начато с выполнения ТМ в 2009 г., через 8 лет с рецидивом персистирующей ФП он обратился в наш центр. В 2018 г. была проведена РЧА № 1: в левом предсердии подтверждена состоятельная изоляция ЗСЛП с ЛВ (активность диссоциирует), дополнительно выполнен кавотрикуспидальный истмус-блок и электроимпульсной терапии (ЭИТ) с восстановлением синусового ритма. Персистирующая ФП рецидивировала через 1 год, в связи с чем провели РЧА № 2, на которой обнаружена выраженная залповая активность на межпредсердной перегородке и площадке рудимента ушка ЛП, однако, выполненные абляции в этих областях не привели к купированию ФП, и снова синусовый ритм восстановлен посредством ЭИТ, на синусовом ритме был подтвержден кавотрикуспидальный истмус-блок. Нормальный ритм продержался после этих воздействий



**Рис. 4.** Результаты радиочастотной абляции (РЧА) пациентов, у которых торакоскопический вариант операции MAZE (ТМ) не привел к восстановлению устойчивого синусового ритма. В этой группе чаще встречались неизолированные легочные вены, что в целом нетипично для пациентов после ТМ. СР — синусовый ритм; ТП — трепетания предсердий; ФП — фибрилляция предсердий; ЛЛВ — левые легочные вены; ПЛВ — правые легочные вены; ЗСЛП — задняя стенка левого предсердия; КС — коронарный синус; ЛатПП — латеральные отделы правого предсердия; КТИ — кавотрикуспидальный истмус

## Долгий путь к синусовому ритму, многокомпонентность ФП

Длительно-персистирующая ФП.

**ТМ+торакометрия (2009г. Вильнос)**

Рецидив персистирующей ФП через 8 лет.

**№1 РЧА в ЛП+РЧА КТИ+кардиоверсия**

Рецидив персистирующей ФП через 1 год.

**№2 РЧА перегородки ЛП, площадки УЛП+кардиоверсия**

Рецидив персистирующей ФП через 3 года.

**№3 РЧА в ЛП: изоляция площадки УЛП+расширение ИЗСЛП вниз до КС+КС+МПП слева, РЧА в ПП: МПП справа+изоляция ВПВ+устье КС+кардиоверсия**

Ранний рецидив непрерывно-рецидивирующей ФП (очаговой формы) без эффекта от кардиоверсии через 2 дня

**№4 РЧА в правом предсердии с восстановлением устойчивого СР на абляции**

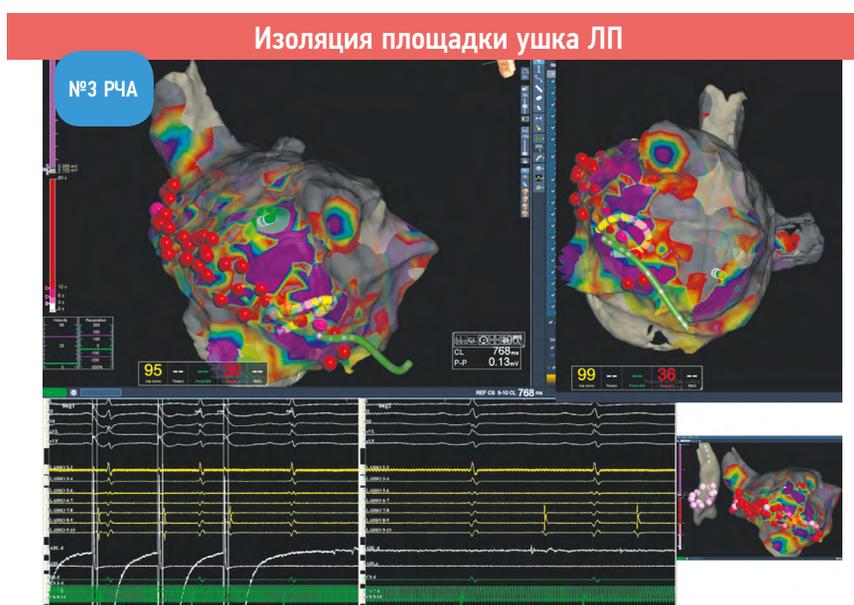
№2 РЧА

Ритм ФП. ЛВ и ЗСЛП изолированы, **диссоциируют**. Выраженная залповая активность на перегородке, на площадке рудимента УЛП. Многочисленные РЧА по спайкам на перегородке, вокруг площадки УЛП без влияния на ФП. Кардиоверсия с восстановлением СР.

№3 РЧА

Ритм ФП. ЛВ и ЗСЛП изолированы, **диссоциируют**. Следы **септальной** линии. Выполнена изоляция площадки с резецированным УЛП (митральная линия **передняя** + РЧА **септально**, точка достижения изоляции на МК) параметры 40 Вт-30-40 сек. РЧА 50 Вт-15 сек по зонам активности ниже нижней линии бокса до уровня и вдоль КС. РЧА 30 Вт МПП справа перед ПЛВ и до уровня ОЯ. Изоляция ВПВ, РЧА в устье КС. Кардиоверсия с восстановлением СР.

**Рис. 5.** История пациента. Множественные радиочастотные абляции (РЧА) после торакоскопического варианта операции MAZE (ТМ) при лечении длительно-персистирующей фибрилляции предсердий (ФП). ЛП — левое предсердие; СР — синусовый ритм; ТП — трепетание предсердий; КТИ — кавотрикуспидальный истмус; УЛП — ушко левого предсердия; ИЗСЛП — изоляция задней стенки левого предсердия; КС — коронарный синус; МПП — межпредсердная перегородка; ПП — правое предсердие; ВПВ — верхняя полая вена; ПЛВ — правые легочные вены; ОЯ — овальная ямка

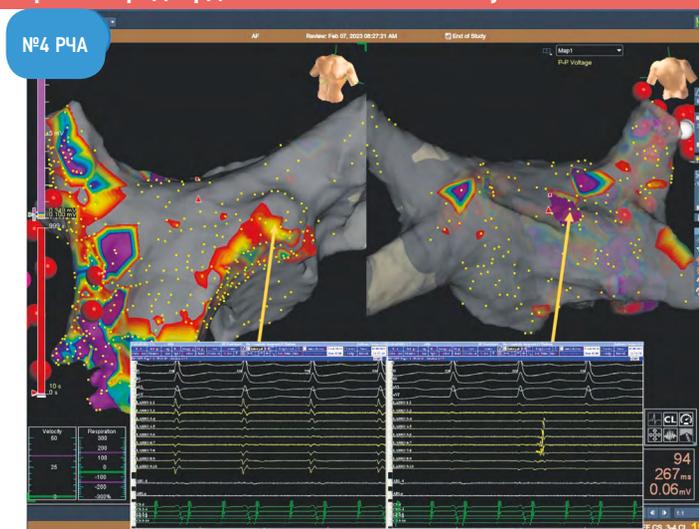


**Рис. 6.** История пациента. Множественные РЧА после ТМ при лечении длительно-персистирующей ФП. Подробное описание в тексте. РЧА № 3. Стимуляция с абляционного электрода с диссоциированным локальным захватом площадки рудимента ушка левого предсердия и спонтанная активность внутри заблокированной зоны. Абляционные точки митральной линии и на перегородке справа скрыты

3 года. РЧА № 3 по поводу рецидива персистирующей ФП проводилась в объеме: в ЛП — митральный блок + септальная линия с достижением изоляции площадки рудимента ушка левого предсердия (диссоциирующая активность), расширение РЧА от ЗСЛП вниз до уровня коронарного синуса, вдоль коронарного синуса; также на РЧА № 3 была начата работа в ПП — абляции межпредсердной перегородки справа от уровня проекции

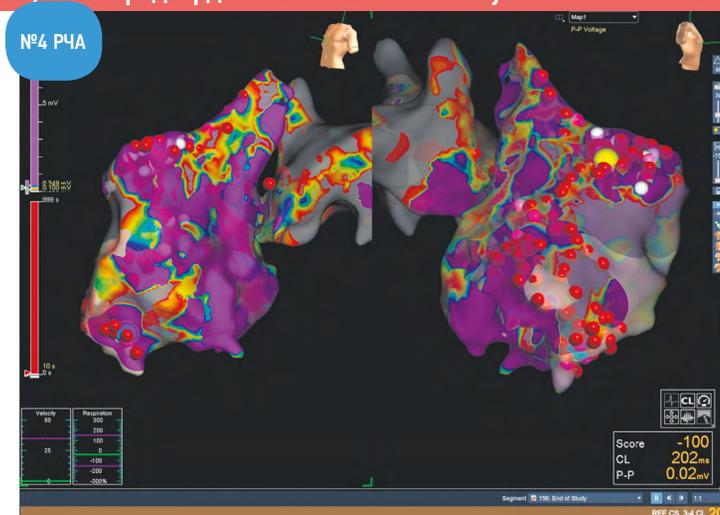
правых легочных вен до овальной ямки + изоляция верхней полой вены + абляции устья КС. Несмотря на большой объем РЧА, для купирования ФП снова понадобилась ЭИТ. На второй день после РЧА № 3 возник ранний рецидив нарушений ритма, но уже в виде непрерывно-рецидивирующей очаговой тахикардии, переходящей в ФП. Через 3 мес. пациент поступил на РЧА № 4: в начале операции в ЛП подтверждена полная изоляция

## РЧА в правом предсердии с восстановлением устойчивого СР на абляции



**Рис. 7.** История пациента. Множественные радиочастотные абляции после торакоскопического варианта операции MAZE при лечении длительно-персистирующей фибрилляции предсердий. РЧА № 4. Контроль левого предсердия. Сохраняющаяся изоляция площадки рудимента ушка левого предсердия (ЛП) со спонтанной диссоциированной активностью. Фиолетовые области на задней стенке левого предсердия — диссоциированная активность блока легочные вены – задняя стенка левого предсердия

## РЧА в правом предсердии с восстановлением устойчивого СР на абляции

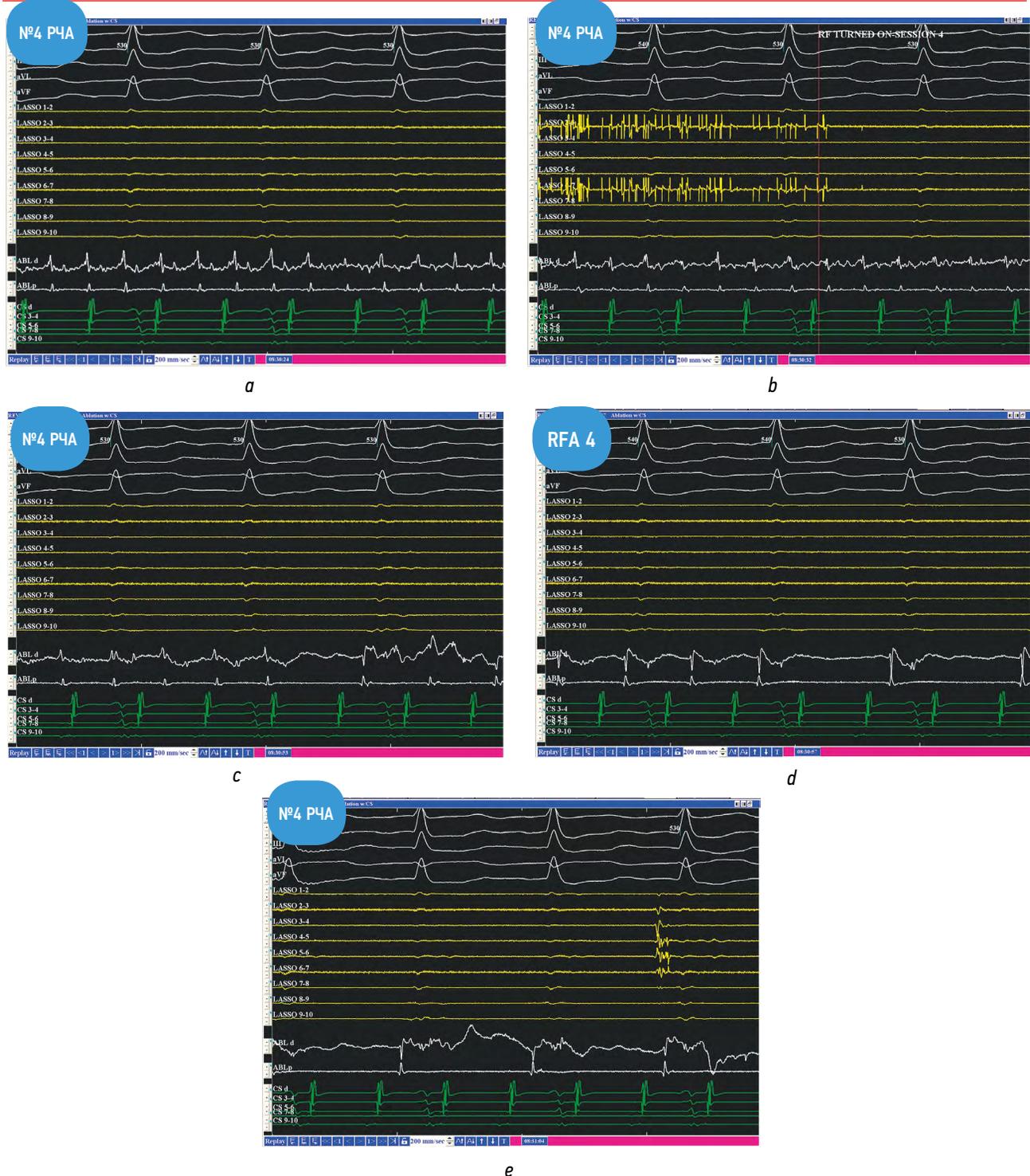


**Рис. 8.** История пациента. Множественные радиочастотные абляции после торакоскопического варианта операции MAZE при лечении длительно-персистирующей фибрилляции предсердий. РЧА № 4. Амплитудная карта правого предсердия в конце операции. На желтой точке у основания ушка правого предсердия — переключение цикла предсердной тахикардии, на синей точке в нижне-латеральных отделах правого предсердия — восстановление синусового ритма.

блока ЛВ – ЗСЛП + площадки ушка ЛП (активность диссоциирует), далее РЧА проводились в ПП. На РЧА № 4 у пациента уже не было ФП, а регистрировалась регулярная тахикардия с циклом 250 мс, после РЧА у основания ушка ПП ритм трансформировался в предсердную тахикардию с циклом 270 мс, которая была купирована при РЧА в нижне-латеральных отделах ПП. В правом предсердии обнаружены области активности гораздо быстрее цикла тахикардии, причем активность в них постепенно замедлялась и купировалась во время РЧА (рис. 9), а после восстановления устойчивого синусового

ритма эти зоны демонстрировали диссоциирующие изолированные залпы (рис. 10), подобно тем, что регистрировались на ЗСЛП и на площадке ушка ЛП. Данная находка свидетельствует о существовании областей залповой активности, которые могут выступать потенциальными триггерами ФП не только в ЛП, но и, как у представленного пациента, в ПП. Пока все такие области не будут изолированы, аритмия рецидивирует. После восстановления синусового ритма на РЧА № 4 пациент находится под пристальным наблюдением. Данных об аритмиях в течение года не получено.

**РЧА в правом предсердии с восстановлением устойчивого СР на абляции**



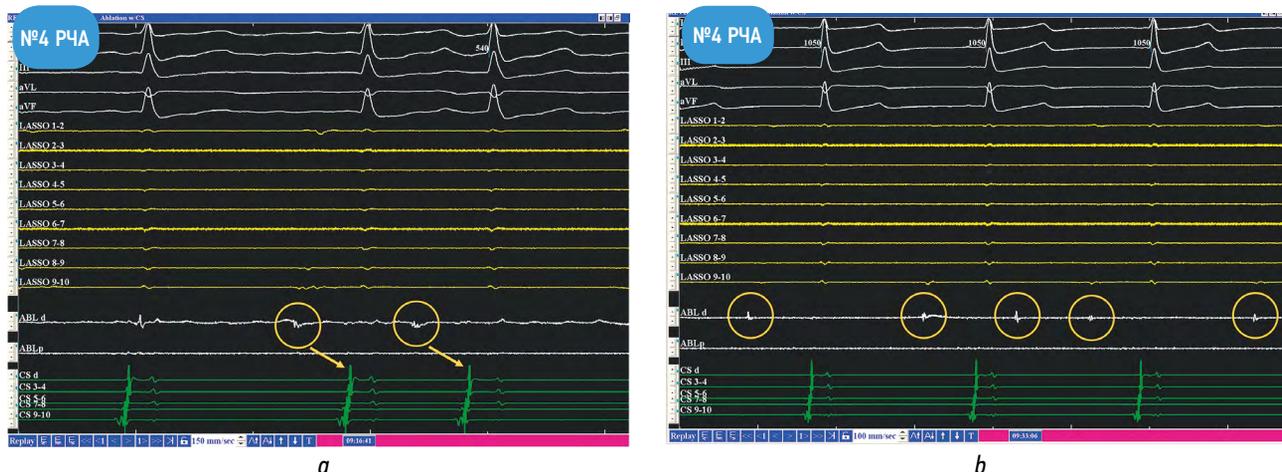
**Рис. 9.** История пациента. Множественные радиочастотные абляции (РЧА) после торакоскопического варианта операции MAZE при лечении длительно-персистирующей фибрилляции предсердий. РЧА № 4. Активная область в правом предсердии. Серия иллюстраций в хронологическом порядке, отражающих изменение активности аритмогенной зоны под воздействием абляции: *a* — частая залповая активность до начала РЧА; *b–d* — постепенное замедление цикла и купирование спонтанной активности во время РЧА; *e* — ритм этой области после выполнения РЧА

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Развитие гибридной хирургии в последние годы привело к накоплению опыта повторных катетерных вмешательств. Однако представленные в литературе

работы немногочисленны, а количество описываемых случаев, как правило, не велико. Часто речь идет о плано-реализуемом гибридном подходе, когда РЧА выполняли вне зависимости от рецидивирования аритмии.

## РЧА в правом предсердии с восстановлением устойчивого СР на абляции



**Рис. 10.** История пациента. Множественные радиочастотные абляции (РЧА) после торакоскопического варианта операции MAZE при лечении длительно-персистирующей фибрилляции предсердий. РЧА № 4: *a* — спонтанная активность неизолированной области в правом предсердии после восстановления синусового ритма; *b* — диссоцирующая спонтанная залповая активность изолированной области в правом предсердии на фоне синусового ритма.

Группы пациентов практически во всех исследованиях разнородны и включают как пароксизмальные, так и длительно-персистирующие формы ФП [9–11]. Все эти факторы приводят к разрозненным данным о причинах возврата аритмий. В представленном исследовании рассмотрены случаи пациентов только с рецидивами нарушений ритма после ТМ по методике Dallas lesion set. Все они исходно имели длительно-персистирующую форму ФП. В нашей более ранней работе [7] уже были описаны основные особенности и «слабые места» эпикардиальной абляции: нанесение линий монополярным электродом не гарантирует трансмуральность повреждения, в результате формируется потенциально аритмогенный негомогенный рубец; при расширении линии до аорты сохраняется участок интактного миокарда между рубцовым полем и фиброзным кольцом митрального клапана, что создает субстрат для перимитрального трепетания; сильной стороной методики является биполярная абляция ЛВ, позволяющая практически гарантированно изолировать все ЛВ; помимо восстановления проведения на ЗСПП причиной рецидива могут быть очаговые предсердные тахикардии различных локализаций. Дальнейшее изучение этой группы пациентов в данном исследовании подтверждает, уже на большем количестве случаев, описанные особенности. Появились данные многолетних наблюдений и многократных повторных процедур по поводу рецидивов аритмий, что наглядно демонстрирует насколько многокомпонентно устроена длительно-персистирующая ФП. Все механизмы рецидивирования после ТМ можно разделить на две группы: первая — аритмогенный субстрат, сформированный в результате первичной операции, и вторая — индивидуальные механизмы самой ФП, оставшиеся вне предшествующих абляций. Если первая группа причин стереотипна

и определяется, в первую очередь, особенностями методики эпикардиальной абляции, то напрашивается необходимость стереотипного набора катетерных РЧ-воздействий, устраняющих во время повторной процедуры все потенциально аритмогенные последствия ТМ. В такое вмешательство необходимо включать: контроль и реизоляцию легочных вен; контроль и реизоляцию задней стенки ЛП; септальную линию от митрального клапана до правой верхней ЛВ с Y-образным ответвлением к левой верхней ЛВ; кавотрикуспидальный истмус-блок. Этот набор РЧА позволит устранить и предотвратить в будущем потенциально возможные инцизионные нарушения ритма по фрагментарным рубцам после ТМ. Выполнение его сразу на первой РЧА при рецидиве послужит электрофизиологически обоснованной профилактикой части рецидивов. Вторая группа причин повторных процедур — индивидуальные механизмы самой ФП, не затронутые предшествующей операцией, — менее стандартизируема и включает в себя предсердные тахикардии заранее непредсказуемых локализаций (часто несколько механизмов у одного пациента), что требует в каждом конкретном случае различного набора обширных абляций как в ЛП, так и в ПП для устранения всех активных зон, поддерживающих и запускающих ФП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало, что после ТМ (по методике Dallas lesion set) в структуре рецидивов преобладают: возврат ФП и инцизионные нарушения ритма. Эпикардиальными абляциями создается потенциально аритмогенный субстрат, который необходимо полностью устранять при катетерной РЧА, помимо работы с основной причиной рецидива аритмии. Возврат ФП представляет

самую сложную группу пациентов. Восстановление синусового ритма при рецидивах ФП после ТМ возможно, но возможно, потребуются обширные РЧА в обоих предсердиях в результате повторных процедур до устранения всех потенциальных механизмов ФП, присутствующих у конкретного пациента.

## 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.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cox J.L., Churyla A., Malaisrie S.C., et al. Hybrid Maze Procedure for Long Standing Persistent Atrial Fibrillation // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018. Vol. 107, № 2. P. 610–618. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064
2. Пиданов О.Ю., Богачев-Прокофьев А.В., Елесин Д.А., и др. Торакоскопическая абляция для лечения пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий в России // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018. Т. 22, № 2. С. 14–21. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-14-21
3. On Y.K., Park K.M., Jeong D.S., et al. Electrophysiologic results after thoracoscopic ablation for chronic atrial fibrillation // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015. Vol. 100, № 3. P. 1595–1603. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.127
4. Osmancik P., Budera P., Zdarska E., et al. Electrophysiological Findings Following Surgical Thoracoscopic Atrial Fibrillation Ablation // *HeartRhythm*. 2016. Vol. 10. P. 981–985. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.007
5. Шиленко П.А., Цой М.Д., Черкес А.Н., и др. Турникетная техника лигирования ушка левого предсердия при торакоскопической абляции // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017. Т. 6, С. 57–60. DOI: 10.17116/kardio201710657-60
6. Постол А.С., Неминуший Н.М., Иванченко А.В., и др. Анализ аритмических эпизодов у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами и высоким риском ВСС //

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 5. С. 38–46. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-5-38-46
7. Ляшенко В.В., Иванченко А.В., Постол А.С., Шиленко П.А., Выговский А.Б., Шнейдер Ю.А. Электрофизиологические механизмы аритмий после торакоскопической процедуры Maze // *Вестник аритмологии*. 2020. Т. 27, № 2. С. 5–15. DOI: 10.35336/VA-2020-2-5-15
  8. Ляшенко В.В., Иванченко А.В., Постол А.С., и др. Изоляция задней стенки левого предсердия – различные подходы к одной цели // *Анналы аритмологии*. 2021. Т. 18, № 1. С. 15–25. DOI: 10.15275/annaritm.2021.1.2
  9. Gelsomino S., Van Breugel H.N., Pison L., et al. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation // *Eur J Cardiothoracic Surgery*. 2013. Vol. 45. P. 401–407. DOI: 10.1093/ejcts/ezt385
  10. La Meir M., Gelsomino S., Luca F., et al. Minimally invasive thoracoscopic hybrid treatment of lone atrial fibrillation. Early results of monopolar versus bipolar radiofrequency source // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012. Vol. 14. P. 445–450. DOI: 10.1093/icvts/ivr142
  11. Pison L., Gelsomino S., Luca F., et al. Effectiveness and safety of simultaneous hybrid thoracoscopic and endocardial catheter ablation of lone atrial fibrillation // *Ann Cardiothorac Surg*. 2014. Vol. 3. P. 38–44. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.10

## REFERENCES

1. Cox JL, Churyla A, Malaisrie SC, et al. Hybrid Maze Procedure for Long Standing Persistent Atrial Fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;107(2):610–618. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.064
2. Pidanov OU, Bogachev-Prokofiev AV, Elesin DA, et al. Thoracoscopic ablation for isolated AFib treatment in Russia. *Circulation pathology and Cardio-thoracic surgery*. 2018;22(2):14–21. (In Russ.) DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-14-21
3. On YK, Park KM, Jeong DS, et al. Electrophysiologic results after thoracoscopic ablation for chronic atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;100(3):1595–1603. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.127
4. Osmancik P, Budera P, Zdarska E, et al. Electrophysiological Findings Following Surgical Thoracoscopic Atrial Fibrillation Ablation. *HeartRhythm*. 2016;10:981–985. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.007
5. Shilenko PA, Tsoi MD, Cherkes AS, et al. Turnstile left atrial appendage occlusion during thoracoscopic ablation. *Cardiology and Cardio-thoracic surgery*. 2017;6:57–60. (In Russ.) DOI: 10.17116/kardio201710657-60
6. Postol AS, Neminushii NM, Ivanchenko AV, et al. Analysis of arrhythmic events in patients group with ICD and high risk of SCD. *Cardiovascular therapy and prophylactic*. 2019;18(5):38–46. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2019-5-38-46

7. Lyashenko VV, Ivanchenko AV, Postol AS, et al. Electrophysiological mechanisms of arrhythmias after thoracoscopic Maze procedure. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(2):5–15. (In Russ.) DOI: 10.35336/VA-2020-2-5-15
8. Lyashenko VV, Ivanchenko AV, Postol AS, et al. Isolation of the posterior wall of the left atrium – different approaches to the same goal. *Annaly aritmologii*. 2021;18(1):15–25. (In Russ.) DOI: 10.15275/annaritmol.2021.1.2
9. Gelsomino S, Van Breugel HN, Pison L, et al. Hybrid thoracoscopic and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothoracic Surgery*. 2013;45:401–407. DOI: 10.1093/ejcts/ezt385
10. La Meir M, Gelsomino S, Luca F, et al. Minimally invasive thoracoscopic hybrid treatment of lone atrial fibrillation. Early results of monopolar versus bipolar radiofrequency source. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:445–450. DOI: 10.1093/icvts/ivr142
11. Pison L, Gelsomino S, Luca F, et al. Effectiveness and safety of simultaneous hybrid thoracoscopic and endocardial catheter ablation of lone atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3:38–44. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.12.10

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**\*Виталий Валерьевич Ляшенко**, врач, сердечно-сосудистый хирург; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8501-4801>; eLibrary SPIN: 3023-3477; e-mail: [vitalylyashenko5@gmail.com](mailto:vitalylyashenko5@gmail.com)

**Андрей Владимирович Иванченко**, заведующий отделением; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5501-4926>; e-mail: [ivancha74@gmail.com](mailto:ivancha74@gmail.com)

**Анжелика Сергеевна Постол**, врач кардиолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0983-3773>; e-mail: [postol-75@mail.ru](mailto:postol-75@mail.ru)

**Сардор Норматович Азизов**, врач, сердечно-сосудистый хирург; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1678-9175>; e-mail: [sazizov@gmail.com](mailto:sazizov@gmail.com)

**Александр Борисович Выговский**, заместитель главного врача; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4832-2028>; e-mail: [vygovsky@list.ru](mailto:vygovsky@list.ru)

**Юрий Александрович Шнейдер**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>; e-mail: [schneider2000@mail.ru](mailto:schneider2000@mail.ru)

## AUTHORS INFO

**\*Vitaly V. Lyashenko**, cardiovascular surgeon; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8501-4801>; eLibrary SPIN: 3023-3477; e-mail: [vitalylyashenko5@gmail.com](mailto:vitalylyashenko5@gmail.com)

**Andrei V. Ivanchenko**, head of the department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5501-4926>; e-mail: [ivancha74@gmail.com](mailto:ivancha74@gmail.com)

**Anzhelika S. Postol**, cardiologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0983-3773>; e-mail: [postol-75@mail.ru](mailto:postol-75@mail.ru)

**Sardor N. Azizov**, cardiovascular surgeon; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1678-9175>; e-mail: [sazizov@gmail.com](mailto:sazizov@gmail.com)

**Alexander B. Vigovsky**, deputy Chief Physician; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4832-2028>; e-mail: [vygovsky@list.ru](mailto:vygovsky@list.ru)

**Yuri A. Schneider**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>; e-mail: [schneider2000@mail.ru](mailto:schneider2000@mail.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321501>

Научная статья

# Впервые возникшая фибрилляция предсердий у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией как манифестация острого повреждения миокарда

Т.И. Макеева, Е.В. Збышевская, М.В. Майер, Ф.А. Талибов, С.А. Сайганов

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

**Актуальность.** За последние три года в мире существенно выросла распространенность фибрилляции предсердий (ФП), что связывают с пандемией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Это сопровождается увеличением количества ишемических инсультов, инфарктов миокарда, развитием сердечной недостаточности вследствие острого повреждения миокарда. В связи с высокой летальностью пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, изучение особенностей впервые возникшей ФП является крайне необходимым.

**Цель** — определить предикторы впервые возникшей ФП у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией, изучить клинические и патофизиологические особенности острого повреждения миокарда.

**Материалы и методы.** У 36 пациентов в возрасте 44–82 лет (в среднем 68,0 года) с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией впервые были зафиксированы пароксизмы ФП. Всем выполнялась компьютерная томография грудной клетки, электрокардиографическое, эхокардиографическое обследование; расчет фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) проводили по методу Симпсона. Определяли сатурацию ( $SpO_2$ ) — насыщение крови кислородом, клинический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, Д-димер, фибриноген, тропонин I.

**Результаты.** Было показано, что наряду с общеизвестными предикторами развития ФП (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда ЛЖ, расширение левого предсердия) при SARS-CoV-2-пневмонии впервые возникшие пароксизмы ФП регистрировались у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста. У 44,4 % пациентов с ФП имела место кардиомегалия с дилатацией обоих предсердий и желудочков и снижением фракции выброса левого желудочка, при этом частота пароксизмов ФП достигала 61,5 %; при сохраненной фракции выброса пароксизмы ФП развивались значительно реже — в 27 % случаев. Установлено, что у пациентов с ФП объем поражения легких составляет в среднем 62,5 % (20–80 %) при сатурации на кислородной поддержке 93 % (76–97 %). Об остром повреждении миокарда свидетельствовали уровни тропонина I в сыворотке крови, превышающие отметку в 2000 нг/л. Показатели СРБ и ферритина крови подтверждали наличие выраженного воспалительного компонента при повреждении миокарда. Высокие концентрации фибриногена крови и Д-димера, достигающие 16301 нг/мл, ассоциировались с склонностью к гиперкоагуляции у пациентов с ФП на фоне SARS-CoV-2-пневмонии.

**Заключение.** Коронавирус SARS-CoV-2 оказывает прямое повреждающее воздействие на миокард и, вероятно, длительно персистирует, что может быть причиной развития ФП у больных острой формой пневмонии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; SARS-CoV-2; предикторы.

## Как цитировать:

Макеева Т.И., Збышевская Е.В., Майер М.В., Талибов Ф.А., Сайганов С.А. Впервые возникшая фибрилляция предсердий у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией как манифестация острого повреждения миокарда // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 2. С. 17–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321501>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321501>

Research Article

# New-onset atrial fibrillation in patients with SARS-CoV-2 pneumonia as a manifestation of acute myocardial injury

Tatiana I. Makeeva, Elizaveta V. Zbyshevskaya, Mark V. Mayer, Faiz A. Talibov, Sergey A. Saiganov

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

**BACKGROUND:** Over the past 3 years, the prevalence of atrial fibrillation (AF) has increased significantly worldwide, which was associated with the pandemic caused by SARS-CoV-2. It is accompanied by an increase in the cases of ischemic stroke, myocardial infarction, and development of heart failure due to acute myocardial injury. Given the high lethality of SARS-CoV-2 infection (COVID-19), studying the characteristics of new-onset AF is essential.

**AIM:** The study aims at determining the predictors of new-onset AF in patients with COVID-19 pneumonia and at analyzing the clinical and pathophysiological characteristics of acute myocardial injury.

**MATERIALS AND METHODS:** In 36 patients aged 44–82 years (average 68.0) with COVID-19 pneumonia, AF paroxysms were recorded for the first time. All of them underwent computed tomography of the chest, electrocardiography, and echocardiography. The left ventricular ejection fraction was calculated using the Simpson method. Oxygen saturation was determined as blood oxygen saturation. Clinical blood tests were performed, C-reactive protein (CRP), ferritin, D-dimer, fibrinogen, and troponin I levels were measured.

**RESULTS:** Along with the well-known predictors of AF development (arterial hypertension, coronary heart disease, left ventricular myocardial hypertrophy, and left atrial dilatation), with COVID-19 pneumonia, new-onset AF paroxysms were recorded in patients of the middle, elderly, and late-life age. In 44.4% of patients with AF, cardiomegaly occurred with dilatation of both atria and ventricles. With decreased left ventricular ejection fraction, the incidence of AF paroxysms reached 61.5%. With preserved ejection fraction, AF paroxysms occurred much less frequently (27%). In patients with AF, the extent of lung damage is on average 62.5% (20–80%) with oxygen support saturation of 93% (76–97%). Serum troponin I levels of >2000 ng/L indicated acute myocardial injury. CRP and blood ferritin values confirmed the presence of a pronounced inflammatory component in myocardial injury. High concentrations of blood fibrinogen and D-dimer, reaching 16,301 ng/mL, were associated with a tendency to hypercoagulation in patients with AF and COVID-19 pneumonia.

**CONCLUSIONS:** COVID-19 has a direct damaging effect on the myocardium and probably persists for a long time, which may induce AF in patients with acute pneumonia.

**Keywords:** atrial fibrillation; SARS-CoV-2; predictors.

**To cite this article:**

Makeeva TI, Zbyshevskaya EV, Mayer MV, Talibov FA, Saiganov SA. New-onset atrial fibrillation in patients with SARS-CoV-2 pneumonia as a manifestation of acute myocardial injury. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(2):17–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321501>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

На рубеже XX–XXI в. невозможно было помыслить о возникновении пандемии какой-либо инфекции. Кажется, что все пандемии остались в прошлом. Мы были убеждены, что вакцинация, которой подвергались широкие слои населения планеты, высокотехнологичные методы диагностики и новые современные противомикробные препараты способны надежно всех защитить. Эпидемия испанского гриппа, вероятно, была последней самой массовой в Европе. В 1918–1919 гг. за 18 мес., в течение которых она длилась, во всем мире заболело более 550 млн человек, или 29,5 % населения планеты. Умерло от 50 до 100 млн человек, или 2,7–5,3 % все заболевших. В РСФСР от испанского гриппа погибли около 3 млн человек. Это составило 3,4 % всего населения страны [1].

В декабре 2019 г. у жителей китайского города Ухань была зафиксирована вспышка пневмонии неизвестной этиологии. При исследовании бронхоальвеолярного секрета и образцов крови пациентов был выявлен возбудитель — РНК-содержащий коронавирус (SARS-CoV-2); заболевание получило название COVID-19 (Coronavirus Disease 19). В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. По состоянию на май 2023 г., число заболевших коронавирусом в мире составило более 765 млн человек, из них умерших — почти 7 млн.

Быстро оправившись после первого шока, обусловленного высокими показателями смертности, все мировое медицинское сообщество приступило к изучению новой болезни. Так, при комплексном анализе 700 аутопсий пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, М.Г. Рыбакова и соавт. [2] установили, что в 43 % случаев именно COVID-19 становится единственной первоначальной причиной смерти. Ведущими танатогенетическими механизмами при COVID-19 являются острая дыхательная и легочно-сердечная недостаточность (СН), полиорганная дисфункция. Наиболее частой коморбидной патологией у больных COVID-19 были сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД) и ожирение [2].

В 2021 г. I. Katsoularis и соавт. [3] провели анализ 86 742 случаев заболеваний COVID-19 в Швеции. Авторы сопоставили полученные результаты с частотой инфарктов миокарда (ИМ) и ишемических инсультов у 348 481 пациента контрольной группы. Это позволило им прийти к выводу, что ИМ и ишемический инсульт являются частью клинической картины COVID-19, риск которых остается существенно повышенным в течение первых 2 нед. после выздоровления.

Нарушения сердечного ритма возникают более чем у 19–21 % пациентов с тяжелым течением COVID-19 [4, 5], при этом частота впервые возникшей фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с COVID-19 варьирует от 3,6 до 6,7 % [6, 7]. Так, в исследовании K.S. Bhatia и соавт. [8],

включавшем 644 пациента с тяжелым течением COVID-19, эпизоды ФП на ЭКГ были зафиксированы впервые в 3,6 % случаев. В метаанализе G.F. Romiti и соавт. [9] сообщалось, что при обследовании 187 716 пациентов с COVID-19 распространенность ФП при COVID-19 была примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции.

По данным A.G. Rosenblatt и соавт. [10], у 27 851 из 30 999 пациентов, госпитализированных с COVID-19, в анамнезе не было ФП. У 1517 (5,4 %) пациентов ФП развилась впервые во время их заболевания COVID-19. Наличие ФП было связано с более высокими показателями общей смертности (45,2 % против 11,9 %) и смертности вследствие ИМ, инсультов, кардиогенного шока и СН (23,8 % против 6,5 %).

J. Wollborn и соавт. [11] сопоставили частоту возникновения ФП у 5005 больных из допандемической когорты и у 2283 пациентов, инфицированных коронавирусом. Оказалось, что частота развития ФП была в 1,57 раза выше у ковид-инфицированных пациентов, по сравнению с больными до пандемии.

**Цель** — выявить предикторы впервые возникшей ФП у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, определить клинические и патофизиологические особенности острого повреждения миокарда.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено контролируемое нерандомизированное когортное исследование. Выборка включила в себя 216 пациентов в возрасте от 23 до 82 лет с SARS-CoV-2-пневмонией, определенной методом ПЦР. Все больные были госпитализированы в остром периоде заболевания на 2–7-е сутки (в среднем 5,2 сут) от начала заболевания.

32 пациента в возрасте от 52 до 86 лет (в среднем 78,6 года) умерли от тяжелой формы двусторонней вирусной пневмонии на 6–10-й день пребывания в стационаре. 30 больных с пароксизмальной формой ФП, возникшей до COVID-19, были исключены из выборки.

У 36 пациентов (I группа) в возрасте 44–82 лет, в среднем 68 лет (табл. 1), с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией впервые в стационаре были зафиксированы пароксизмы ФП. Длительность приступов составляла от 35 с до 3 мин. При проведении компьютерной томографии (КТ) у 2 пациентов со степенью поражения легких КТ1 было зафиксировано 2 пароксизма; у 22 пациентов с КТ2 — 30; у 10 пациентов с КТ3 — 16; у 2 пациентов с КТ4 — 6. Общее количество пароксизмов — 54.

Все пациенты страдали артериальной гипертензией (АГ), у 23 из 36 (63,9 %) в анамнезе была ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе у 8 — ИМ. У 7 из 36 (19,4 %) пациентов определялся СД 2-го типа; индекс массы тела (ИМТ) составил 33,1 (22,0–43,0) кг/м<sup>2</sup>.

Контрольную группу (II группа) составили 64 больных SARS-CoV-2-пневмонией без пароксизмов ФП. Возраст пациентов — от 23 до 64 лет, в среднем — 41 год.

Пациенты I группы были старше, чем пациенты II группы ( $p = 0,0036$ ), они достоверно чаще страдали ИБС, АГ и СД2. Во II группе АГ определялась у 20 из 64 (31,2 %) человек; ИБС — у 3 (4,7 %); СД2 — у 3 (4,7 %); ИМТ составил 26,9 (18,0–36,0) кг/м<sup>2</sup>, что было достоверно меньше, чем у пациентов I группы ( $p = 0,0458$ ).

ЭхоКГ выполнялась на аппаратах Philips EnVisor (Philips Electronics N.V.), Toshiba Artida (Toshiba Medical

Systems) в первые сутки пребывания в стационаре. Исследование проводилось по стандартной методике с использованием В- и М-режимов сканирования, а также импульсно-волнового и непрерывно-волнового режимов. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывалась по методу Симпсона. Выделяли: СН с сохраненной ФВ ( $\geq 50$  %); СН с умеренно сниженной ФВ (40–49 %); СН с низкой ФВ ( $< 40$  %).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа, Me (IQR)	n = 36	II группа, Me (IQR)	n = 64	p
Возраст, годы	68 (44–82)	–	57 (23–64)	–	0,0036
≤ 44 лет	44	1	38 (35–43)	29	–
45–59 лет	57 (46–59)	10	47 (45–54)	17	0,043
60–74 года	70 (65–74)	17	61 (60–68)	18	0,038
75–89 лет	82 (75–82)	8	–	–	–
Пол м/ж абс.	20/16		40/24		
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,1 (22–43)	36	26,9 (18–36)	64	0,0458
Ишемическая болезнь сердца, абс.	63,9 %	23	4,7 %	3	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе	22,2 %	8	3,1 %	2	0,0002
Артериальная гипертензия	100 %	36	31,2 %	20	0,0001
Сахарный диабет	19,4 %	7	4,7 %	3	0,0283
КТ, %	41 (20–80)	36	33 (10–79)	64	0,0361
КТ1, %	23 (20–25)	6	16 (10–24)	37	0,0035
КТ2, %	40 (30–49)	15	29 (27–45)	17	0,0471
КТ3, %	59 (52–74)	11	51 (50–61)	7	0,0346
КТ4, %	79 (75–80)	4	77 (75–79)	3	0,0381
Сатурация (SpO <sub>2</sub> ), %	91 (76–97)	–	96 (84–98)	–	0,0001

Примечание. n — Количество пациентов; дыхательная недостаточность (ДН) I степени тяжести — SpO<sub>2</sub> 90–94 %; ДН II степени — SpO<sub>2</sub> 75–89 %; ДН III степени — SpO<sub>2</sub> < 75 %; норма показателя сатурации  $\geq 95$  %; КТ — объем поражения легочной ткани; КТ1 — < 25 %; КТ2 — 25–49 %; КТ3 — 50–75 %; КТ4 — > 75 %.

Таблица 2. Биохимические показатели крови у обследованных пациентов

Показатель	I группа (n = 36), Me (IQR)	II группа (n = 64), Me (IQR)	p
СРБ, мг/л норма 0–5	77,4 (30,5–189)	44,7 (9,1–167)	0,0027
Ферритин, мкг/л норма 20–250	723,5 (85–3500)	577,4 (56–1104)	0,0349
Тропонин I, нг/л норма 0–34,2	289,6 (5,9–2041)	29,4 (2,8–165)	0,0027
Д-димер, нг/мл норма 0–230	2040 (321–16301)	494,6 (125–3831)	0,0001
Фибриноген, г/л норма 2–4	5,8 (3,6–8,3)	5,2 (3,4–7,9)	0,048
Креатинин, мкмоль/л, норма 44–110	116,4 (63–234)	96,1 (55–197)	0,062
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,5 (4,0–13,3)	7,9 (3,5–20,1)	0,065
Лимфоциты, абс.	1,15 (0,8–3,0)	1,3 (0,9–2,8)	0,073
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	269,4 (50–453)	244,4 (83–411)	0,093
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,3 (3,2–5,8)	4,7 (3,6–5,8)	0,084

У всех больных определяли следующие показатели: кардиоспецифичный фермент тропонин I, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, Д-димер, фибриноген, креатинин, клинический анализ крови (клиническая лаборатория СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница»).

Статистический анализ проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни; достоверно значимым считалось  $p < 0,05$ . Коэффициент Спирмена применяли для корреляционного анализа взаимосвязей между исследованными показателями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении КТ органов грудной клетки было обнаружено, что объем поражения легочной ткани у больных I группы составил в среднем 41 % (20–80 %), что было достоверно больше, чем у пациентов II группы — 33 % (10–79 %);  $p = 0,0361$ . Более того, в I группе были зафиксированы большие показатели объемов поражения легких: при КТ1 —  $p = 0,0035$ , КТ2 —  $p = 0,0471$ , КТ3 —  $p = 0,0346$ , КТ4 —  $p = 0,0381$ .

Средние значения сатурации кислорода на воздухе при поступлении в стационар были достоверно ниже у пациентов с диагностированными пароксизмами ФП — 93 % (76–97 %), чем в группе сравнения — 96 % (84–98 %);  $p = 0,0001$ . Биохимические показатели крови представлены в табл. 2.

При оценке результатов биохимического анализа крови у обследованных пациентов с ФП наблюдались

более высокие концентрации СРБ ( $p = 0,0027$ ), ферритина ( $p = 0,0349$ ), Д-димера ( $p = 0,0001$ ), фибриногена ( $p = 0,048$ ), тропонина I ( $p = 0,0027$ ).

О повышенном риске тромбообразования и более высокой прокоагулянтной активности системы гемостаза у пациентов I группы, по сравнению со II группой, свидетельствовали показатели фибриногена и Д-димера. Это подтверждалось и низким содержанием тромбоцитов у отдельных больных, как в I группе ( $50 \cdot 10^9/л$ ), так и во II группе ( $83 \cdot 10^9/л$ ).

Уровень тропонина I, отражающего объем ОПМ, в I группе был в 9,8–12,4 раза выше, чем во II группе. Достоверной разницы по уровню креатинина крови не получено. О тяжести ковидного поражения свидетельствовали низкие показатели лимфоцитов: в I группе — 1,15 (0,8–3,0), во II группе — 1,3 (0,9–2,8);  $p = 0,073$ ; что характерно для SARS-CoV-2-инфекции. По показателям лейкоцитоза и эритроцитов крови достоверной разницы не выявлено.

При сравнении показателей Эхо-КГ у пациентов с ФВ ЛЖ  $\geq 50$  % было выявлено, что в I группе имели место повышенные значения индексов массы миокарда (ИММ) ЛЖ ( $p = 0,032$ ) и объема левого предсердия (ИОЛП) ( $p = 0,034$ ). Индексы конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ у всех пациентов не превышали норму, но в I группе они были выше ( $p = 0,047$ ). Кроме того, пациенты с ФП были старше ( $p = 0,047$ ).

У всех пациентов с ФВ ЛЖ 40–49 % было зафиксировано увеличение ИММ ЛЖ и ИОЛП, однако в I группе

Таблица 3. Показатели Эхо-КГ у пациентов с фракцией выброса левого желудочка  $\geq 50$  %

Показатель	I группа (n = 20), Me (IQR)	II группа (n = 54), Me (IQR)	p
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	119 (112–132)	107 (94–124)	0,032
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	48 (38–60)	40 (38–52)	0,047
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	23 (20–27)	19 (18–23)	0,800
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	44 (37–51)	31 (24–36)	0,034
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	23 (18–26)	21 (18–24)	0,230
ФВ ЛЖ, %	59 (52–64)	62 (58–65)	0,068
Возраст, годы	63 (44–79)	43 (35–54)	0,047

Примечание. Здесь и в табл. 4–7: ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИКДО — индекс конечно-диастолического объема; ИКСО — индекс конечного систолического объема; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; ИОПП — индекс объема правого предсердия.

Таблица 4. Показатели Эхо-КГ у пациентов с фракцией выброса левого желудочка 40–49 %

Показатель	I группа (n = 12), Me (IQR)	II группа (n = 8), Me (IQR)	p
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	135 (128–165)	123 (120–141)	0,021
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	65 (51–74)	51 (43–56)	0,035
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	30 (28–37)	26 (22–28)	0,090
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	50 (40–56)	41 (38–45)	0,003
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	26 (24–30)	23 (20–28)	0,090
ФВ ЛЖ, %	44 (41–48)	46 (43–49)	0,044
Возраст, годы	62 (55–77)	54 (51–60)	0,028

Таблица 5. Показатели ЭхоКГ у пациентов с ФВ ЛЖ &lt; 40%

Показатели	I группа (n = 4), Me (IQR)	II группа (n = 2), Me (IQR)	p
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	154 (141–201)	141 (132–163)	0,005
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	77 (68–82)	59 (48–74)	0,021
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	39 (37–41)	32 (28–36)	0,047
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	60 (56–70)	49 (43–52)	0,0001
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	34 (31–37)	30 (24–32)	0,043
ФВ ЛЖ, %	36 (35–38)	38 (37–39)	0,038
Возраст, годы	70 (59–82)	65 (60–68)	0,041

Таблица 6. Сравнительный анализ биохимических показателей крови и параметров Эхо-КГ у пациентов I группы с фибрилляцией предсердий и фракцией выброса левого желудочка &lt; 50 % и ≥ 50 %

Показатель	ФВ ЛЖ < 50% (группа IA, n = 16), Me (IQR)	ФВ ЛЖ ≥ 50% (группа IB, n = 20), Me (IQR)	p
ИММ, г/м <sup>2</sup>	154 (128–201))	119 (112–132)	0,0001
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	73 (51–82)	48 (38–60)	0,001
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	34 (28–41)	23 (20–27)	0,001
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	59 (56–64)	44 (37–51)	0,002
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	33 (24–37)	23 (18–26)	0,010
ФВ ЛЖ, %	40 (35–48)	59 (52–64)	0,001
СРБ, мг/л	116 (57–189)	87 (30,5–127)	0,0001
Ферритин, мкг/л	947 (232–3500)	567 (85–1504)	0,002
Тропонин I, нг/л	546,0 (5,9–2041,0)	114 (14–365)	0,0001
Д-димер, нг/мл	2943 (564–16301)	1246 (375–6031)	0,005
Фибриноген, г/л	5,8 (5,2–8,3)	4,9 (3,6–6,3)	0,0362
Лимфоциты, абс.	1,08 (0,8–1,3)	1,3 (1,1–3,0)	0,045
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	277 (50–453)	185 (95–308)	0,038
Возраст, годы	74 (48–82)	63 (44–79)	0,035

Таблица 7. Результаты корреляционных взаимосвязей биохимических показателей крови и параметров ЭхоКГ у больных группы IA с фибрилляцией предсердий и фракцией выброса левого желудочка &lt; 50 % (n = 16)

Показатель	ФВ < 50 %	ИКДО	ИКСО	ИОЛП	ИОПП	
СРБ	r	-1,00	0,89	0,83	0,85	0,68
	p	0,0001	0,001	0,002	0,004	0,013
Тропонин I	r	-0,90	0,79	0,76	0,94	0,65
	p	0,0001	0,008	0,002	0,003	0,001
Ферритин	r	-0,89	0,84	0,68	0,61	0,81
	p	0,0001	0,003	0,040	0,046	0,002
Фибриноген	r	-0,63	0,80	0,78	0,70	0,71
	p	0,040	0,0001	0,001	0,002	0,002
Д-димер	r	-1,0	0,75	0,65	0,64	0,90
	p	0,0001	0,010	0,040	0,010	0,0001

имели место более высокие значения как по ИММ ЛЖ ( $p = 0,021$ ), так и по ИОЛП ( $p = 0,003$ ). В I группе ИКДО ЛЖ был выше ( $p = 0,035$ ). Пациенты I группы были старше, чем во II группе [62 года (55–77) и 54 года (51–60) соответственно;  $p = 0,028$ ] (табл. 4).

У пациентов I группы с ФВ ЛЖ  $<40\%$  все показатели Эхо-КГ превышали норму и были достоверно больше, чем во II группе. Так, ИММ ЛЖ достигал  $201 \text{ г/м}^2$ , ИКДО —  $82 \text{ мл/м}^2$ ; ИКСО —  $41 \text{ мл/м}^2$ . Были увеличены оба предсердия: ИОЛП до  $70 \text{ мл/м}^2$ ; индекс объема левого предсердия (ИОПП) до  $32 \text{ мл/м}^2$ . Разница с показателями II группы высоко достоверна. Возраст пациентов с низкой ФВ ЛЖ достигал 59–82 лет, в среднем 70 лет;  $p = 0,041$  (табл. 5).

Группа пациентов с ФП оказалась очень неоднородной (табл. 6). Так, у 16 из 36 (44,4 %) больных (группа IA) с ФВ ЛЖ  $<50\%$  имел место высокий ИММ ЛЖ, выявлялась дилатация полостей обоих предсердий и желудочков, о чем свидетельствуют высокие индексы КДО, КСО, ОЛП и ОПП. Эту группу составили пациенты среднего, пожилого и старческого возраста.

У 20 из 36 (55,6 %) пациентов (группа IB) с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  имело место умеренное повышение ИММ ЛЖ и увеличение ИОЛП. Показатели ИКДО, ИКСО, ИОПП были нормальными, разница с пациентами группы IA высокой достоверности. Возраст больных группы IB был несколько меньше, чем в группе IA ( $p = 0,035$ ).

У пациентов группы IA показатели общей воспалительной реакции (СРБ, ферритин), прокоагулянтной активности крови (Д-димер, фибриноген) и объема ОПМ (тропонин I) были достоверно выше, чем у больных группы IB. Так, уровень СРБ был выше в 1,3–1,5 раза; ферритина в 1,7–2,3 раза; Д-димера в 2,4–2,7 раза; фибриногена в 1,2 раза; тропонина I в 4,8–5,6 раза. При этом уровень лимфоцитов крови в 1,2–2,3 раза меньше, чем в группе IB, что свидетельствовало о более тяжелом вирусном поражении. Действительно, по данным КТ, в группе IA объем поражения легочной ткани достигал 62,5 % (20–80 %) против 43,5 % (20–70 %) у пациентов группы IB ( $p = 0,0001$ ). Это сопровождалось и более низкими показателями сатурации кислорода — 92 % (76–97 %) и 94 % (84–97 %) соответственно;  $p = 0,0001$ .

Для оценки комплексного воздействия факторов воспаления, гиперкоагуляции и ОПМ на изменения показателей Эхо-КГ был применен метод ранговой корреляции Спирмена. Результаты корреляционного анализа у пациентов группы IA представлены в табл. 7.

О роли ОПМ в развитии дилатации камер сердца у пациентов группы IA свидетельствовала положительная корреляционная зависимость между тропонином I и ИКДО, ИКСО, ИОЛП.

Тесная связь между расширением полостей сердца и воспалением отмечалась по положительной корреляции между СРБ и ИКДО, ИКСО, ИОЛП; между ферритином и ИКДО, ИОПП.

О патофизиологическом влиянии прокоагулянтных изменений на развитие кардиомегалии указывала положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена и ИКДО, ИКСО, ИОПП, ИОЛП. Кроме того, была выявлена положительная сильная корреляционная связь между Д-димером и ИКДО, Д-димером и ИОПП.

Нарушения микроциркуляции, острое воспаление и повреждение миокарда коронавирусом были основной причиной снижения сократительной способности миокарда; у пациентов с ФВ ЛЖ  $<50\%$  и ФП выявлялась очень сильная отрицательная корреляционная связь между ФВ и тропонином I, СРБ, ферритином и Д-димером (табл. 7).

У 20 пациентов группы IB с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  и ФП влияние повреждающего и воспалительного воздействия SARS-CoV-2 на миокард было заметно слабее. Так, выявлялась отрицательная корреляционная зависимость между тропонином I и ФВ, Д-димером и ФВ, а также положительная корреляционная взаимосвязь между ФВ с ИОПП. Никаких других статистически значимых корреляционных связей обнаружено не было.

У 10 из 64 (15,6 %) больных II группы (без ФП) с ФВ ЛЖ  $<50\%$  выявлялась умеренная по силе отрицательная корреляционная связь между уровнем СРБ и ФВ ЛЖ; между уровнем Д-димера и ФВ; заметная по силе положительная корреляционная связь между уровнем Д-димера и ИОПП. У 54 из 64 (84,4 %) пациентов II группы (без ФП) с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$  никаких влияний биохимических показателей крови на размеры и систолическую функцию сердца обнаружено не было.

Таким образом, только у пациентов с ФП и сниженной ФВ ЛЖ выявлялись существенное ОПМ и патофизиологические изменения параметров Эхо-КГ вследствие воспалительной реакции и склонности к гиперкоагуляции. У пациентов с ФП и ФВ  $\geq 50\%$  эти изменения были менее выражены или отсутствовали.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Описываются разнообразные механизмы повреждения миокарда при COVID-19:

1) прямое повреждение миокарда, при котором SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) и CD147 для проникновения в клетку. АПФ2 — это мембранный белок семейства карбоксипептидаз, который находится во многих органах человека, в том числе в сердце, почках, кишечнике, легких. Используя spike-белок для связывания с рецептором и входа в кардиомиоцит, вирус SARS-CoV-2 тем самым инициирует воспалительный процесс в миокарде. Вирусы, проникая внутрь клеток-мишеней, начинают репликацию (воспроизведение) себе подобных из материалов той клетки, в которой паразитируют. Они повреждают генетический аппарат, разрушают ядра клеток, глубоко нарушают внутриклеточный белковый обмен, при этом клетка может погибнуть. Продукты нарушенного белкового обмена

клеток выступают как антигены, вызывая появление соответствующих антител и запуская механизм аутоиммунного поражения миокарда. Вновь возникшие вирионы внедряются в соседние кардиомиоциты, заражая их прямым путем [12];

2) вследствие развития острой системной воспалительной реакции и «цитокинового шторма» с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в крови;

3) вследствие повышенной потребности миокарда в кислороде при остром респираторном дистресс-синдроме вследствие нарастающей гипоксии и ДН;

4) по причине ишемического повреждения на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий и коагулопатии, вызванной COVID-19;

5) в результате электролитного дисбаланса, в первую очередь гипокалиемии;

6) вследствие токсического воздействия противовирусных препаратов на сердце [13].

При изучении историй болезни 68 пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, Q. Ruan и соавт. [14] отметили, что при жизни у них определялись высокие уровни тропонина и миоглобина в сыворотке крови. Известно, что количество тропонина I, высокоспецифичного белка, высвобождающегося в кровотоке из кардиомиоцитов при структурных повреждениях сердечной мышцы, в частности, при вирусных поражениях, миокардитах, перикардитах и СН, напрямую зависит от объема повреждения миокарда. Авторы предположили, что причиной летальных исходов послужил фульминантный миокардит, однако данных биопсии миокарда не приводят.

В нашем исследовании об ОПМ у пациентов с ФП свидетельствовали высокие уровни тропонина I, которые в 9,8–12,4 раза были выше, чем у пациентов без ФП. В то же время, при ФП с ФВ <50 % содержание тропонина I в сыворотке крови было в 4,8–5,6 раза выше, чем у пациентов с ФП с сохраненной ФВ, что свидетельствовало о большем объеме повреждения миокарда. Выявляемая высокодостоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем тропонина I и ФВ ЛЖ и положительная корреляционная связь между тропонином I и индексированными объемами предсердий и ЛЖ у пациентов с ФВ <50 % подтверждали факт ОПМ у больных с ФП.

По данным M.M. Zylla и соавт. [15], у пациентов с COVID-19 риск развития ФП при СН увеличивается в 5 раз. Авторами была выявлена прямая корреляционная зависимость между стадией СН и частотой ФП. Так, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–III функционального класса (ФК, по NYHA) ФП выявлялась в 30 % случаев, у пациентов с ХСН IV ФК — в 30–40 % случаев.

По нашим данным, из 74 пациентов с ковидной пневмонией, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ, впервые возникшие пароксизмы ФП были диагностированы в 27 % случаев. У 26 пациентов с ФВ ЛЖ < 50 % пароксизмы ФП регистрировались в 61,5 % случаев, что было в 2,3 раза чаще.

В исследовании, проведенном E. Kogan и соавт. [16], были представлены морфологические и иммуногистохимические доказательства миокардита при COVID-19. Морфологическое исследование данных аутопсии сердца 32 пожилых пациентов выявило признаки активного миокардита. Лимфоцитарные инфильтраты и положительная ПЦР подтвердили вирусную природу воспаления. Наблюдались признаки лимфоцитарного перикардита, эндокардита и панкардита с деструктивным коронаритом, тромбоваскулитом с ДВС-синдромом. При этом у пациентов с COVID-19 могут развиваться фатальные аритмии, не связанные с поражением кардиомиоцитов, а вызываемые аритмогенными провоспалительными цитокинами [17].

В исследовании, проведенном нами, показано, что высокие значения маркеров воспаления у пациентов с ОПМ и ФП, высокодостоверные корреляционные связи между показателями СРБ, ферритина, ФВ ЛЖ и увеличенными индексированными объемами предсердий и ЛЖ не позволяли исключить активные миокардиты. В то же время в условиях пандемии проведение специальных обследований для диагностики миокардитов у большого количества тяжелых и крайне тяжелых пациентов являлось довольно затруднительным.

По данным E.J. Coromilas и соавт. [18], на фоне COVID-19 нарушения сердечного ритма возникают в 12,9 % случаев, из которых 61,5 % приходится на ФП. Оказалось, что у таких больных тромбоз ушка ЛП возникает чаще, чем у лиц без ковида в анамнезе, и характеризуется пристеночной локализацией тромба. Это позволило предположить, что нарушение целостности и функции эндокарда, вызванное его повреждением во время острой инфекции, становятся причиной развития тромбов.

Изучение частоты и особенностей тромбоза ушка ЛП у 469 пациентов с персистирующей неклапанной ФП позволило E.C. Мазур и соавт. [19] прийти к выводу, что пристеночные тромбы возникают у пациентов после COVID-19 в 2,5 раза чаще. Анализ логистической регрессии показал, что независимое влияние на вероятность образования таких тромбов оказывают перенесенный COVID-19 и ХСН.

По нашим данным, у пациентов с ФП, имеющих ФВ ЛЖ <50 %, была выявлена высокодостоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь между ФВ и показателями прокоагулянтной активности крови — Д-димером и фибриногеном. Одновременно выявлялась положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена, Д-димера и индексированными объемами предсердий и ЛЖ.

При обследовании почти 700 пациентов с COVID-19 A. Bhatla и соавт. [6] выявили взаимосвязь между пожилым возрастом, наличием СН и риском развития ФП. B. Peltzer и соавт. [21], В.И. Подзолков и соавт. [21] показали, что пароксизма ФП во время острого течения COVID-19 достоверно чаще возникали у пациентов пожилого возраста и/или при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как АГ, ИБС, ХСН.

По данным D. Corradi [22], морфологический анализ участков миокарда предсердий при ФП продемонстрировал различные степени их ремоделирования на гистологическом и ультраструктурном уровнях. Сопутствующие сердечно-сосудистые нарушения способствуют этой архитектурной дезорганизации миокарда, участвуя в возникновении и закреплении ФП. Наиболее частыми причинами развития ФП считают АГ, выраженную гипертрофию ЛЖ, жировую и амилоидную инфильтрацию предсердной ткани с развитием фиброза и дилатации полости ЛП [7, 22, 23]. Следовательно, пациенты с впервые возникшей ФП могут уже иметь существующий субстрат для формирования данной аритмии, и острая вирусная инфекция COVID-19 может стать триггером для ее инициации. Рецидивы ФП при SARS-CoV-2 имеют место у 23–33 % больных острым респираторным дистресс-синдромом и/или сепсисом. Примерно у 10 % ФП развивается впервые [24, 25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании было подтверждено общеизвестное положение о предикторах развития ФП (АГ, ИБС, гипертрофия миокарда ЛЖ, расширение ЛП) и показано,

что при SARS-CoV-2-пневмонии впервые возникшие пароксизмы ФП регистрируются у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с большой площадью поражения легких и низким насыщением крови кислородом. Частота пароксизмов ФП при сохраненной ФВ ЛЖ составляет 27 %, а при ФВ < 50 % достигает 61,5 %. У 44,4 % пациентов с ФП выявляется кардиомегалия, в механизмах развития которой имеет значение сочетание острого повреждения миокарда, воспаления и высокой прокоагулянтной активности крови.

## 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. Куда пропала испанка, убившая миллионы? 02.02.2019 [дата обращения: 27.01.2023]. Режим доступа: <https://masterok-livejournal-com.turbopages.org/masterok.livejournal.com/s/5101946.html>.
2. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 5. С. 5–16. DOI: 10.17116/patol2020820515
3. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study // The Lancet. 2021. Vol. 398, Issue 10300. P. 599–607. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5
4. Gopinathannair R., Merchant F.M., Lakkireddy D.R., et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2020. Vol. 59, No. 2. P. 329–336. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9
5. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2020. No. 31 (5). P. 1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479
6. Bhatla A., Mayer M.M., Adusumalli S., et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias // Heart Rhythm. 2020. Vol. 17, Issue 9. P. 1439–1444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
7. Sala S., Peretto G., De Luca G., et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients // Pacing and Clinical Electrophysiology. 2020. Vol. 43, No. 8. P. 891–893. DOI: 10.1111/pace.13987
8. Bhatia K.S., Sritharan H.P., Chia J., et al. Cardiac Complications in Patients Hospitalised With COVID-19 in Australia // Heart, Lung & Circulation. 2021. Vol. 30, Issue 12. P. 1834–1840. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.08.001
9. Romiti G.F., Corica B., Lip G.Y.H., Proietti M. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. 2021. No. 10 (11). P. 2490. DOI: 10.3390/jcm10112490
10. Rosenblatt A.G., Ayers C.R., Rao A., et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry // Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology. 2022. No. 15 (5). P. e010666. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010666
11. Wollborn J., Karamnov S., Fields K.G., et al. COVID-19 increases the risk for the onset of atrial fibrillation hospitalized patients // Scientific Reports. 2022. No. 12 (1). P. 12014. DOI: 10.1038/s41598-022-16113-6
12. Кедров А.А. Вирусные миокардиты: руководство по кардиологии / под ред. академика Е.И. Чазова. Т. 3. М.: Медицина, 1982. С. 133–136.
13. Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией: механиз-

мы и терапевтические подходы // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. 2021. Т. 9, № 2. С. 14–20. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-2-14-20.

14. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Medicine*. 2020. No. 46. P. 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x

15. Zylla M.M., Merle U., Vey J.A., et al. Predictors and Prognostic Implications of Cardiac Arrhythmias in Patients Hospitalized for COVID-19 // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. No. 10(1). P. 133. DOI: 10.3390/jcm10010133

16. Kogan E., Berezovskiy Y., Blagova O., et al. Morphologically, immunohistochemically and PCR proven lymphocytic viral peri-, endo-, myocarditis in patients with fatal COVID-19 // *Diagnostic Pathology*. 2022. Vol. 17, Issue 1. P. 31. DOI: 10.1186/s13000-022-01207-6

17. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17, Issue 9. P. 1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001

18. Coromilas E.J., Kochav S., Goldenthal I., et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias // *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021. No. 14(3). P. e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458

19. Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д., и др. Особенности тромбоза ушка левого предсердия у больных с персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий, пере-

несших COVID-19 // *Кардиология*. 2023. Т. 63, № 1. С. 29–35. DOI: 10.18087/cardio.2023.1.n2350

20. Peltzer B., Manocha K.K., Ying X., et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19 // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020. No. 31(12). С. 3077–3085. DOI: 10.1111/jce.14770

21. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) // *Российский кардиологический журнал*. 2022. № 27 (7). С. 142–146. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5095.

22. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective // *Cardiovascular pathology*. 2006. Vol. 23, No. 2. P. 71–84. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.12.001

23. Taha M.E., Alsafi W., Taha M., et al. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases // *Cureus*. 2020. No. 12(5). P. e8066. DOI: 10.7759/cureus.8066

24. Rav-Acha M., Orlev A., Itzhaki I., et al. Cardiac arrhythmias amongst hospitalised Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: Prevalence, characterisation, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk // *International Journal of Clinical Practice*. 2020. No. 75(4). P. e13788. DOI: 10.1111/ijcp.13788

25. ESC COVID-19 Guidance. 10.02.2023 [дата обращения 10.03.2023]. Режим доступа: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/>.

## REFERENCES

1. Kuda propala ispanka, ubivshaya milliony? 02.02.2019 [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://masterok-livejournal-com.turbopages.org/masterok.livejournal.com/s/5101946.html>.

2. Rybakova MG, Karev VE, Kuznetsova IA. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Arkhiv Patologii*. 2020;82(5):5-15. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol2020820515

3. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *The Lancet*. 2021;398(10300):599–607. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5

4. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;59(2):329–336. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9

5. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(5):1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479

6. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439–1444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016

7. Sala S, Peretto G, De Luca G, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020;43(8):891–893. DOI: 10.1111/pace.13987

8. Bhatia KS, Sriharan HP, Chia J, et al. Cardiac Complications in Patients Hospitalised With COVID-19 in Australia. *Heart, Lung & Circulation*. 2021;30(12):1834–1840. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.08.001

9. Romiti GF, Corica B, Lip GYH, Proietti M. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10 (11):2490. DOI: 10.3390/jcm10112490

10. Rosenblatt AG, Ayers CR, Rao A, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15(5):e010666. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010666

11. Wollborn J, Karamnov S, Fields KG, et al. COVID-19 increases the risk for the onset of atrial fibrillation hospitalized patients. *Scientific Reports*. 2022;12(1):12014. DOI: 10.1038/s41598-022-16113-6

12. Kedrov AA. Virusnye miokardity. Rukovodstvo po kardiologii / Ed. by E.I. Chazova. Vol. 3. Moscow: Meditsina, 1982. P. 133–136. (In Russ.).

13. Serezhina YeK, Obrezan AG. Atrial fibrillation associated with novel coronavirus infection: mechanisms and therapeutic approaches. 2021;2(9):14–20. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-2-14-20
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020; 46:846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
15. Zylla MM, Merle U, Vey JA, et al. Predictors and Prognostic Implications of Cardiac Arrhythmias in Patients Hospitalized for COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(1):133. DOI: 10.3390/jcm10010133
16. Kogan E, Berezovskiy Y, Blagova O, et al. Morphologically, immunohistochemically and PCR proven lymphocytic viral peri, endo, myocarditis in patients with fatal COVID-19. *Diagnostic Pathology*. 2022; 17(1):31. DOI: 10.1186/s13000-022-01207-6
17. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463–1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
18. Coromilas EJ, Kochav S, Goldenthal I, et al. Worldwide Survey of COVID-19-Associated Arrhythmias. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*. 2021;14(3):e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458
19. Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Features of Left Atrial Appendage Thrombosis in Patients with Persistent Nonvalvular Atrial Fibrillation After COVID-19. *Kardiologiya*. 2023;63(1):29–35. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2023.1.n2350
20. Peltzer B, Manocha KK, Ying X, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020;31(12):3077–3085. DOI: 10.1111/jce.14770
21. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5095. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5095
22. Corradi D. Atrial fibrillation from the pathologist's perspective. *Cardiovascular pathology*. 2006;23(2):71–84. DOI: 10.1016/j.carpath.2013.12.001
23. Taha ME, Alsafi W, Taha M, et al. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases. *Cureus*. 2020;12(5):e8066. DOI: 10.7759/cureus.8066
24. Rav-Acha M., Orlev A., Itzhaki I., et al. Cardiac arrhythmias amongst hospitalised Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: Prevalence, characterisation, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;75(4):e13788. DOI: 10.1111/ijcp.13788
25. ESC COVID-19 Guidance. 10.02.2023 [cited 2023 March 10]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/>.

## ОБ АВТОРАХ

\*Татьяна Ивановна Макеева, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3819-486X>;  
eLibrary SPIN: 4915-3109; e-mail: [tatianamakeeva@gmail.com](mailto:tatianamakeeva@gmail.com)

Елизавета Владимировна Збышевская, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3548>;  
eLibrary SPIN: 7761-0942; e-mail: [zbyshev@hotmail.com](mailto:zbyshev@hotmail.com)

Марк Витальевич Майер, аспирант;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4658-4975>;  
e-mail: [maier-mark@mail.ru](mailto:maier-mark@mail.ru)

Фаиз Альсовбятович Талибов, аспирант;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-9521>;  
e-mail: [faiz-talibov@mail.ru](mailto:faiz-talibov@mail.ru)

Сергей Анатольевич Сайганов, д-р. мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-2734>;  
eLibrary SPIN: 2174-6400; e-mail: [sergey.sayganov@szgmu.ru](mailto:sergey.sayganov@szgmu.ru)

## AUTHORS INFO

\*Tatiana I. Makeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3819-486X>;  
eLibrary SPIN: 4915-3109; e-mail: [tatianamakeeva@gmail.com](mailto:tatianamakeeva@gmail.com)

Elizaveta V. Zbyshevskaya, PhD, Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-3548>;  
eLibrary SPIN: 7761-0942; e-mail: [zbyshev@hotmail.com](mailto:zbyshev@hotmail.com)

Mark V. Mayer, PhD Student;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4658-4975>;  
e-mail: [maier-mark@mail.ru](mailto:maier-mark@mail.ru)

Faiz A. Talibov, PhD Student;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0284-9521>;  
e-mail: [faiz-talibov@mail.ru](mailto:faiz-talibov@mail.ru)

Sergey A. Saiganov, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-2734>;  
eLibrary SPIN: 2174-6400; e-mail: [sergey.sayganov@szgmu.ru](mailto:sergey.sayganov@szgmu.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

Обзорная статья

## Особенности применения пероральных антикоагулянтов в клинической практике: фокус на желудочно-кишечные осложнения

Н.В. Бакулина, С.В. Тихонов, А.Г. Апресян, И.Г. Ильяшевич

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

В обзорной статье представлены данные о физиологии и патофизиологии системы гемостаза, обсуждаются особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в клинической практике. ПОАК – препараты, характеризующиеся прогнозируемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, благоприятным профилем эффективности и безопасности. В статье рассмотрены основные клинико-фармакологические характеристики апиксабана, ривароксабана и дабигатрана (биодоступность, метаболизм, выведение); факторы, повышающие риск желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных с антикоагулянтной терапией; межлекарственные взаимодействия; возможности гастропротекции у пациентов, принимающих ПОАК. В реальной клинической практике причиной не назначения или необоснованного снижения дозы ПОАК является опасение кровотечений. При этом риски кровотечений, как правило, переоцениваются. Знание факторов риска кровотечений, прогностических шкал и управление факторами риска – подход, способный повысить безопасность антикоагулянтной терапии. В клинической практике выбор идеального ПОАК, кроме учета риска кровотечений, должен базироваться на комплексной оценке, включая возраст пациента, риск инсульта и коронарных событий, функцию почек, а также прогнозируемую комплаентность.

**Ключевые слова:** апиксабан; ривароксабан; дабигатран; фармакокинетика; биодоступность; нежелательные лекарственные реакции; желудочно-кишечные кровотечения.

### Как цитировать:

Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Апресян А.Г., Ильяшевич И.Г. Особенности применения пероральных антикоагулянтов в клинической практике: фокус на желудочно-кишечные осложнения // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 2. С. 29–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

Review article

## Features of the use of oral anticoagulants in clinical practice: focus on gastrointestinal complications

Natalya V. Bakulina, Sergey V. Tikhonov, Anna G. Apresyan, Inna G. Ilyashevich

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

The review article presents data about the physiology and pathophysiology of the hemostasis system, discusses the features of the use of oral anticoagulants in clinical practice. Oral anticoagulants are drugs characterized by predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics, a favorable efficacy and safety profile. The article considers the main clinical and pharmacological characteristics of apixaban, rivaroxaban and dabigatran (bioavailability, metabolism, excretion); factors that increase the risk of gastrointestinal bleeding associated with anticoagulant therapy; drug interactions; the possibility of gastroprotection in patients taking oral anticoagulants. In real clinical practice, the reason for not prescribing or unreasonably reducing the dose of oral anticoagulants is the fear of bleeding. In this case, the risks of bleeding, as a rule, are overestimated. Knowledge of bleeding risk factors, prognostic scales and management of risk factors is an approach that can improve the safety of anticoagulant therapy. In clinical practice, the choice of the ideal oral anticoagulants, in addition to taking into account the risk of bleeding, should be based on a comprehensive assessment, including an assessment of the patient's age, risk of stroke and coronary events, renal function, and predicted compliance.

**Keywords:** apixaban; rivaroxaban; dabigatran; pharmacokinetics; bioavailability; adverse drug reactions; gastrointestinal bleeding.

**To cite this article:**

Bakulina NV, Tikhonov SV, Apresyan AG, Ilyashevich IG. Features of the use of oral anticoagulants in clinical practice: focus on gastrointestinal complications. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(2):29–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar321821>

Received: 20.05.2023

Accepted: 12.07.2023

Published: 31.07.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Система гемостаза — сложная биологическая система приспособительных реакций, направленная на сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, остановку кровотечений при повреждении сосуда и лизирование тромбов, выполнивших свою функцию. Гемостаз осуществляется за счет сбалансированного взаимодействия между свертывающей и противосвертывающей системами. Свертывающая система состоит из сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев; противосвертывающая — из естественных антикоагулянтов и системы фибринолиза, лизирующей образовавшиеся тромбы [1, 2]. В физиологических условиях тромб возникает в месте повреждения сосудистой стенки для остановки кровотечения и минимизации риска серьезной кровопотери. Тромб представляет собой прижизненный сгусток крови в просвете сосуда, образующийся в результате активации системы свертывания [2].

Серия исследований, проведенных во второй половине XIX в., позволила немецкому ученому Рудольфу Вирхову выявить основные предрасполагающие к тромбообразованию факторы. Согласно «триаде Вирхова» тромб формируется по трем основным причинам: нарушение тока крови (замедление, турбулентность); повреждение стенки сосуда, включая патологию эндотелия; изменение компонентного состава крови [3].

На ранних этапах антропогенеза риски кровотечений у плацентарных млекопитающих и человекообразных обезьян были крайне высоки. Эволюционное изменение среды обитания на фоне антропосоциогенеза способствовало уменьшению вероятности травматических повреждений и кровотечений на фоне появления множественных факторов риска патологического тромбообразования. Гиподинамия, нарушения пищевого поведения, избыточное накопление жировой ткани обуславливают развитие целого ряда заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой системы, увеличивающих риски тромбозов. Эндотелиальная дисфункция, атеросклеротические бляшки предрасполагают к образованию артериальных тромбозов. Недостаточная физическая активность, патология венозного русла увеличивают риски тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболических осложнений. Болезни цивилизации — ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет 2-го типа — являются значимыми факторами риска как артериальных, так и венозных тромбозов [4–7].

В XXI в. заболевания, в патогенезе которых значимую или основную роль играет тромбообразование, стали ключевой медицинской проблемой. Инфаркты миокарда и ишемические инсульты — актуальные примеры артериальных тромбозов. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, в том числе осложнившиеся тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) — распространенные варианты венозных тромбозов. У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) частым местом образования тромба является ушко левого предсердия. Из данной области тромб может мигрировать в аорту и попадать в систему внутренней

сонной артерии, вызывая острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу [3, 8].

Когортные наблюдательные исследования по типу «случай – контроль» способствовали выявлению факторов риска тромбозов, тромбоэмболических осложнений и созданию шкал, прогнозирующих риски тромботических осложнений — шкала Каприни (риск тромботических осложнений у пациентов хирургического профиля), шкала CHA2DS2VASc (риск тромботических осложнений у пациентов с ФП), индекс Geneva (риск ТЭЛА), шкала Wells (риск ТЭЛА) и др. Использование данных шкал позволяет врачам оценивать риск тромботических осложнений и необходимость назначения антитромботической профилактики [9–11]. Антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитики — препараты, применяемые в клинической практике, для лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Антиагреганты являются ключевыми препаратами для профилактики и терапии артериальных тромбозов — инфаркта миокарда и ОНМК. Антикоагулянты используются для предотвращения и лечения как артериальных, так и венозных тромбозов [12]. Особую группу представляют пациенты с ОНМК по ишемическому типу, имеющие максимальный риск тромбоэмболических осложнений. Согласно «правилу Диннера», после инсульта в день инсульта геморрагического характера возобновление антикоагулянтной терапии происходит по принципу 1 : 3 : 6 : 12. При транзиторной ишемической атаке — на первый день, при малом инсульте — на третий день, при инсульте средней тяжести — на шестой, и при тяжелом — на 12-й день [13]. Пациенты с ОНМК нередко имеют не только хронические заболевания ЖКТ, но и стресс-зависимое поражение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (язвы Кушинга). Особенность ведения данных пациентов заключается в отсутствии практики рутинного эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ, комбинированном использовании антикоагулянтов с ингибитором протонной помпы (ИПП), включая парентеральные формы [14–16].

В настоящее время основными антикоагулянтными препаратами, применяемыми с профилактической целью у амбулаторных пациентов, являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Данные препараты характеризуются прогнозируемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, благоприятным профилем эффективности и безопасности. В отличие от гепарина и низкомолекулярных гепаринов ПОАК имеют пероральный путь введения, по эффективности не уступают, а некоторые из них превосходят антагонист витамина К — варфарин [17].

В Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата, относящихся к классу ПОАК: дабигатран — обратимый конкурентный прямой ингибитор тромбина; ривароксабан и апиксабан — обратимые высокоселективные прямые ингибиторы фактора Ха [18–21].

В реальной клинической практике причиной не назначения или необоснованного снижения дозы ПОАК является опасение кровотечений. При этом риски кровотечений, как правило, переоцениваются [22]. При ФП для оценки риска кровотечений на фоне терапии ПОАК целесообразно

использовать шкалу HAS-BLED [23]. Согласно современным клиническим рекомендациям, высокий риск кровотечения не должен служить основанием для отказа от антикоагулянтной терапии, поскольку польза от лечения (снижение риска тромбоза) значимо превосходит риски кровотечений различных локализаций [20].

Знание факторов риска кровотечений, прогностических шкал и управление факторами риска — подход способный повысить безопасность антикоагулянтной терапии. В клинической практике выбор идеального ПОАК, кроме учета риска кровотечений, должен базироваться на комплексной оценке, включая оценку возраста пациента, риск инсульта и коронарных событий, функцию почек, а также прогнозируемую комплаентность.

### Фармакокинетика прямых оральных антикоагулянтов

К настоящему времени проведена серия рандомизированных двойных слепых международных исследований, демонстрирующих эффективность ПОАК в предотвращении инсульта и системных эмболических событий у пациентов с неклапанной ФП [24–27].

Литературные данные показывают, что ПОАК обладают прогнозируемой фармакокинетикой и меньшим числом лекарственных взаимодействий, лучшим профилем эффективности и безопасности в сравнении с варфарином. Два класса ПОАК: прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха-фактора являются таргетными препаратами, имеющими фиксированную дозировку, не требующими мониторинга международного нормализованного отношения (МНО), характеризующимися широким терапевтическим индексом, быстрым началом действия и коротким периодом полувыведения [27]. У кардиологических пациентов с ФП зарегистрированы следующие стандартные дозы ПОАК: дабигатран — 150 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — 20 мг 1 раз в сутки, апиксабан — 5 мг 2 раза в сутки [17]. В некоторых клинических ситуациях, например при почечной недостаточности, дозы препаратов могут быть пересмотрены в соответствии с действующими инструкциями.

Нерешенным остается вопрос безопасности применения этих препаратов в конкретных клинических ситуациях и прогнозирования риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые в основном являются дозозависимыми и прогнозируемыми [28].

Фармакокинетические показатели основных представителей ПОАК и их профили безопасности существенно различаются. Основные фармакокинетические характеристики ПОАК представлены в табл. 1 [19–21].

**Дабигатран** — пролекарство, метаболизм которого осуществляется ферментами класса эстераз. Генетический полиморфизм эстераз может обуславливать значительные различия в метаболизме и фармакокинетике препарата, выступая в роли фактора, определяющего риск развития побочных эффектов, особенно кровотечений [29]. Дабигатран обладает высокой полярностью, препятствующей всасыванию в ЖКТ. Прием пищи существенно замедляет всасывание препарата, но не изменяет биодоступность — 6,5 %. С учетом низкой биодоступности, создания высоких концентраций в просвете кишечника, а также частичной активации препарата кишечной эстеразой, дабигатрана этексилата может местно влиять на слизистую оболочку кишечника, провоцируя повреждение и развитие кровотечения, в том числе и из уже имеющихся дефектов [30, 31]. После приема внутрь препарат достигает максимальных концентраций в крови через 0,5–2 ч, 85 % выводится почками, в связи с чем клиренс креатинина менее 30 мл/мин является противопоказанием к назначению дабигатрана. С целью уменьшения риска НЛР у пациентов старше 80 лет, у пациентов с эрозивным эзофагитом, гастритом и у других больных с высоким риском кровотечения рекомендуется использовать сниженную дозу дабигатрана — 110 мг 2 раза в сутки. Поскольку пролекарство дабигатрана этексилат является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) проводилось изучение совместного применения дабигатрана с ингибиторами и индукторами транспортера Р-gp. Одновременное использование ингибиторов Р-gp (амиодарон, верапамил, хинидин, кетоконазол для системного применения, дронедазон, тикагрелор и кларитромицин) приводит

Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры прямых оральных антикоагулянтов

Показатель	Ривароксабан	Апиксабан	Дабигатран
Механизм действия — точка приложения	Ингибитор Ха	Ингибитор Ха	Ингибитор IIa
Биодоступность, %	66–100*	~50	6,5
Пролекарство	Нет	Нет	Да
T1/2, ч	5–13	12	12–14
Tmax, ч	2–4	3–4	0,5–2
Связь с белками плазмы, %	>90	87	35
Выведение через почки, %	33	27	85
Печеночный метаболизм	Умеренный	Умеренный	Низкий
Метаболизм в CYP450	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4/5	Нет
Межлекарственные взаимодействия	Ингибиторы CYP3A4, Р-гликопротеин	Ингибиторы CYP3A4	Рифампицин, хинидин, амиодарон, ингибиторы Р-гликопротеина
Режим дозирования	1 раз в сутки	2 раз в сутки	2 раз в сутки

Примечание. \*Биодоступность ривароксабана дозозависимая: для 10 мг ~100 % вне зависимости от приема пищи, для доз 15 и 20 мг ~66 % при приеме натощак и ~100 % при приеме с пищей.

к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови. В неинтервенционном проспективном исследовании с участием пациентов старше 85 лет риск кровотечения увеличился примерно в 6 раз при одновременном использовании дабигатрана и мощного ингибитора P-gp — амиодарона [32]. В соответствии с инструкцией противопоказано одновременное применение дабигатрана с кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом, такролимусом и дронедроном, а при совместном применении с амиодароном, верапамилом, хинидином и тикагрелором требуется соблюдение осторожности. При комбинированном применении с верапамилом доза дабигатрана должна быть снижена до 110 мг 2 раза в сутки [20].

**Ривароксабан** быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме через 2–4 ч. Прием пищи повышает биодоступность до 100 %, вероятно за счет солюбилизации и растворения лекарственного средства. Ривароксабан служит субстратом для P-gp и метаболизируется в печени с участием системы цитохромов P450 (CYP3A4, CYP2J2) [33]. Препарат имеет двойной путь выведения, что обуславливает большую безопасность терапии у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью. С учетом выведения практически трети препарата в неизменном виде через почки клиренс креатинина 30–49 мл/мин является показанием для назначения сниженной дозы — 15 мг 1 раз в сутки. Препарат противопоказан при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин [19].

**Апиксабан** всасывается преимущественно в тонком кишечнике, биодоступность препарата составляет 50 % [34]. Апиксабан метаболизируется CYP3A4/5 и вторично сульфотрансферазой 1A1 и выделяется почками (25 %) и гепатобилиарным путем (75 %). Препарат с осторожностью должен применяться у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин прием препарата противопоказан. Сниженная доза 2,5 мг 2 раза в день назначается при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик — возраст 80 лет и старше, масса тела менее 60 кг, концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). Кроме того, доза 2,5 мг 2 раза в день назначается пациентам с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин [21]. Ретроспективное исследование S. Hanigan и соавт. от 2020 г. показало, что совместный прием умеренных ингибиторов CYP3A4 (амиодарона, дилтиазема, верапамила, эритромицина и др.) с апиксабаном или ривароксабаном в течении не менее 3 мес. ассоциировался с более высоким общим риском кровотечения по сравнению с монотерапией ПОАК [35]. Клинически значимые лекарственные взаимодействия основных ПОАК представлены в табл. 2.

Все ПОАК противопоказаны пациентам с болезнями печени, сопровождаемыми коагулопатией и значимым риском кровотечения, а также при нарушении функции печени класса C по Чайлду – Пью [19–21]. По данным European Heart Rhythm Association (EHRA) от 2021 г. ривароксабан противопоказан пациентам с циррозом печени стадии В по Чайлду – Пью, остальные ПОАК могут быть использованы с осторожностью. В последних обновлениях европейских клинических рекомендаций EHRA 2021 г. большое

внимание уделяется необоснованно частому назначению сниженных доз ПОАК. Эксперты указывают на необходимость рутинного использования изученных стандартных доз антикоагулянтов и применении сниженных доз только в соответствии с опубликованными и одобренными критериями. При выборе дозы необходимо учитывать интересы пациента, у которого риск инсульта, как правило, преобладает над риском геморрагических осложнений [36]. Схожую позицию занимают и российские исследователи, указывая на неоправданно частое снижение доз ПОАК [37].

**Влияние прямых оральных антикоагулянтов на слизистую оболочку ЖКТ.** Несмотря на относительно благоприятный профиль безопасности ПОАК, риск кровотечений, в том числе и желудочно-кишечных, является доминирующим и определяет выбор ПОАК. В настоящее время прямых исследований, сравнивающих безопасность и эффективность различных ПОАК, не проводилось. Рандомизированные клинические исследования показывают, что частота различных геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии находится на уровне 2–5 % в год [38, 40], однако при анализе регистров пациентов с ФП, длительно получающих терапию ПОАК, частота больших кровотечений составила около 0,5 % [41, 42]. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) составляют не менее половины общего числа больших кровотечений [43–45]. В длительном проспективном исследовании в рамках регистра РЕВАЗА было отмечено, что частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ наблюдалась в 3 раза чаще, чем из нижних отделов [45].

С учетом фармакокинетики и фармакодинамики ПОАК не должны обладать непосредственным повреждающим действием на слизистую оболочку ЖКТ. В исследовании L. Mihalkanin и соавт. [46] было продемонстрировано, что в течение 3 мес. наблюдения за пациентами, изначально не имевшими поражений слизистой оболочки желудка и получавшими ПОАК, не было выявлено ни одного клинически значимого ЖКК. Повышенный риск развития кровотечений ассоциирован с «проявляющим действием» препаратов на имеющиеся дефекты слизистой оболочки [47]. Так, в метаанализе 43 исследований с участием более 160 тыс. пациентов, получавших ПОАК, частота ЖКК из верхних отделов составила 1,5 % в год, из нижних — 1,0 %, основной причиной которых являлись опухоли различной локализации, дивертикулиты, полипы толстой кишки, язвенный колит, геморрой и трещины прямой кишки [48].

Таким образом, ПОАК обладают «проявляющим» действием на уже измененную слизистую ЖКТ, а риск развития кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии зависит от профиля конкретного пациента и имеющихся у него предикторов риска. Эпидемиологические исследования показали, что риски ЖКК значительно повышаются у коморбидных пациентов. Основные предикторы кровотечений: хеликобактерная инфекция — отношение шансов (ОШ) 4,75; возраст старше 75 лет — ОШ 4,52; алкогольная зависимость — ОШ 2,5; почечная недостаточность — ОШ 1,67; ишемическая болезнь сердца — ОШ 1,37; хроническая сердечная недостаточность — ОШ 1,25; прием глюкокортикостероидов — ОШ 1,17 [49, 50].

**Таблица 2.** Клинически значимые лекарственные взаимодействия между прямыми оральными антикоагулянтами и часто применяемыми препаратами [19–21]

Препарат	Апиксабан	Дабигатран	Ривароксабан
<b>Антибактериальные препараты</b>			
Кларитромицин	Нет	Нет	Нет
Эритромицин	Нет	Нет	Нет
<b>НПВП и дезагреганты</b>			
НПВП	*	*	*
Аспирин	*	*	*
Клопидогрел	Да	*	Нет
Тикагрелол	Нет	*	Нет
<b>Антиаритмические препараты</b>			
Амиодарон	Да	*	Нет
Хинидин	Да	Да	Нет
Верапамил	Нет	*	Нет
Дилтиазем	Нет	Нет	Нет

*Примечание.* Да — есть взаимодействие (не желательно назначать); Нет — нет клинически значимого взаимодействия (желательно назначать); «\*» — с осторожностью (при соблюдении мер, указанных в инструкциях, с учетом возможного изменения концентрации)

Перед назначением ПОАК, в плане профилактики риска развития осложнений, важным является исключение эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки, хеликобактерной инфекции, онкопатологии, дивертикулита и других клинически важных заболеваний ЖКТ — потенциальных источников кровотечения. В связи с этим необходимо своевременное проведение эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ [51]. Для определения тактики ведения пациента, получающего антикоагулянтную терапию, у которого развилось ЖКК, используют классификацию геморрагических осложнений на основании регистра GARFIELD-AF (табл. 3) [37].

Малые геморрагические кровотечения или «досаждающие» кровотечения не требуют медицинского вмешательства, изменения схемы лечения, не изменяют привычной активности пациента: незначительные геморроидальные кровотечения, малые носовые кровотечения, подкожные гематомы, десневые кровотечения и др. По данным регистра ORBIT-AF, включившего 7372 пациента на терапии ПОАК, у 20 % больных наблюдались «досаждающие» кровотечения, при этом 96 % пациентов продолжили антикоагулянтную терапию без изменений. В течение последующих 6 мес. при сравнении двух групп — пациентов с «досаждающими» кровотечениями и без них — риск больших геморрагических осложнений не отличался. Таким образом, малые геморрагические осложнения не являются предвестниками больших кровотечений, не представляют серьезной угрозы здоровью и не влияют на долгосрочный прогноз пациентов, а также не служат показанием к прекращению терапии [52]. В исследовании P. Kirchhof и соавт. [53] было показано, что при прерывании антикоагулянтной терапии возрастает риск инсульта: при временном перерыве на 6,2 %, при длительной отмене на 25,6 % [53]. Согласно российским клиническим рекомендациям от 2020 г., с целью предотвращения тромбоземболических осложнений у пациентов с ФП при мелких «досаждающих» кровотечениях достаточно отложить прием 1 дозы ПОАК до остановки кровотечения [51].

В настоящее время в научной литературе имеются гетерогенные данные по сравнительной безопасности основных ПОАК в плане развития осложнений со стороны ЖКТ, что связано с разным дизайном исследований.

По данным Итальянской национальной сети фармаконадзора, у 959 231 пациента, получавших ПОАК, было зарегистрировано 7273 серьезных НЛР (у дабигатрана — 3342/29 4721 (1,13 %), у ривароксабана — 2032/317 359 (0,64 %), у апиксабана — 1492/294 721 (0,50 %). Наиболее частыми серьезными НЛР являлись желудочно-кишечные кровотечения — 41,2 % случаев [54].

В национальном популяционном исследовании A.B. Ingason и соавт. [55] были проанализированы данные 8892 пациентов, которым назначали терапию различными ПОАК с 2014 по 2019 г. (табл. 4).

По результатам работы A.B. Ingason и соавт. [55] терапия ривароксабаном ассоциировалась с повышением общего риска ЖКК и риска больших ЖКК по сравнению с апиксабаном и дабигатраном. Причины повышения риска у пациентов, принимающих ривароксабан не ясны, однако полученные данные могут быть связаны с дизайном исследования.

Более высокая частота кровотечений при приеме ривароксабана требует дальнейшего изучения. Следует отметить, что в рандомизируемом контролируемом исследовании эффективности и безопасности ривароксабана ROCKET AF принимали участие пациенты с более тяжелым состоянием, которые изначально имели повышенный риск кровотечений [56].

### Профилактика желудочно-кишечных кровотечений

ПОАК используются для профилактики и лечения потенциально жизнеугрожающих состояний (тромбозы, ТЭЛА), однако на фоне их применения существуют риски развития НЛР, в частности кровотечений. В клинической практике для оценки риска всех геморрагических осложнений при применении ПОАК целесообразно применять шкалу HAS-BLED. Пациенты, набравшие 3 балла и более

**Таблица 3.** Классификация геморрагических осложнений на основании регистра GARFIELD-AF

Осложнение	Описание проявления
Большие геморрагические осложнения	Явное кровотечение, сопровождающееся хотя бы одним из нижеперечисленного: <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижением гемоглобина на <math>\geq 2</math> г/дл или</li> <li>• потребностью в гемотрансфузии <math>\geq 2</math> доз компонентов крови;</li> <li>• клинически значимая локализация (внутричерепное, внутриспинальное, внутриглазное, тампонада сердца, внутрисуставное, внутримышечное с развитием синдрома сдавления, ретроперитонеальное кровотечение);</li> <li>• фатальное кровотечение</li> </ul>
Небольшие клинически значимые геморрагические осложнения	Явное кровотечение, не достигшее критериев «большого», но потребовавшее медицинского вмешательства, изменения врачом схемы лечения или сопровождавшееся болью, дискомфортом или изменением привычной активности пациента
Малые геморрагические осложнения	Все другие кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «небольших клинически значимых»

**Таблица 4.** Частота развития желудочно-кишечных кровотечений по данным популяционного исследования ( $n = 8892$ )

Терапия ПОАК	Событий на 100 человек/лет
<b>Все желудочно-кишечные кровотечения</b>	
Апиксабан	2,4
Дабигатран	1,6
Ривароксабан	3,2
<b>Большие желудочно-кишечные кровотечения</b>	
Апиксабан	1,4
Дабигатран	1,1
Ривароксабан	2,0
<b>Кровотечения из верхних отделов ЖКТ</b>	
Апиксабан	0,8
Дабигатран	0,4
Ривароксабан	1,0
<b>Кровотечения из нижних отделов ЖКТ</b>	
Апиксабан	1,3
Дабигатран	1,2
Ривароксабан	1,6

по данной шкале имеют высокий риск кровотечений [57]. Согласно алгоритму Евразийской ассоциации терапевтов для профилактики геморрагических осложнений, у пациентов с ФП, получающих ПОАК, следует: нормализовать артериальное давление; минимизировать риск лекарственных взаимодействий; отказаться или минимизировать потребление алкоголя; не реже 1 раза в 12 мес. проводить оценку эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, оценивать функцию печени и почек. У пациентов старше 75 лет контроль должен осуществляться каждые 6 мес., при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин раз в N месяцев ( $N = \text{клиренс креатинина} / 10$ ) [21, 58].

Перед инициацией терапии ПОАК необходимо исключить эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ. Пациентам с высоким риском кровотечений необходима коррекция модифицируемых факторов риска: эрадикация *Helicobacter pylori*; минимизация приема или отмена глюкокортикостероидов и НПВП; применение более безопасных НПВП и антиагрегантов (высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы-2, блокаторы рецепторов к аденозиндифосфату), кислотосупрессивная и гастропротективная терапия [51].

Первым клиническим рандомизированным исследованием по оценке эффективности и безопасности

ИПП у пациентов, получающих ПОАК, стало COMPASS. По результатам работы ИПП не влияли на риск ЖКК при применении ПОАК у всех пациентов, однако оказывали позитивное влияние на пациентов из группы высокого риска [59]. Таким образом, ИПП целесообразно назначать всем пациентам, набравшим 3 балла и более по шкале HAS-BLED [63]. ИПП также должны быть назначены пациентам, получающим двойную или тройную антитромботическую терапию; комбинацию ПОАК с НПВП и/или глюкокортикостероидами; больным, имеющим сопутствующие кислотозависимые заболевания. [60].

В ряде клинических ситуаций (гипо- или анацидность, дуоденогастральные забросы, нарушения микроциркуляции, применение НПВП и других препаратов, негативно влияющих на слизистую оболочку ЖКТ) у пациентов могут использоваться антациды, альгинаты, ребамипид, висмута трикалия дицитрат, урсодезоксихолевая кислота. Клинические исследования эффективности данных лекарственных препаратов у пациентов, получающих антикоагулянты, не проводились. В клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность ребамипида у пациентов с НПВП-гастроэнтеропатиями за счет повышения концентрации простагландинов в слизистой

оболочке ЖКТ, увеличения синтеза гликопротеинов, активации эпидермального фактора роста и его рецепторной экспрессии [61–64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ПОАК имеют широкий спектр клинических показаний, включающих профилактику и лечение тромботических и тромбоэмболических осложнений. Наиболее частыми НЛР на фоне применения ПОАК являются геморрагические осложнения, в частности со стороны ЖКТ. Принимая решение о выборе ПОАК, в каждом конкретном случае необходимо учитывать риски кровотечений, возраст пациента, риск развития инсульта и коронарных событий, функцию почек, а также прогнозируемую приверженность к назначаемой терапии. Для минимизации риска ЖКК необходимо активное выявление

факторов риска кровотечений, воздействие на модифицируемые факторы, мониторинг потенциальных межлекарственных взаимодействий, при необходимости назначение кислотосупрессивной и гастропротективной терапии.

## 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. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 640 с.
2. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
3. Watson T., Shantsila E., Lip G.Y. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited // *Lancet*. 2009. Vol. 373, No. 9658. P. 155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
4. Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view // *Br J Haematol*. 2010. No. 6. P. 824–833. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x
5. Sloan E., Wright T., Zuo Y. Identifying additional risk factors for arterial and venous thrombosis among pediatric antiphospholipid antibodies carriers // *Lupus*. 2021. Vol. 30, No. 5. P. 828–832. DOI: 10.1177/09612033211002256
6. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis // *Blood*. 2013. Vol. 122, No. 20. P. 3415–3422. DOI: 10.1182/blood-2013-05-427708
7. Previtali E., Bucciarelli P., Passamonti S.M., et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis // *Blood Transfus*. 2011. Vol. 9, No. 2. P. 120–138.
8. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2019. Vol. 121. P. e46–e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
9. Bergmark B.A., Bhatt D.L., Braunwald E., et al. Risk Assessment in Patients With Diabetes With the TIMI Risk Score for Atherothrombotic Disease // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41, No. 3. P. 577–585. DOI: 10.2337/dc17-1736
10. Cetinkal G., Kocas B.B., Ser O.S., et al. Assessment of the Modified CHA2DS2VASc Risk Score in Predicting Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 // *Am J Cardiol*. 2020. Vol. 135. P. 143–149. DOI: org/10.1016/j.amjcard.2020.08.040
11. Tamizifar B., Fereyduni F., Esfahani M.A., et al. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI" // *Adv Biomed Res*. 2016. Vol. 5. P. 137. DOI: org/10.4103/2277-9175.187372
12. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г. Кукуеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 944 с.
13. 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. Vol. 17. P. 1467–1507. DOI: 10.1093/europace/euv309
14. Батырова А.Н., Бердалина Г.С., Тажиева А.Е. и др. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при стрессовых ситуациях (операциях, травме и шоке) и тяжелых заболеваниях внутренних органов // *Вестник КРСУ*. 2014. Т. 14, № 1. С. 179–182.
15. Тавлуева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В. и др. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т 12, № 27. С. 74–79.
16. Моисеев С.В. Прямые оральные антикоагулянты в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Клиническая фармакология и терапия*. 2021. Т. 3, № 30. С. 57–66. DOI: 10.32756/0869-5490-2021- 3-57-66.
17. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K., et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation*. 2017. Vol. 135, No. 10. P. e647. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000477
18. Клинические рекомендации: Фибрилляция и трепетание предсердий. Москва, 2020. 185 с. [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_FP\\_TP-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP-unlocked.pdf)
19. Официальная инструкция к препарату Ксарелто®. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_43277.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_43277.htm) [дата обращения: 23.07.2021]
20. Официальная инструкция к препарату Прадакса®. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_42850.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42850.htm) [дата обращения: 23.07.2021].
21. Официальная инструкция к препарату Эликвис®. [https://www.vidal.ru/drugs/elixquis\\_\\_38823](https://www.vidal.ru/drugs/elixquis__38823) [дата обращения: 23.07.2021]
22. Camm A.J., Amarencu P., Haas S., et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation // *Vasc Health Risk Manag*. 2014. Vol. 10: P.425–434. DOI: 10.2147/VHRM.S63298

23. Lip G., Windecker S., Huber K., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions // *Eur J of Cardiol*. 2014. Vol. 35, No. 45. P. 3155–3179. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu298
24. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, No. 5. P. 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
25. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361, No. 12. P. 1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
26. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365. P. 981–992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
27. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 2093–2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
28. Karcioğlu O., Zengin S., Ozkaya B., et al. Direct (New) Oral Anticoagulants (DOACs): Drawbacks, Bleeding and Reversal // *Cardio-vasc Hematol Agents Med Chem*. 2022. Vol. 20, No. 2. P. 103–113. DOI: 10.2174/1871525719666210914110750. PMID: 34521332
29. Pare G., Eriksson N. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding // *Circulation*. 2013. Vol. 127. P. 1404–1412
30. Blech S., Ebner T., Ludwig-Schwellinger E., et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans // *Drug Metab Dispos*. 2008. Vol. 36. P. 386–399. DOI: 10.1124/dmd.107.019083
31. Laizure S.C., Parker R.B., Herring V.L., et al. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis // *Drug Metab Dispos*. 2014. Vol. 42, No. 2. P. 201–206. DOI: 10.1124/dmd.113.054353. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24212379
32. Bernier M., Lancrerot S.L., Parassol N., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Direct Oral Anticoagulants May Increase Their Benefit-Risk Ratio // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020. Vol. 76, No. 4. P. 472–477. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000870
33. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor // *Curr Clin Pharmacol*. 2014. Vol. 9, No. 1. P. 75–83. DOI: 10.2174/1574884708666131111204658
34. Frost C., Garonzik S., Shenker A., et al. Apixaban Single-Dose Pharmacokinetics, Bioavailability, Renal Clearance, and Pharmacodynamics Following Intravenous and Oral Administration // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021. Vol. 10, No. 9. P. 974–984. DOI: 10.1002/cpdd.990
35. Hanigan S., Das J., Pogue K., et al. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding // *J Thromb Thrombolysis*. 2020. Vol. 49, No. 4. P. 636–643. DOI: 10.1007/s11239-020-02037-3
36. Steffel J., Collins R., Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation // *Europace*. 2021. P. 1–65. DOI: 10.1093/europace/euab065
37. Ионин В.А., Близняк О.И., Баранова Е.И. и др. Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: обоснованное применение сниженных доз // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021. Т. 2. № 17. P. 206–211. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-04
38. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2014. Vol. 383, No. 15. P. 955–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-62350
39. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S., et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry // *Blood*. 2014. Vol. 124, No. 6. P. 955–62. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577.124:955-962
40. Testa S., Ageno W., Antonucci E., et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry // *Intern Emerg Med*. 2018. Vol. 13, No. 7. P. 1051–1058. DOI: 10.1007/s11739-018-1877-z
41. Cangemi D.J., Krill T., Weideman R., et al. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin // *Am J Gastroenterol*. 2017. Vol. 112, No. 5. P. 734–739. DOI: 10.1038/ajg.2017.39
42. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P., et al. «International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) // *AHJ*. 2012. Vol. 163, No. 1. P. 13–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
43. Becattini C., Franco L., Beyer-Westendorf J., et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life // *Int J Cardiol*. 2017. Vol. 227. P. 261–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.117
44. Yuhara H., Corley D.A., Nakahara F., et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis // *J Gastroenterol*. 2014. Vol. 49. P. 992–1000. DOI: 10.1007/s00535-013-0905-z
45. Кропачева Е.С., Хакимова М.Б., Кривошеева Е.Н. и др. Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий, получающих пероральные антикоагулянты (по данным двадцатилетнего наблюдения в рамках РЕГистра длительной Антитромботической Терапии – РЕГАТА) // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 9. С. 1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019
46. Mihalkanin L., Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa // *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56, No. 7. P. 363. DOI: 10.3390/medicina56070363.
47. Camm A.J., Pinto F.J., Hankey G.J., et al. Writing Committee of the Action for Stroke Prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation // *Europace*. 2015. Vol. 17, No. 7. P. 1007–1017. DOI: 10.1093/europace/euv068
48. Miller C.S., Dorreen A., Martel M., et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 15, No. 11. P. 1674–1683.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.031
49. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H., et al. Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban // *J Am Coll Cardiol*. 2018. Vol. 72, No. 2. P. 141–153. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058
50. Lauffenburger J.C., Farley J.F., Gehi A.K., et al. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States // *Am J Cardiol*. 2015. Vol. 115, No. 8. P. 1095–1101. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.539

51. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2020. 95 с.
52. O'Brien E.C., Holmes D.N., Thomas L., et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation // *Circulation*. 2018. Vol. 138, No. 9. P. 889–897.
53. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A., et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 383, No. 14. P. 1305–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
54. Lavallo C., Di Lullo L., Bellasi A., et al. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network // *Cardiorenal Med*. 2020. Vol. 10, No. 4. P. 266–276. DOI: 10.1159/000507046
55. Ingason A.B., Hreinsson J.P., Agustsson A.S., et al. Warfarin is associated with higher rates of upper but not lower gastrointestinal bleeding compared to direct oral anticoagulants: a population-based propensity-weighted cohort study // *Clin. Gastroenterology Hepatol*. 2023. Vol. 21, No. 2. P. 347–357. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.033
56. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial // *Am Heart J*. 2015. Vol. 170, No. 4. P. 675–682.e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
57. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J., et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial // *Circulation*. 2011. Vol. 123, No. 21. P. 2363–2372. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
58. Арутюнов Г.П., Фомин И.В., Тарловская Е.И. и др. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК. Резолюция Евразийской ассоциации терапевтов. 2020. 30 с.
59. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial // *Can J Cardiol*. 2017. Vol. 33, No. 8. P. 1027–1035. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
60. Gralnek I.M., Stanley A.J., Morris A.J., et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021 // *Endoscopy*. 2021. Vol. 53, No. 3. P. 300–332. DOI: 10.1055/a-1369-5274
61. Ishiyama H., Yamasaki K., Kanbe T. Effect of proamipide (OPC-12759) on gastric mucus secretion in rats // *Jpn Pharmacol Ther*. 1988. Vol. 16. P. 4103–109.
62. Yoshikawa T., Naito Y., Nakamura S., et al. Effect of rebamipide on lipid peroxidation and gastric mucosal injury induced by indometacin in rats // *Arzneimittelforschung*. 1993. Vol. 43, No. 12. P. 1327–1330.
63. Suzuki M., Miura S., Mori M., et al. Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates *Helicobacter pylori* induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidants // *Gut*. 1994. Vol. 35, No. 10. P. 1375–1378. DOI: 10.1136/gut.35.10.1375
64. Aihara M., Azuma A., Takizawa H., et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in *Helicobacter pylori*-stimulated gastric cancer cell lines. 1998. Vol. 43, No. 9. P. 174S–180S.

## REFERENCES

1. Pathophysiology: textbook: Ed. by V.V. Novitsky, E.D. Goldberg, O.I. Urazova. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Vol. 2. 640 p. (In Russ.)
2. Forge B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathology. Chita: Express Publishing, 2010. (In Russ.)
3. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155–166. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4
4. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis — current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149(6):824–833. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08206.x
5. Sloan E, Wright T, Zuo Y. Identifying additional risk factors for arterial and venous thrombosis among pediatric antiphospholipid antibodies carriers. *Lupus*. 2021;30(5):828–832. DOI: org/10.1177/09612033211002256
6. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415–3422. DOI: org/10.1182/blood-2013-05-427708
7. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9(2):120–138
8. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2019;121:e46–e215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667
9. Bergmark BA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Risk Assessment in Patients With Diabetes With the TIMI Risk Score for Atherothrombotic Disease. *Diabetes Care*. 2018;41(3):577–585. DOI: org/10.2337/dc17-1736
10. Cetinkal G, Kocas BB, Ser OS, et al. Assessment of the Modified CHA2DS2VASc Risk Score in Predicting Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;135:143–149. DOI: org/10.1016/j.amjcard.2020.08.040
11. Tamizifar B, Fereyduni F, Esfahani MA, et al. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI". *Adv Biomed Res*. 2016;5:137. DOI: org/10.4103/2277-9175.187372
12. Clinical Pharmacology: Study / Ed. by V.G. Kukes. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 944 p. (In Russ.)
13. 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: org/10.1093/europace/euv309
14. Erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in stressful situations (operations, injury and shock) and severe diseases of internal organs. *KRSU Bulletin*. 2014;14(1):179–182. (In Russ.)
15. Tavluva EV, Savkova ON, Zernova EV et al. Frequency of use of oral anticoagulants in real-life clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;12(27):74–79. (In Russ.)

16. Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacology i terapiya*. 2021;30(3):57–66. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2021-3-57-66
17. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e647. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000477
18. Clinical guidelines: Atrial fibrillation and flutter. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. 185 p. (In Russ.)
19. Official Instruction for the drug Xarelto®. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_43277.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_43277.htm) [Available from: 23.07.2021]. (In Russ.)
20. Official Instructions for the drug Pradaxa®. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_42850.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42850.htm) [Available from: 23.07.2021]. (In Russ.)
21. Official Instruction for the drug Eliquis®. [https://www.vidal.ru/drugs/eliquis\\_\\_38823](https://www.vidal.ru/drugs/eliquis__38823) [Available from: 23.07.2021]. (In Russ.)
22. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: rationale and design of a noninterventional study of rivaroxaban for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:425–434. DOI: 10.2147/VHRM.S63298
23. Lip G, Windecker S, Huber K, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions. *European Journal of Cardiology*. 2014;35(45):3155–3179. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu298
24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
26. 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.
27. 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
28. Karcioğlu O, Zengin S, Ozkaya B, Ersan E, Yılmaz S, Afacan G, Abuska D, Hosseinzadeh M, Yeniocak S. Direct (New) Oral Anticoagulants (DOACs): Drawbacks, Bleeding and Reversal. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2022;20(2):103–113. DOI: 10.2174/1871525719666210914110750. PMID: 34521332.
29. Pare G, Eriksson N. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. *Circulation*. 2013;127:1404–1412. DOI: org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001233
30. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008;36:386–399. PMID: 18006647. DOI: 10.1124/dmd.107.019083
31. Laizure SC, Parker RB, Herring VL, et al. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis. *Drug Metab Dispos*. 2014;42(2):201–206. DOI: 10.1124/dmd.113.054353. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24212379
32. Bernier M, Lancret SL, Parassol N, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Direct Oral Anticoagulants May Increase Their Benefit-Risk Ratio. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(4):472–477. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000870
33. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9(1):75–83. DOI: 10.2174/157488470866613111204658
34. Frost C, Garonzik S, Shenker A, et al. Apixaban Single-Dose Pharmacokinetics, Bioavailability, Renal Clearance, and Pharmacodynamics Following Intravenous and Oral Administration. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(9):974–984. DOI: 10.1002/cpdd.990
35. Hanigan S, Das J, Pogue K, et al. The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):636–643. DOI: 10.1007/s11239-020-02037-3. PMID: 31925665
36. Steffel J, Collins R, Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;1–65. DOI:10.1093/europace/euab065
37. Ionin VA, Bliznyuk OI, Baranova EI, et al. Anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in real clinical practice: unreasonable use of reduced doses. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;2(17):206–211. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-04
38. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(15):955–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-62350
39. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124(6):955–62. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577.124:955-962
40. Testa S, Ageno W, Antonucci E, et al. Management of major bleeding and outcomes in patients treated with direct oral anticoagulants: results from the START-Event registry. *InternEmergMed*. 2018;13(7):1051–1058. DOI: 10.1007/s11739-018-1877-z
41. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R et al. A Comparison of the Rate of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants or Warfarin. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):734–739. DOI: 10.1038/ajg.2017.39.
42. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al «International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD)». *AHJ*. 2012;163(1):13–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
43. Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*. 2017;227:261–266. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.117
44. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, et al. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2014;49:992–1000. DOI: 10.1007/s00535-013-0905-z
45. Kropacheva ES, Khakimova MB, Krivosheeva EN, et al. Severe gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants (based on REGistry of long-term Antithrombotic TherApy – REGATTA). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93 (9):1037–1043. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201019
46. Mihalkanin L, Stancak B. The Impact of Novel Anticoagulants on the Upper Gastrointestinal Tract Mucosa. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):363. DOI: 10.3390/medicina56070363.
47. Camm AJ, Pinto FJ, Hankey GJ, et al. Writing Committee of the Action for Stroke Prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in

- practice: barriers to and strategies for optimal implementation. *Europace*. 2015;17(7):1007-1017. DOI: 10.1093/europace/euv068. PMID: 26116685
48. Miller CS, Dorreen A, Martel M; et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1674–1683.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2017.04.031
49. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global XANTUS program Investigators. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol*. 2018;7(2):141–153. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058
50. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol*. 2015;115(8):1095–1101. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.539
51. Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2020. 95 p. (In Russ.)
52. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas L, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(9):889–897.
53. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305–1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
54. Lavallo C, Di Lullo L, Bellasi A, et al. Adverse Drug Reactions during Real-Life Use of Direct Oral Anticoagulants in Italy: An Update Based on Data from the Italian National Pharmacovigilance Network. *Cardiorenal Med*. 2020;10(4):266–276. DOI: 10.1159/000507046
55. Ingason AB, Hreinnsson JP, Agustsson AS, et al. Warfarin is associated with higher rates of upper but not lower gastrointestinal bleeding compared to direct oral anticoagulants: a population-based propensity-weighted cohort study. *Clin Gastroenterology Hepatol*. 2023;21(2):347–357. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.06.033
56. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015;170(4):675–682.e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
57. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123(21):2363–2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
58. Arutyunov GP, Fomin IV, Tarlovskaya EI, et al. Algorithm for assessing and modifying risk factors for minor bleeding in patients with atrial fibrillation receiving POAC therapy. Resolution of the Eurasian Association of Therapists. 2020. 30 p. (In Russ.)
59. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027–35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
60. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy*. 2021;53(3):300–332. DOI: 10.1055/a-1369-5274
61. Ishiyama H, Yamasaki K, Kanbe T. Effect of proamipide (OPC-12759) on gastric mucus secretion in rats. *Jpn Pharmacol Ther*. 1988;16:4103–109.
62. Yoshikawa T, Naito Y, Nakamura S, et al. Effect of rebamipide on lipid peroxidation and gastric mucosal injury induced by indometacin in rats. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(12):1327–1330.
63. Suzuki M, Miura S, Mori M, et al. Rebamipide, a novel antiulcer agent, attenuates Helicobacter pylori induced gastric mucosal cell injury associated with neutrophil derived oxidant. *Gut*. 1994;35(10):1375–1378. DOI: 10.1136/gut.35.10.1375
64. Aihara M, Azuma A, Takizawa H, et al. Molecular analysis of suppression of interleukin-8 production by rebamipide in Helicobacter pylori-stimulated gastric cancer cell lines. 1998;43(9 Suppl): 174S–180S.

## 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](mailto:natalya.bakulina@szgmu.ru)

**\*Сергей Викторович Тихонов**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;  
eLibrary SPIN: 6921-5511; e-mail: [sergeyvt2702@gmail.com](mailto:sergeyvt2702@gmail.com)

**Анна Григорьевна Апресян**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>;  
eLibrary SPIN: 8654-7705; e-mail: [anna.apresyan@szgmu.ru](mailto:anna.apresyan@szgmu.ru)

**Инна Геннадьевна Ильяшевич**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5784-2634>;  
eLibrary SPIN: 3212-7518; e-mail: [Inna.Ilyashevich@szgmu.ru](mailto:Inna.Ilyashevich@szgmu.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](mailto:natalya.bakulina@szgmu.ru)

**\*Sergey V. Tikhonov**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5720-3528>;  
eLibrary SPIN: 6921-5511; e-mail: [sergeyvt2702@gmail.com](mailto:sergeyvt2702@gmail.com)

**Anna G. Apresyan**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-9384>;  
eLibrary SPIN: 8654-7705; e-mail: [anna.apresyan@szgmu.ru](mailto:anna.apresyan@szgmu.ru)

**Inna G. Ilyashevich**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5784-2634>;  
eLibrary SPIN: 3212-7518; e-mail: [Inna.Ilyashevich@szgmu.ru](mailto:Inna.Ilyashevich@szgmu.ru)

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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 м<sup>2</sup>, сохраняющиеся  $\geq 3$  мес.), является одним из факторов риска развития ФП. На основании наличия маркеров повреждения и уровня СКФ выделяют следующие стадии ХБП: С1 —  $\geq 90$  (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 м<sup>2</sup> (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 м<sup>2</sup> 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)

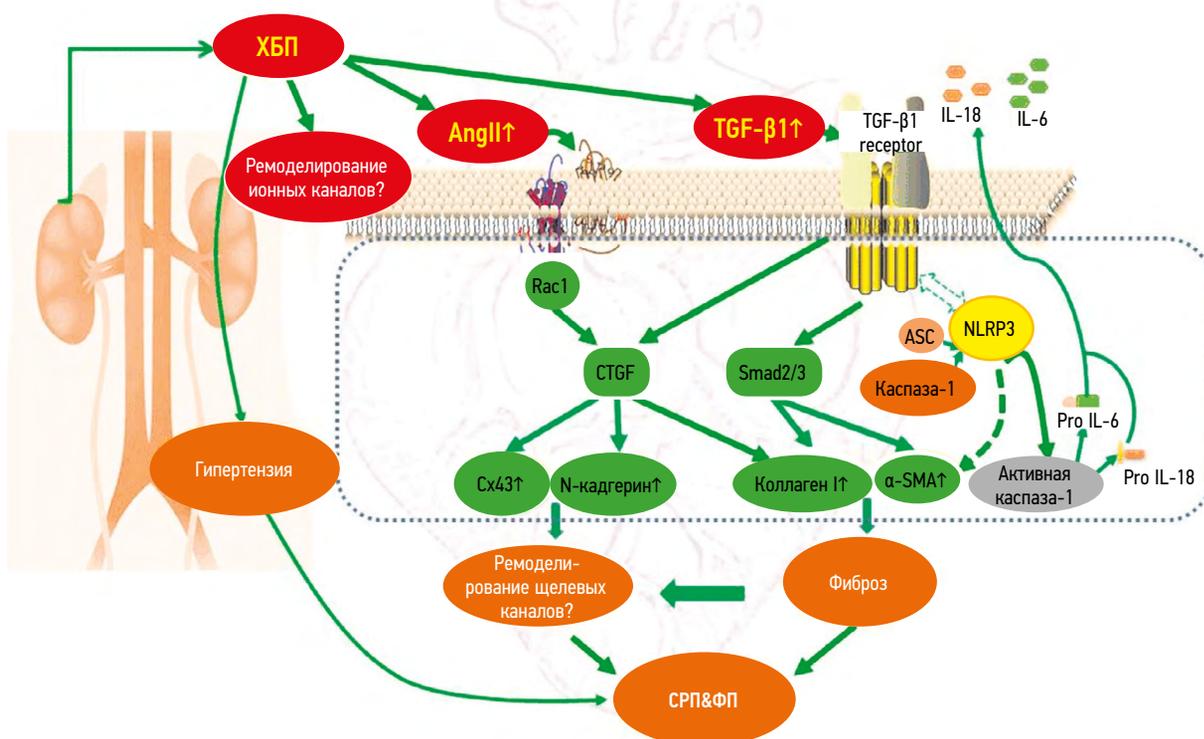
Активация РААС и ее медиаторов является основным фактором в патогенезе и прогрессировании ХБП [7]. Ангиотензин II (AngII) обладает профибротической активностью. AngII в сочетании с альдостероном способствует продукции активных форм кислорода за счет активации никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (NADPH) 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- $\alpha$ , 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 $\beta$ , 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,  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -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),  $\alpha$ -SMA, коллагена I типа, NLRP3, ASC (компонент инфламмосомы), каспазу-1, IL-1 $\beta$ , 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-β1/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); CYP — структурное ремоделирование предсердий; α-SMA — α-гладкомышечный актин; CTGF — фактор роста соединительной ткани; Sx43 — коннексин 43; IL-1β, -18 — интерлейкин-1β, -18; NLRP3 — NOD-подобный рецептор (NLR), содержащий пириновый домен 3; Rac1 — внутриклеточный сигнальный белок из семейства малых G-белков (малые ГТФазы); TGF-β1 — трансформирующий фактор роста-β1 (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-β1/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-β1 [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-1β 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  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ), 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 тромбоемболических 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 тромбоемболии (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 тромбоемболических 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 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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  $\geq 2$  у мужчин и  $\geq 3$  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 м<sup>2</sup>) 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  $\geq 3$  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  $\leq 15$ –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 <sup>1</sup> , мл/мин	Препарат, доза, кратность
1 и 2	≥90 и 60-89	Варфарин, целевое МНО 2,0–3,0 Дабигатран <sup>2</sup> , 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 <sup>2</sup> , в дозе 150 мг 2 р/д или 110 мг 2 р/д Ривароксабан <sup>3</sup> , в дозе 15 мг 1 р/д или Ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/д, если КК ≥ 50 мл/мин Апиксабан <sup>4</sup> , в дозе 5 мг или 2,5 мг 2 р/д
4	15-29	Варфарин, целевое МНО 2,0–3,0 Ривароксабан <sup>3</sup> , в дозе 15 мг 1 р/д Апиксабан <sup>4</sup> , в дозе 2,5 мг 2 р/д
5	< 15 мл/мин, гемодиализ	Варфарин, целевое МНО 2,0–3,0

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

<sup>3</sup> Снижение дозы при клиренсе креатинина 15–49 мл/мин. <sup>4</sup> 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"> <li>• Возраст ≥ 80 лет</li> <li>• Одновременный прием верапамила или</li> <li>• Повышенный риск кровотечения</li> </ul>	КК 15–49 мл/мин <sup>1</sup>	Минимум 2 из 3 критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>• возраст ≥ 80 лет;</li> <li>• масса тела ≤ 60 кг или</li> <li>• креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л</li> </ul>

*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

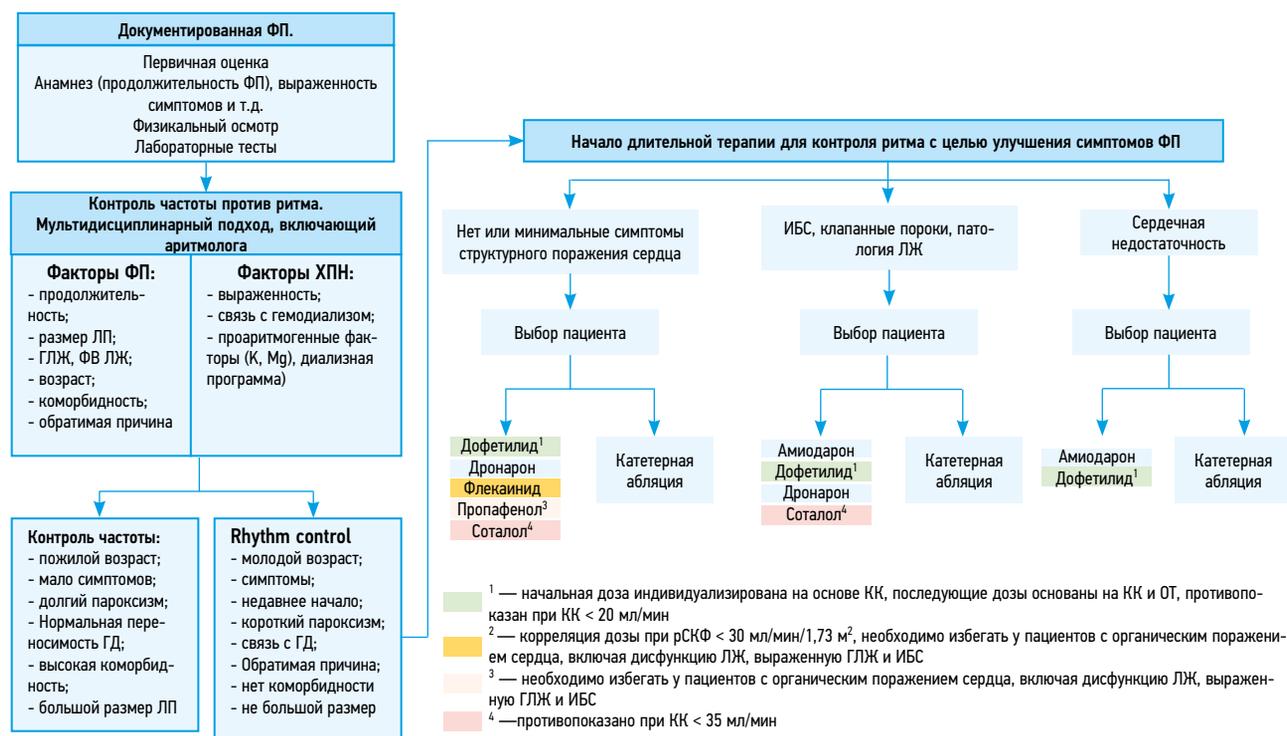
оптимальные схемы лечения ОАК пациентов с ФП и ТПН. Эффективность окклюзии УЛП у этих пациентов также до последнего времени не была доказана в проспективных РКИ. В этом году опубликованы результаты ожидаемого исследования по оценке безопасности и эффективности окклюзии УЛП у пациентов с ТПН [11]. В исследование 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 (диэопирамид, хинидин), IC (флекаинид, пропафенон) и класса

III (дофетилид, дронедазон, соталол) у пациентов с ХБП ограничено у лиц со снижением почечного клиренса и структурного поражения сердца из-за проаритмических рисков. Остается неизвестным, имеется или нет 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 тромбоэмболий, 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/s12882-016-0368-3
- 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/ehjqcco/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 gruppa. 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.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](mailto:natalya.bakulina@szgmu.ru)

**Михаил Романович Щербаков**, клинический ординатор;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5838-0336>;  
e-mail: [misha.sherbakov000@gmail.com](mailto: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](mailto: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](mailto:natalya.bakulina@szgmu.ru)

**Mikhail R. Scherbakov**, clinical resident;  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5838-0336>;  
e-mail: [misha.sherbakov000@gmail.com](mailto: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](mailto:anikonovaspb@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author