

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: за или против

А. Г. Комарова¹, Н. Л. Ляхова¹, С. Д. Кованцев¹, Е. А. Нарышкина¹, Д. В. Слепухова²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Фибрилляция предсердий, как и хроническая почечная недостаточность, являются распространенными состояниями среди населения, имеющие схожие факторы риска. Оба заболевания являются независимыми факторами риска развития тромбоэмболических осложнений. Существуют неопровержимые доказательства, подтверждающие преимущества антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в общей популяции, однако у пациентов с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью возможность применения антикоагулянтов может быть ограничена. Ряд исследований показали противоречивые результаты, и данная тема представляет интерес для дальнейшего обсуждения и всестороннего анализа существующей проблемы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, инсульт.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Arguments for or against

A. G. Komarova¹, N. L. Lyakhova¹, S. D. Covantsev¹, E. A. Naryshkina¹, D. V. Slepukhova²

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Atrial fibrillation and chronic renal failure are common diseases in the population with similar risk factors. Both conditions are independent risk factors for the development of thromboembolic complications. There is compelling evidence to support the benefits of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in the general population, but in patients with advanced chronic renal failure, the use of anticoagulants may be limited. A number of studies have shown conflicting results, and this topic is of interest for further discussion and a comprehensive analysis of the existing data.

KEY WORDS: chronic kidney disease, atrial fibrillation, thromboembolism, stroke.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), а также хроническая почечная недостаточность являются весьма распространенными состояниями среди населения, имеющими схожие факторы риска, такие как артериальная гипертензия, возраст, сахарный диабет. Распространенность диагностированной фибрилляции предсердий у взрослого населения составляет от 1,5 % среди лиц моложе 55 лет и достигает 9,0 % у лиц старше 80 лет [1]. С учетом все увеличивающейся продолжительности жизни закономерно ожидается и рост распространенности МА. Хроническая болезнь почек (ХБП) также широко распространена и связана с высоким сердечно-сосудистым риском [2]. У пациентов с ХБП частота встречаемости ФП существенно выше и достигает 48–50 % [2]. При сочетании фибрилляции предсердий и хронической почечной недостаточности существенно увеличивается риск развития системной эмболии и инсульта [3]. ХБП и альбуминурия являются независимыми факторами

риска тромбоза [4]. Существуют неопровержимые доказательства, подтверждающие преимущества антикоагулянтной терапии при ФП в общей популяции, однако у пациентов с прогрессирующей ХПН возможность применения антикоагулянтов может быть ограничена [5]. Гипоальбуминемия и почечная недостаточность являются прогностически неблагоприятными факторами риска кровотечения [6], а при терминальной стадии почечной недостаточности у каждого седьмого пациента на диализе в течение 3 лет после его начала возникает массивное кровотечение [7]. Согласно современным представлениям о профилактике эмболических осложнений, всем пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий в качестве препаратов первой линии рекомендовано назначение прямых оральных антикоагулянтов – аписабана, дабигатрана или ривароксабана [8], имеющих доказанные преимущества перед антагонистами витамина К. Варфарин является эффективным лекарственным

препаратом, снижающим риск инсульта, однако его применение ограничено узким терапевтическим диапазоном, взаимодействием лекарственных средств и пищевых продуктов, необходимостью лабораторного контроля и риском кровотечения [9].

В больших рандомизированных исследованиях проводились сравнения эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХБП. У пациентов с хронической болезнью почек необходима коррекция дозы ПОАК в зависимости от клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта – Голта [10], однако по-прежнему сложной остается задача назначения антикоагулянтов у пациентов с прогрессирующей ХБП, когда увеличивается риск как ишемического инсульта, так и кровоизлияния по мере снижения функции почек [5]. Наблюдательные когортные исследования показали противоречивые результаты и представляют интерес для дальнейшего обсуждения и всестороннего анализа существующей проблемы.

Патогенез ФП у пациентов с ХБП через активирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) – это один из сигнальных путей, отвечающих за регуляцию артериального давления (рис. 1). Активация РААС способствует развитию ФП с помощью различных механизмов, таких как электролитный дисбаланс, задержка жидкости в организме, оксидативный стресс, увеличение провоспалительных цитокинов и другие [11]. Выделить единый механизм возникновения ФП у пациентов с ХБП не представляется возможным ввиду множества факторов, влияющих на его развитие. Активация РААС способствует задержке натрия и воды в организме, что ведет к увеличению объема циркулирующей крови, а за счет этого – и нагрузке на предсердия [12]. Увеличение системного давления повышает давление в левом желудочке, конечное диастолическое давление в левом желудочке и, как следствие, влияет на давление в левом предсердии. Дилатация предсердий приводит к электрофизиологическому изменению натриевых каналов за счет растяжения миоцитов [13]. Феномен электрического ремоделирования приводит к укороченному рефрактерному периоду миоцитов, а при длительной активации РААС – к увеличению плотности AT₂-рецепторов, воспалению и фиброзу [14]. Таким образом, существует предположение, что ФП является следствием ремоделирования структуры и функции предсердий.

Активация РААС приводит к повышенной циркуляции альдостерона. Клетки миокарда и эндокарда имеют на поверхности рецепторы к минералокортикоидам. Эксперименты на крысах продемонстрировали повышенную выработку коллагена фибробластами, локализованными в мышечной ткани сердца при искусственном гиперальдостеронизме [15]. Инфузия альдостерона совместно с повышенным содержанием соли в диете приводит к повышенной аккумуляции

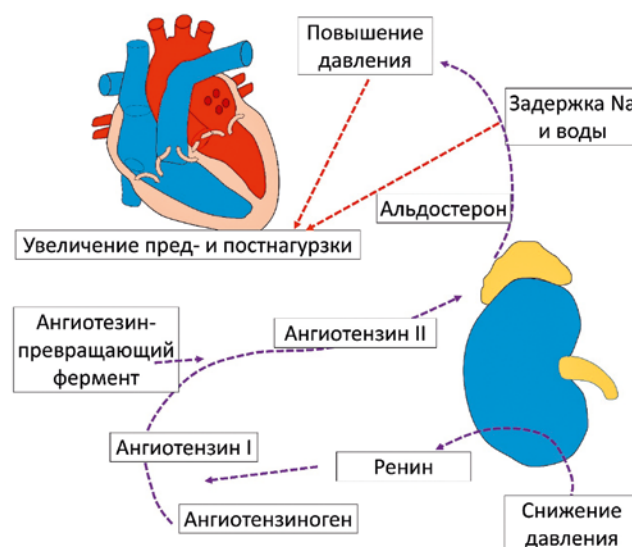


Рисунок 1. РААС и ее роль в развитии ФП.

коллагена в межмышечном и периваскулярном пространстве, также способствуя формированию фиброза сердца. Использование спиронолактона у данной категории крыс продемонстрировало защитный (антифиброзный) эффект на сердце и пониженную аккумуляцию коллагена в аорте [15]. Таким образом, использование спиронолактона или его аналогов способствует профилактике фибротических изменений в миокарде. Повышенная концентрация альдостерона также увеличивает длительность прохождения импульса по предсердиям при неизменной электрической активности желудочков в эксперименте на крысах [15]. Наблюдения за пациентами с первичным гиперальдостеронизмом (синдромом Конна) показывают, что у данной категории пациентов в 2 раза чаще встречается гипертрофия миокарда левого желудочка, в 1,9 раза чаще – ишемическая болезнь сердца и в 5 раз чаще – ФП по сравнению с пациентами с первичной гипертензией [16, 17]. Ряд исследований указывают, что у пациентов с гиперальдостеронизмом в 5 раз чаще встречается инфаркт миокарда и в 2,58 раза – инсульт [16, 17].

Водно-электролитные изменения при ХБП, способствующие ФП

В организме человека присутствует много электролитов, однако в этой обзорной статье освещаются только патофизиологические аспекты основных электролитов, таких как кальций, хлор, магний, фосфор, калий и натрий и их роль в развитии ФП у пациентов с ХБП (табл. 1) [18].

Терминальная стадия ХБП сопровождается нарушением выделительной функции, невозможностью элиминации продуктов жизнедеятельности клеток. Повышение в крови мочевины и креатинина сопровождается нарушением микрососудистого русла, провоспалительными изменениями, оксидативным стрессом и фиброзом миокарда [19]. Появление уремической кардиомиопатии сопровождается развитием аритмий, сердечной недостаточностью и внезапной смертью [20].

Таблица 1
Роль электролитных нарушений в развитии ФП

Электролит	Изменения при ХБП	Роль
Натрий	Повышение	Различные клинические нарушения со стороны сердца связаны с повышением внутриклеточной концентрации натрия в миоцитах. Повышение концентрации натрия способствует увеличению частоты возникновения сердечных аритмий
Хлор	Повышение	Каналы хлора регулируют на клеточную дифференцировку, эндотелиальный тубулогенез, функцию митохондрий, апоптоз, отложение коллагена и воспалением. Модулируя функцию митохондрий, хлорные каналы играют важную роль в кардиопротекции от ишемически-реперфузионного повреждения и функции сердца. У пациентов с ФП отмечается гиперэкспрессия каналов хлора
Калий	Повышение	Изменения концентрации калия в крови приводят к инициации реэнтри, увеличению эктопических сокращений, аномальной возбудимости клеток миокарда. Процесс реполяризации потенциала действия сердца контролируется калиевыми каналами, мембранным потенциалом, рефрактерностью миокарда, которая также определяется функциями калиевых каналов. Как потеря, так и усиление функции калиевых каналов могут привести к аритмии
Кальций	Снижение	Развитие ФП сопряжено с высокой скоростью активации предсердий, которая вызвана электрическим ремоделированием. Это ремоделирование заключается в усилении регуляции натрий-кальциевого обменника, уменьшении переходных процессов Ca^{2+} и уменьшении тока Ca^{2+} по каналам L-типа, изменении функции саркоплазматического ретикулума. Данные процессы приводят к увеличению спонтанных волн Ca^{2+} , фокальной электрической активности предсердий из-за гиперактивности каналов
Магний	Снижение	Низкое содержание магния в крови приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, включая предсердные и желудочковые аритмии. До 50% пациентов с ФП имеют низкое содержание магния в крови

Другим важным звеном патогенеза ФП при ХБП является задержка жидкости. Гипергидратация приводит к ригидности сосудистой стенки, повышению систолического давления, способствуя прогрессированию имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с гипергидратацией выше 15 % (соответствует примерно 2,5 л жидкости) в 6,8 раза выше вероятность развития ФП [21].

Окислительный стресс и провоспалительные изменения и их влияние на ФП

Высокоактивные молекулы кислорода способны повреждать различные структуры и функциональные пути в клетках. Как следствие, присутствие воспалительных клеток стимулируется повреждением ткани, окислительным стрессом, создавая цикл хронического повреждения, который трудно разорвать. Окислительный стресс способствует клеточной дистрофии, лизису, а также воспалению и фиброзу ткани. Хроническое воспаление сопряжено с повышенной экспрессией и циркуляцией цитокинов, таких как TGF- β 1, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-18 и других (табл. 2) [22]. Повышение провоспалительных

маркеров способствует фиброзу, электрическому ремоделированию и в итоге – изменению функциональной активности предсердий в сторону проаритмогенной активности (табл. 2) [22].

Влияние ФП на функцию почек

ФП и ХБП имеют схожие факторы риска, на первый план из которых выходят возраст и коморбидный фон. Наиболее часто ФП рассматривается в контексте заболеваний почек, однако существует и обратная взаимосвязь. Существует предположение, что ФП способствует микротромбозам, воспалению сосудистой стенки, нарушению ее функции, что в совокупности приводит к микрососудистой эндотелиальной дисфункции [31]. В исследовании сравнивались 6731 пациент с ХБП и ФП и 13462 пациента без ФП. У пациентов с ФП отмечалось более значимое снижение функции почек и коррелировало со шкалой $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ [32]. Количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ассоциировалось с более низкой клубочковой фильтрацией и более высокой скоростью ее падения за время наблюдения пациентов [33].

Таблица 2
Роль провоспалительных маркеров в развитии ФП

Маркер	Функция	Роль в ФП	Ссылка
CRP	Неспецифический маркер воспаления	Увеличивает проаритмогенную активность предсердий	[23, 24]
TNF- α	Провоспалительный маркер	Увеличение TNF- α коррелирует с риском развития ФП	[25, 26]
TGF- β 1	Маркер воспаления и фиброза	Способствует фиброзу предсердий	[22]
IL-1	Регулирует воспалительный ответ	Влияет на ФП-индуцированную перегрузкой предсердий	[27]
IL-2	Регулирует воспалительный ответ	Вызывает атеросклероз и электрическое ремоделирование предсердий	[28]
IL-6	Стимулирует воспалительный ответ	Увеличивает частоту встречаемости ФП	[26]
IL-8	Способствует миграции лейкоцитов в очаг воспаления	Увеличивает длительность ФП способствуя переходу пароксизмальной формы в постоянную	[29]
IL-18	Провоспалительный цитокин	Способствует повторным эпизодам ФП	[30]

Антикоагулянтная терапия при ФП и ХБП

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, с целью улучшения комбинированных конечных точек (инсульт, серьезное кровотечение, госпитализация, сердечно-сосудистая смерть и пр.) в лечении пациентов с ФП интегрирован подход ABC, где А – антикоагуляция (Anticoagulation / Avoid stroke), В – эффективный контроль симптомов (Better symptom management), С – сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания (Cardiovascular and Comorbidity optimization) [8].

ФП является важным фактором риска ишемического инсульта и приводит к пятикратному его увеличению и двукратному увеличению смертности [34]. Общие факторы риска инсульта интегрированы в шкалу CHA₂DS₂-VASc, которую рекомендовано использовать для оценки риска тромбоэмболических осложнений [10]. Для оценки риска кровотечений в текущих клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (2020) и Европейского общества кардиологов (2020) рекомендовано использовать шкалу HAS-BLED и учитывать модифицированные и немодифицированные факторы риска [8, 10]. Примечательно, что шкала HAS-BLED учитывает наличие почечной или печеночной дисфункции [35], в то время как шкала CHA₂DS₂-VASc учитывает возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, перенесенного инсульта в анамнезе и сосудистых заболеваний, но не оценивает функцию почек. Данный фактор, как и другие (тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, курение), не учитываемые в шкале CHA₂DS₂-VASc имеют определенную прогностическую ценность [36].

С целью профилактики ТЭО пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и пациентам женского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 рекомендован прием оральных антикоагулянтов [8, 10].

Для всех пациентов с мерцательной аритмией рекомендован подсчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта – Голта для определения функции почек и корректного подбора антикоагулянта [10].

Одним из первых оральных антикоагулянтов для применения у пациентов с фибрилляцией предсердий был варфарин. Варфарин является антагонистом

витамина К, пероральным антикоагулянтом (ОАК), обычно назначаемым для профилактики инсульта, венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и механическими клапанами сердца [37]. Интересна история создания варфарина. Изучение и применение этого препарата начинается с 20-х годов прошлого столетия, когда F. M. Sckofield выявил связь возникновения геморрагического диатеза у крупного рогатого скота с употреблением перегнившего клевера. Спустя еще десятилетие из заплесневелого сена было выделено 6 мг дикумарина (дикумарола), обладающего антисвертывающей активностью. В 1948 году Карлом Линком из вещества дикумарол был синтезирован варфарин для использования в качестве крысиного яда и лишь в 1954 году препарат был допущен к использованию в клинической практике. Свое название варфарин получил от аббревиатуры Исследовательского фонда выпускников Висконсина (англ. Wisconsin Alumni Research Foundation), а окончание «-арин» указывает на родство с кумарином [38].

В последующие годы варфарин широко применялся в клинической практике и зарекомендовал себя как высокоэффективный лекарственный препарат [39]. Однако в процессе применения варфарина накопленный опыт позволил выделить и недостатки данного лекарственного средства, связанные с необходимостью постоянного лабораторного контроля, лекарственными и пищевыми взаимодействиями, ослабляющими или, наоборот, усиливающими действие препарата, узкое терапевтическое окно. Все эти факторы негативно сказывались на эффектах от проводимого лечения и снижали приверженность пациентов к проводимой терапии. Кроме того, ряд исследований продемонстрировали негативное влияние варфарина и на функцию почек, проявлявшееся как ремоделированием почечных сосудов и их кальцификацией [40], так и развитием острого почечного повреждения и нефропатии [41], возникающей вследствие микрокровоизлияний в почечные клубочки, приводящих к обтурации канальцев эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами [42].

В последующие годы четыре лекарственных препарата, не относящихся к антагонистам витамина К, были одобрены для лечения пациентов с фибрилляцией предсердий: дабигатран, ривароксабан, апиксабан

Таблица 3
Ориентировочный период полувыведения ПОАКов при разных стадиях ХБП

	Дабигатран, ч	Апиксабан, ч	Эдоксабан, ч	Ривароксабан, ч
CrCl выше 80 мл/мин	12,0–17,0	12,0	10,0–14,0	5,0–9,0 (молодые) 11,0–13,0 (пожилые)
CrCl 50–80 мл/мин ХБП I–II стадии	~17,0	~14,6	~8,6	~8,7
CrCl 30–50 мл/мин ХБП III стадии	~19,0	~17,6	~9,4	~9,0
CrCl 15–30 мл/мин ХБП IV стадии	~28,0	~17,3	~16,9	~9,5
CrCl ≤ 15 мл/мин ХБП V стадии	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; CrCl – клиренс креатинина.

и эдоксабан. Все препараты оценивались по эффективности и безопасности по сравнению с варфарином в рандомизированных контролируемых исследованиях [43]. Так, по данным крупного ретроспективного обсервационного исследования ARISTOFAN, включившего в анализ 285 292 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, принимавших апиксабан, дабигатран, ривароксабан или варфарин, были выявлены преимущества ПОАК в отношении развития инсульта и системных эмболий и различные показатели у препаратов в отношении развития больших кровотечений по сравнению с варфарином [44]. В исследовании CALLIPER было продемонстрировано, что у пациентов с ХБП III–IV стадии, которые принимали ривароксабан, лучше сохраняется почечная функция по сравнению с варфарином [45].

Кроме того, отмечено преимущество ПОАК в отношении отсутствия необходимости лабораторного контроля и меньшее количество лекарственных и пищевых взаимодействий по сравнению с антагонистами витамина К [46].

Согласно существующим положениям подбор дозы и собственно антикоагулянта определяется СКФ. При СКФ более 30 мл/мин допускается назначение варфарина, апиксабана 5 мг два раза в сутки, ривароксабана 15 мг в сутки, дабигатрана 150 мг два раза в сутки, при СКФ от 15–30 мл/мин возможно назначение варфарина и в сниженных дозировках – апиксабана и ривароксабана, при СКФ ниже 15 мл/мин прием ПОАК не показан. Взаимосвязь периода полувыведения ПОАКов и ХБП представлена в *табл. 3*.

На сегодняшний день имеются результаты крупных обсервационных исследований, изучавших результаты применения ОАК у пациентов с ХБП и ФП [5]. Интересны результаты ретроспективного когортного исследования, включившего 14 892 человек старше 65 лет со сниженной функцией почек. Из исследования исключались пациенты, находящиеся на гемодиализе или имеющие почечный трансплантат. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI. Пациенты были сопоставлены по категориям расчетной СКФ (рСКФ): ≥ 90 , 60–89, 45–59, 30–44 и < 30 мл/мин/1,73 м². В течение года оценивались следующие конечные точки: сочетание смерти от всех причин, ишемического инсульта, или транзиторная ишемическая атака и необходимость госпитализации по поводу большого эпизода кровотечения, определяемого как внутричерепное, желудочно-кишечное или другое кровотечение среди пациентов, получающих и не получающих варфарин. По категориям рСКФ начало терапии варфарином ассоциировалось с более низким риском комбинированного исхода по сравнению с неиспользованием. Терапия варфарином не была связана с более высоким риском больших кровотечений, за исключением пациентов с рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² по сравнению с ее отсутствием [47]. В другом исследовании, включившем 1936 пациентов с ХБП III стадии, выполнялась оценка влияния антикоагулянтной терапии варфарином

на инсульт и массивное кровотечение, а также влияния статуса ХБП на риск инсульта. Сделано заключение, что наличие ХБП III стадии ассоциировано с более высокой частотой ишемического инсульта / системной эмболии, а коррекция дозы варфарина заметно снижала риск тромбоэмболических осложнений у этих пациентов [48]. Однако, по данным другого исследования, авторы делают заключение, что пациенты со сниженной функцией почек хуже контролируют антикоагулянтную терапию, имеют более высокие риски кровотечений и, вероятно, требуют назначения более низких доз варфарина [49]. Кроме того, отмечено, что у пациентов с ХБП наблюдается существенное снижение TTR, несмотря на сопоставимую интенсивность мониторинга МНО, что, несомненно, приводит к увеличению риска развития инсульта, кровотечения и смерти [50].

Различные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали преимущества прямых оральных коагулянтов (ПОАК) в сравнении с варфарином у пациентов с легкой и умеренной ХБП и ФП. Результаты этих исследований показали, что ПОАК имеют более благоприятный профиль безопасности и эффективности в отношении различных сердечно-сосудистых исходов [51].

Остается до конца неясной ситуация у пациентов с ХБП IV и V стадий, поскольку эти пациенты чаще всего исключались из больших регистровых исследований. Согласно существующим рекомендациям для лиц с ХБП IV стадии разрешено применять варфарин, также допустим прием сниженных доз апиксабана, ривароксабана и дабигатрана, однако для пациентов с ХБП и СКФ менее 30 мл/мин и находящихся на диализе данные о возможности назначения ОАК противоречивы [52]. Проведенный метаанализ 56 146 пациентов с тХПН и ФП продемонстрировал, что применение варфарина не было связано с инсультом по любой причине или ишемическим инсультом у пациентов с ФП и тХПН, но ассоциировалось с повышенным риском кровотечения по любой причине [53]. По данным другого обсервационного проспективного многоцентрового когортного исследования был сделан вывод, что терапия варфарином ассоциировалась с более низким 1-летним риском комбинированного исхода смерти, ИМ и ишемического инсульта без более высокого риска кровотечения у пациентов с ИМ и МА. Эта ассоциация не была связана с тяжестью сопутствующей ХБП [54]. Применение ПОАК в настоящее время не рекомендовано у пациентов с терминальной ХБП. Поскольку все ПОАК частично выводятся почками, оценку функции почек рекомендовано оценивать по CrCl методом Кокрофта – Голта. Этот подсчет применялся в большинстве исследований ПОАК.

Проведен анализ применения дабигатрана и ривароксабана и у пациентов с тХБП (несмотря на то что прием ПОАК у этих пациентов не рекомендован) среди 29 977 гемодиализных пациентов. Сравнивалась частота кровотечений, инсультов и ТЭО среди пациентов, принимающих дабигатран, ривароксабан и варфарин. Выявлен

рост количества пациентов, принимающих ПОАК, также отмечен более высокий риск госпитализации и смерти от кровотечений по сравнению с варфарином, однако выявить частоту возникновения инсульта / ТЭО между группами, принимавшими дабигатран, ривароксабан и варфарин, не удалось ввиду небольшого количества случаев инсульта [55, 56].

Существуют исследования, указывающие на нефропротективное действие ПОАК. Прямые пероральные антикоагулянты в настоящее время противопоказаны пациентам с терминальной почечной недостаточностью, в то время как антагонисты витамина К характеризуются узким терапевтическим диапазоном, повышенной кальцификацией тканей и неблагоприятным соотношением риска и пользы с низким эффектом профилактики инсульта и повышенным риском больших кровотечений [57, 58].

Пациенты с ФП и ХБП имеют высокие риски тромбоэмболических осложнений даже на антикоагулянтной терапии [59]. Остается открытым вопрос выбора наиболее эффективной линии терапии. Ряд исследований, в том числе метаанализ 16 исследований, включавший 71 877 пациентов, показали, что апиксабан эффективно снижает риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и ХБП. При этом риск кровотечений при использовании апиксабана значительно ниже других антикоагулянтов [60, 61].

Таким образом, не существует в настоящее время убедительных данных и достаточного опыта применения ПОАК у пациентов, находящихся на гемодиализе. Антагонисты витамина К могут быть на данный момент более подходящей альтернативой, хотя их польза в настоящее время однозначно не доказана. Необходимы дальнейшие активные исследования в поиске оптимальных решений профилактики ТЭ осложнений и инсульта у этой категории пациентов [56].

Заключение

1. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ХБП является актуальной темой ввиду высокой частоты встречаемости данных заболеваний в популяции и ограниченной рекомендательной базы по тактике лечения этой группы пациентов.
2. Варфарин широко используется с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, в особенности у пациентов с терминальной стадией ХБП, но имеет узкое терапевтическое окно и низкий профиль безопасности.
3. ПОАК имеют ряд преимуществ по сравнению с варфарином, однако их использование ограничено стадией ХБП.
4. В настоящее время нет интегрированных подходов в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений при ХБП и ФП.

Список литературы / References

1. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285 (18): 2370–5.

2. Ammirati A.L. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020; 66 Suppl 1 (Suppl 1): s03–9.
3. Olesen J.B., Lip G.Y.H., Kamper A.-L., Hommel K., Køber L., Lane D.A., et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367 (7): 625–35.
4. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C., Heckbert S.R., Folsom A.R. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19 (1): 135–40.
5. Kumar S., Lim E., Covic A., Verhamme P., Gale C.P., Camm A.J., et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (17): 2204–15.
6. Abdelhafiz A.H., Myint M.P., Tayek J.A., Wheeldon N.M. Anemia, hypoalbuminemia, and renal impairment as predictors of bleeding complications in patients receiving anticoagulation therapy for nonvalvular atrial fibrillation: a secondary analysis. *Clin Ther*. 2009; 31 (7): 1534–9.
7. Sood M.M., Bota S.E., McArthur E., Kapral M.K., Tangri N., Knoll G., et al. The three-year incidence of major hemorrhage among older adults initiating chronic dialysis. *Can J Kidney Heal Dis*. 2014; 1: 21.
8. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., et al. 2020 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. *Eur Heart J*. 2021; 42 (5): 373–498.
9. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., Lopes R.D., Hylek E.M., Hanna M., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (11): 981–92.
10. Аракелян М.Г., Бокерия А.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., et al. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020.
11. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilyeva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., et al. Atrial fibrillation and flutter. *Clinical Guidelines* 2020.
12. Gadde S., Kalluri R., Cherukuri S.P., Chikattimalla R., Dasaradham T., Koneti J. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus*. 2022; 14 (8): e27753.
13. Soi V., Yee J. Sodium Homeostasis in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017; 24 (5): 325–31.
14. Qiu H., Ji C., Liu W., Wu Y., Lu Z., Lin Q., et al. Chronic Kidney Disease Increases Atrial Fibrillation Inducibility: Involvement of Inflammation, Atrial Fibrosis, and Connexins. *Front Physiol*. 2018; 9: 1726.
15. Nair G.M., Nery P.B., Redpath C.J., Birnie D.H. The Role Of Renin Angiotensin System In Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation*. 2014; 6 (6): 972.
16. Reil J.-C., Hohl M., Selejan S., Lipp P., Drautz F., Kazakow A., et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* [Internet]. 2012; 33 (16): 2098–108. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs266>
17. Chen Z.W., Hung C.S., Wu V.C., Lin Y.H. Primary Aldosteronism and Cerebrovascular Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*. 2018; 33 (4): 429–34.
18. Nguyen V., Tu T.M., Mamauag M.J.B., Lai J., Saffari S.E., Aw T.C., et al. Primary Aldosteronism More Prevalent in Patients With Cardioembolic Stroke and Atrial Fibrillation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 869980.
19. Rafaqat S., Rafaqat S., Khurshid H., Rafaqat S. Electrolyte's imbalance role in atrial fibrillation: Pharmacological management. *Int J Arrhythmia* [Internet]. 2022; 23 (1): 15. <https://doi.org/10.1186/s42444-022-00065-z>
20. Akhtar Z., Leung L.W., Kontogiannis C., Chung I., Bin Waleed K., Gallagher M.M. Arrhythmias in Chronic Kidney Disease. *Eur Cardiol*. 2022; 17: e05.
21. Yamagami F., Tajiri K., Yumino D., Ieda M. Uremic Toxins and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Toxins (Basel)*. 2019; 11 (10).
22. Kaartinen K., Rautavaara J., Aitkoski A., Anttonen O., Ahvonen J., Vilpakk M., et al. Fluid overload is an independent predictor of atrial fibrillation in end-stage renal disease.
23. Zhou X., Dudley S.C.J. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 62.
24. Maroff S.C.W., Nordestgaard B.G., Zacho J., Friberg J., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A., et al. Does Elevated C-Reactive Protein Increase Atrial Fibrillation Risk? A Mendelian Randomization of 47,000 Individuals From the General Population. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010; 56 (10): 789–95.
25. Watanabe E., Arakawa T., Uchiyama T., Kodama I., Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* [Internet]. 2006; 108 (3): 346–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.05.021>
26. Li J., Solus J., Chen Q., Rho Y.H., Milne G., Stein C.M., et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* [Internet]. 2010; 7 (4): 438–44. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.009>
27. Wu N., Xu B., Xiang Y., Wu L., Zhang Y., Ma X., et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013; 169 (1): 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.078>
28. Matsushita N., Ishida N., Ibi M., Saito M., Takahashi M., Taniguchi S., et al. IL-1β Plays an Important Role in Pressure Overload-Induced Atrial Fibrillation in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2019; 42 (4): 543–6.
29. da Silva R.M.F.L. Influence of Inflammation and Atherosclerosis in Atrial Fibrillation. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2017; 19 (1): 2. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0639-0>
30. Liuba I., Ahlroth H., Jonasson L., Englund A., Jönsson A., Säfström K., et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *EP Eur* [Internet]. 2008; 10 (7): 848–53. <https://doi.org/10.1093/europace/eun111>

30. Hu Y.-F., Chen Y.-J., Lin Y.-J., Chen S.-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015; 12 (4): 230–43. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2>
31. Moretti R., Janjusevic M., Fluca A. L., Saro R., Gagno G., Pierri A., et al. Common Shared Pathogenic Aspects of Small Vessels in Heart and Brain Disease. Vol. 10, *Biomedicines*. 2022.
32. Chen T.-H., Chu Y.-C., Ou S.-M., Tang D.-C. Associations of atrial fibrillation with renal function decline in patients with chronic kidney disease. *Heart* [Internet]. 2022; 108 (6): 438 LP–444. <http://heart.bmj.com/content/108/6/438.abstract>
33. Beyer-Westendorf J., Kreutz R., Posch F., Ay C. The CHA₂DS₂-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018; 253: 71–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.110>
34. Migdady I., Russman A., Buletko A. B. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol*. 2021; 41 (4): 348–64.
35. Gao X., Cai X., Yang Y., Zhou Y., Zhu Y. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 8, *Frontiers in cardiovascular medicine*. Switzerland; 2021. p. 757087.
36. Noubiap J. J., Middeldorp M. E., Thomas G., Sanders P. CHA₂DS₂-VASc score is no longer enough—Authors' reply. Vol. 24, *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. England; 2022. p. 1195.
37. Wang M., Zeraatkar D., Obeda M., Lee M., Garcia C., Nguyen L., et al. Drug-drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87 (11): 4051–100.
38. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 699–705.
Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V. Warfarin and its significance in the era of new oral anticoagulants. Issues of monitoring the effectiveness and safety of treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017; 13 (5): 699–705.
39. Merli G. J., Tzanis G. Warfarin: what are the clinical implications of an out-of-range-therapeutic international normalized ratio? *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 27 (3): 293–9.
40. Новикова Т. Н. Особенности антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий в сочетании с нарушением функции почек. *Кардиология*. 2021; 61 (10): 81–88. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1767>
Novikova T. N. Features of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in combination with impaired renal function. *Cardiology*. 2021; 61 (10): 81–88. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.10.n1767>
41. Brodsky S. V., Satoskar A., Hemminger J., Rovin B., Hebert L., Ryan M. S., et al. Anticoagulant-Related Nephropathy in Kidney Biopsy: A Single-Center Report of 41 Cases. *Kidney Med*. 2019; 1 (2): 51–6.
42. Brodsky S., Eikelboom J., Hebert L. A. Anticoagulant-Related Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (12): 2787–93.
43. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E., Hoffman E. B., Deenadayalu N., Ezekowitz M. D., 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* (London, England). 2014; 383 (9921): 955–62.
44. Lip G. Y. H., Keshishian A., Li X., Hamilton M., Masseria C., Gupta K., et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018; 49 (12): 2933–44.
45. Vaitisakhovich T., Coleman C. I., Kleijung F., Vardar B., Schaefer B. Worsening of kidney function in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Evidence from the real-world CALLIPER study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2022; 38 (6): 937–45. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2061705>
46. Nutescu E., Chuatrisorn I., Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: An update. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2011; 31 (3): 326–43. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0561-1>
47. Kumar S., de Lusignan S., McGovern A., Correa A., Hrisikova M., Gatenby P., et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: A population based study from UK primary care. *BMJ*. 2018; 360: k342.
48. Hart R. G., Pearce L. A., Asinger R. W., Herzog C. A. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (11): 2599–604.
49. Limdi N. A., Beasley T. M., Baird M. F., Goldstein J. A., McGwin G., Arnett D. K., et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20 (4): 912–21.
50. Yang F., Hellyer J. A., Than C., Ullal A. J., Kaiser D. W., Heidenreich P. A., et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017; 103 (11): 818–26.
51. Malhotra K., Ishfaq M. F., Goyal N., Katsanos A. H., Parisi J., Alexandrov A. W., et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019; 92 (21): e2421–31.
52. Turakhia M. P., Blankespoor P. J., Carrero J.-J., Clase C. M., Deo R., Herzog C. A., et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* [Internet]. 2018; 39 (24): 2314–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy060>
53. Tan J., Liu S., Segal J. B., Alexander G. C., McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016; 17 (1): 157.
54. Carrero J. J., Evans M., Szummer K., Spaak J., Lindhagen L., Edfors R., et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*. 2014; 311 (9): 919–28.
55. Chan K. E., Edelman E. R., Wenger J. B., Thadhani R. I., Maddux F. W. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015; 131 (11): 972–9.
56. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.-C., Hacke W., 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: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017; 38 (27): 2137–49.
57. Di Lullo L., Magnocavallo M., Vetta G., Lavallo C., Barbera V., Ronco C., et al. [Atrial fibrillation, oral anticoagulation and nephroprotection: caution or bravery?]. *G Ital Nefrol*. 2022; 39 (2): 2022. Vol 2.
58. Yao X., Tangri N., Gersh B. J., Sangaralingham L. R., Shah N. D., Nath K. A., Noseworthy P. A. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (21): 2621–2632. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
59. Reinecke H., Engelbertz C., Bauersachs R., Breithardt G., Echterhoff H. H., Gerb J., et al. A 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.
60. Kuno T., Takagi H., Ando T., Sugiyama T., Miyashita S., Valentin N., et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 28; 75 (3): 273–285. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.059.
61. Fatima H., Nwankwo I., Anam M., Maharjan S., Amjad Z., Abaza A., Vasavada AM, Sathu A., Valencia C., Khan S. Safety and Efficacy of Apixaban vs Warfarin in Patients With Stage 4 and 5 Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2022; 12; 14 (10): e30230. DOI: 10.7759/cureus.30230.

Статья поступила / Received 29.05.23

Получена после рецензирования / Revised 14.06.23

Принята к публикации / Accepted 21.06.23

Сведения об авторах

Комарова Анна Григорьевна, к.м.н., врач-кардиолог, зам. гл. врача по региональному сосудистому центру¹. E-mail: bellis-06@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8633-7012

Ляхова Наталья Леонидовна, к.м.н., врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 4¹

Кованцев Сергей Дмитриевич, врач-хирург, н.с. ¹ ORCID: 0000-0001-7236-5699

Нарышкина Екатерина Александровна, врач-кардиолог¹. ORCID: 0009-0005-1994-871X

Слепухова Диана Витальевна, врач-хирург, аспирант кафедры хирургии². ORCID: 0000-0002-8121-6713

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Комарова Анна Григорьевна. E-mail: bellis-06@mail.ru

About authors

Komarova Anna G., PhD Med, cardiologist, deputy chief physician for Regional Vascular Centre¹. E-mail: bellis-06@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8633-7012

Lyakhova Natalia L., PhD Med, cardiologist, head of Cardiology Dept No. 4¹

Kovantsev Sergei D., general surgeon, researcher¹. ORCID: 0000-0001-7236-5699

Naryshkina Ekaterina A., cardiologist¹. ORCID: 0009-0005-1994-871X

Slepukhova Diana V., MD, general surgeon, PhD student at Dept of Surgery². ORCID: 0000-0002-8121-6713

¹Botkin Hospital, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Komarova Anna G. E-mail: bellis-06@mail.ru

Для цитирования: Комарова А.Г., Ляхова Н.Л., Кованцев С.Д., Нарышкина Е.А., Слепухова Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: за или против. *Медицинский алфавит*. 2023; (25): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-14-20>

For citation: Komarova A. G., Lyakhova N. L., Kovantsev S. D., Naryshkina E. A., Slepukhova D. V. Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: Arguments for or against. *Medical alphabet*. 2023; (25): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-25-14-20>

