



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28>
УДК 616.12-008.313.2-085.222:616.61-036.12

Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии

Б.А Татарский, Н.В. Казеннова

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Аннотация

В клинической практике нарушение функции почек достаточно часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с фибрилляцией предсердий (ФП). Как известно, почки осуществляют множество функций, включая выделительную, метаболическую и эндокринную. Кардио-ренальная ось регулируется таким образом, что нарушенный баланс приводит как к сердечному, так и к почечному ремоделированию. Следовательно, патофизиологические взаимосвязи между почками и сердцем имеют важное клиническое значение. Рассматривая необходимость создания основы для персонализированной помощи, ориентированной на пациента, в настоящее время представлены документы о позиции ряда ассоциаций и обществ, посвященных лечению больных с ФП и хронической болезнью почек (ХБП). Лечение ФП включает в себя профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых ответов. Вместе с тем при выборе оптимальной дозы пероральных прямых антикоагулянтных препаратов существует ряд разночтений в опубликованных регламентирующих документах различных кардиологических и нефрологических сообществ. Следует отметить, что в течение последних лет не было достигнуто значительного улучшения клинической фармакологии аритмий. Существующие фармакологические подходы коррекции аритмии у больных с ФП и ХБП лимитированы их ограниченной эффективностью и возможностью развития опасных эффектов, включающих проаритмический эффект в отношении желудочковых аритмий и органо-токсичные осложнения. Использование катетерной и хирургической абляции тормозится сложностью, стоимостью и высокой частотой рецидивов у больных с ХБП. Представляется, что антиаритмическим препаратам (ААП) уделяется недостаточно внимания по сравнению с антикоагулянтной терапией, особенно у больных с ФП и ХБП. В представленной обзорной статье рассматриваются подходы к выбору антиаритмической терапии у данной категории пациентов.

Ключевые слова:	фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, антиаритмические препараты, проаритмия, гемодиализ.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	авторы заявляют об отсутствии источника финансирования данной статьи.
Для цитирования:	Татарский Б.А., Казеннова Н.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(4):20–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28 .

Chronic kidney disease and atrial fibrillation: approaches to the choice of antiarrhythmic therapy

Boris A. Tatarsky, Natalia V. Kazennova

Almazov National Research Medical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation,
2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation

Abstract

In clinical practice, impaired renal function is often combined with cardiovascular diseases, in particular with atrial fibrillation. As you know, the kidneys perform many functions, including excretory, metabolic and endocrine. The cardiorenal axis is regulated in such a way that an imbalance results in both cardiac and renal remodeling. Therefore, the pathophysiological relationships between the kidneys and the heart are of great clinical importance. Considering the need to create the basis for personalized patient-oriented care, documents on the position of a number of associations and societies dedicated to the treatment of patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease are currently presented. Treatment of atrial fibrillation includes prophylactic anticoagulation and pharmacological therapy aimed at maintaining sinus rhythm or correcting the frequency of ventricular responses. At the same time, when choosing the optimal dose of oral direct anticoagulant drugs, there are a number of discrepancies in published regulatory documents of various cardiological and nephrological communities. It should be noted that in recent years there has been no significant improvement in the clinical pharmacology of arrhythmias. Existing pharmacological approaches for the correction of arrhythmias in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease are limited by their limited effectiveness and the possibility of developing dangerous effects, including the proarrhythmic effect against ventricular arrhythmias and organ-toxic complications. The use of catheter and surgical ablation is inhibited by the complexity, cost and high relapse rate in patients with chronic kidney disease. It seems that antiarrhythmic drugs are not given enough attention compared to anticoagulant therapy, especially in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. This review article discusses approaches to the choice of antiarrhythmic therapy in this category of patients.

Keywords:	atrial fibrillation, chronic kidney disease, antiarrhythmic drugs, proarrhythmia, hemodialysis.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the authors declare no source of funding for this article.
For citation:	Tatarsky B.A., Kazennova N.V. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: approaches to the choice of antiarrhythmic therapy. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(4):20–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28 .

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является часто встречающимся коморбидным состоянием у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Согласно современным представлениям, ХБП определяется как наличие патологических изменений почек, которые могут затрагивать их структуру и / или функцию в течение периода длительностью более 3 мес. с влиянием на здоровье пациента. В США встречаемость ХБП превышает 10% во взрослой популяции и достигает 47% у лиц старше 70 лет с тенденцией к ее повышению [1, 2]. Среди наиболее распространенных причин снижения продолжительности жизни ХБП поднялась с 36-го места в 1990 г. на 9-е место в 2016 г., а согласно рейтингу Глобального Бремения Болезней, ХБП – одна из десяти основных причин потери трудоспособности [3].

ФП и ХБП имеют общие факторы риска (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, клапанные пороки, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность и др.). Эти заболевания регистрируются во всем мире с нарастающей частотой [4]. По данным регистра ORBIT-AF, у 30% пациентов с ФП отмечается

ХБП 3–5-й стадий [5], а по данным отечественного регистра РЕКВАЗА [6], примерно половина пациентов с ФП имеют сопутствующую ХБП. Как ФП, так и ХБП сопровождаются повышенным риском инсульта, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [7]. Кроме того, при данном клиническом сценарии отмечался тромбо-геморрагический парадокс, который характеризовался повышенным риском развития инсульта или системной тромбоэмболии (на 49%) и кровотечений (на 123%) [8].

Представляется, что уровень нарушения фильтрационной функции почек является независимым, значимым предиктором развития ФП. Вероятность возникновения ФП возрастала на 32% при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м² и на 57% при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Существует комплексное реципрокное соотношение между ФП и ХБП: ХБП не только предрасполагает к развитию ФП, но и наличие ФП сопряжено с ухудшением внутривисочечной гемодинамики, риском дальнейшего снижения СКФ и нарастания альбуминурии [8]. Так, у лиц с сочетанием ФП и ХБП регистрируется повышенный риск инсульта и смертности из-за их чрезмерного риска как для тромбоэмболических, так и для тяже-

лых кровотечений по сравнению с пациентами только с наличием ФП или ХБП [9, 10]. Кроме того, лечение ФП у пациентов с ХБП представляет собой огромную клиническую задачу. В то время как варианты лечения, включая лекарственные средства, устройства и процедурные методы доступны, их использование в условиях ХБП является неоднозначным.

Существующие фармакологические подходы у больных с ФП и ХБП лимитированы их ограниченной эффективностью и возможностью развития опасных эффектов, включающих проаритмический эффект в отношении желудочковых аритмий и органо-токсичные осложнения. Использование катетерной и хирургической абляции тормозится сложностью, стоимостью и высокой частотой рецидивов у больных с ХБП [2]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим. Оно включает в себя профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на

удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых сокращений (ЧСЖ).

Поскольку выбор терапии, в частности, антиаритмических препаратов (ААП) у пациентов с ФП и ХБП зависит от степени выраженности нарушений функции почек, для повышения эффективности и безопасности лечения у данной категории больных требуется более дифференцированный подход к градации ее тяжести. Критерии диагностики ХБП довольно строго определены в большинстве клинических исследований, включавших пациентов с ФП.

Предложенная классификация стадий ХБП (табл. 1) основана на подходе, содержащем причину и тяжесть, выраженную в расчетной СКФ и уровне альбуминурии. Пороговый уровень СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (категория СКФ G3a–G5) в течение более 3 мес. служит признаком ХБП. Альбуминурия включена в качестве дополнительного маркера тяжести повреждения, поскольку связана не только с прогрессированием ХБП, но также с худшим прогнозом, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы [11].

Таблица 1. Критерии для диагностики хронической болезни почек: оценка почечной функции и категории почечной дисфункции [11]

Table 1. Criteria for the diagnosis of CKD: assessment of renal function and category of renal dysfunction [11]

Снижение СКФ GFR decrease	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² CKD <60 ml/min/1.73 m ²		
Маркеры повреждения почек (≥1) Markers of kidney damage (≥1)	– альбуминурия (AER ≥ 30 мг/24 ч, ACR ≥30 мг/г или ≥3 мг/ммоль) albuminuria (AER ≥ 30 mg/24 h, ACR≥30 mg/g or ≥3 mg/mmol) – изменения мочевого осадка / changes in urinary sediment – канальцевая дисфункция / tubular dysfunction – гистологические изменения / histological changes – структурные изменения при визуализирующих методах исследования / structural changes in imaging – трансплантация почки в анамнезе / history of kidney transplantation		
Категория СКФ GFR category	Стадия ХБП CKD stage	СКФ CKD	Описание Discription
G1	1	≥90	Нормальная или высокая Normal or high
G2	2	60–89	Умеренно сниженная Mildly decreased
G3a	3	45–59	Мягко сниженная до умеренного Mildly to moderately decreased
G3b		30–44	От умеренного до серьезного снижение Moderately to severely decreased
G4	4	15–29	Резко сниженная Severely decreased
G5	5	<15	Почечная недостаточность (требуется почечная заместительная терапия – диализ или трансплантация почек) Renal failure (renal replacement therapy is required - dialysis or kidney transplantation)

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ACR – соотношение альбумин/креатинин в моче, AER – скорость экскреции альбумина.

Note: GFR – glomerular filtration rate, CKD – chronic kidney disease, ACR – albumin/creatinine ratio in urine, AER – albumin excretion rate.

Снижение фильтрационной функции почек может иметь важное значение в отношении фармакокинетики (ФК) используемых медикаментозных препаратов. Основные изменения ФК препарата у пациентов с ХБП включают биодоступность, объем распределения, связывания с белками, метаболизм препарата и его выведение. Эти изменения могут привести к снижению способности выведения препаратов и / или их метаболитов, повышению чувствительности к медикаментам, снижению устойчивости к побочным эффектам, особенно в пожилом возрасте, и даже к потере эффективности. Для ААП, элиминируемых почками, наиболее опасны последствия накопления препарата, включая токсический и проаритмогенный эффект

с потенциальными жизнеугрожающими осложнениями [12, 13].

При прогнозировании влияния почечной дисфункции на метаболизм конкретного ААП у пациентов с ФП и ХБП возникают значительные трудности из-за отсутствия количественного алгоритма для прогнозирования «класс-специфичных» изменений препаратов различных классов [14, 15]. У пациентов с ХБП до принятия клинического решения о применении ААП следует собрать детальный анамнез с соответствующей демографической и клинической информацией, в том числе в отношении сопутствующей патологии и терапии; при этом должна быть оценена функция почек. Расчет-

ная СКФ является стандартным показателем функции почек [14].

Несмотря на наличие нескольких методических рекомендаций [12, 13, 15], предлагающих оценивать уровень СКФ при решении вопроса о дозе используемого препарата, все еще остаются противоречия в отношении наилучшего способа принятия решений о применении стандартно используемых доз препаратов у пациентов с ХБП и ФП. Оценка СКФ может быть проведена при помощи нескольких формул (Кокрофт – Голта, CKD-EPI, MDRD), в которых сочетаются количественные показатели в отношении эндогенных веществ (уровень креатинина сыворотки) с факторами, специфичными для пациентов (возраст, масса тела, раса и пол), но каждая из этих расчетных формул имеет свои преимущества и недостатки. Вместе с тем, учитывая отсутствие единого мнения относительно наилучшей формулы, могут быть значительные различия между полученными значениями СКФ.

Медицинские регуляторные документы при выборе дозировки препарата все еще рекомендуют применять формулу для расчета клиренса креатинина (Кокрофт – Голта). Если же использовались расчетные формулы для определения СКФ ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$), то полученные результаты должны были быть пересчитаны в абсолютные значения СКФ в мл/мин . Объяснялось это тем, что коррекция дозы у пациентов со сниженной функцией почек должна быть основана на абсолютном значении СКФ, а не на стандартизованном значении к площади поверхности тела. Вместе с тем определение клиренса креатинина с использованием формулы Кокрофт – Голта применялось для выбора дозы прямых пероральных антикоагулянтов в рандомизированных клинических исследованиях. При выборе дозировки ААП приоритет указанных расчетных формул отсутствует, поскольку исследований такой направленности не проводилось [16]. Такая неопределенность вызывает беспокойство в отношении возможности неправильной дозировки препарата, поскольку многие часто используемые ААП у пациентов с ФП, ХБП или сердечной недостаточностью требуют коррекции дозы в зависимости от фильтрационной функции почек [17].

Пациенты с ФП и ХБП при возможности должны получать такое же лечение, что и пациенты с нормальной функцией почек. При этом необходимо принимать во внимание возможные серьезные побочные эффекты ААП, поскольку у большинства ААП имеется «узкое» терапевтическое окно [18]. Следовательно, дозировки могут нуждаться в коррекции с учетом потенциального удлинения периода полувыведения и снижения клиренса препарата. В ряде случаев некоторые препараты могут быть вообще непригодны для пациентов с ХБП. Дозы препаратов при лечении ФП и ХБП должны соответствовать инструкциям, одобренными регуляторными органами. К сожалению, все еще имеются противоречия в отношении факторов, которые необходимо учитывать при дозировании препаратов у пациентов с ХБП [14–16].

На рисунке 1 представлен алгоритм, демонстрирующий наиболее релевантные критерии, которые должны быть включены в междисциплинарный процесс принятия решений. Показания к стратегии контроля ритма или частоты у больных с ХБП отражают те же подходы, что и в популяции пациентов с ФП без заболевания почек [18].

При принятии решения о выборе стратегии контроля ритма или контроля частоты при ФП и ХБП следует учитывать множество аспектов: продолжительность ФП,

тяжесть клинических симптомов, размер (индекс объема) левого предсердия (ЛП), гипертрофию и фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), возраст, коморбидность, почечный клиренс [19]. Прежние рандомизированные исследования продемонстрировали, что в общей популяции стратегии контроля ритма и контроля частоты эквивалентны в степени влияния на риски развития сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и выживаемость [20, 21]. Вместе с тем у пациентов с ФП и ХБП отсутствуют четкие доказательства относительно наилучшего подхода к выбору стратегии контроля ритма или контроля частоты. Независимо от выбора стратегии антикоагулянтная терапия должна быть продолжена в соответствии с рисками тромбэмболических осложнений при отсутствии противопоказаний. Тактика назначения, режим дозирования антитромботической терапии и особенности лекарственных взаимодействий пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП широко представлены в отечественных и зарубежных руководствах [13, 19, 22].

Самым значимым, доказанно обоснованным показанием к стратегии контроля ритма при ФП является снижение выраженности клинических симптомов, хотя у части пациентов могут регистрироваться бессимптомные / малосимптомные формы ФП. Дополнительными факторами в пользу попыток контроля ритма являются: сложность в достижении адекватного контроля ЧСЖ, более молодой возраст пациентов, тахи-индуцированная кардиомиопатия, впервые зарегистрированный эпизод ФП либо ФП, спровоцированная острым заболеванием или хирургическим вмешательством, а также предпочтениями пациента. У пациентов на гемодиализе либо с нестабильной гемодинамикой во время диализа в связи с ФП может быть предпочтителен контроль ритма. Вместе с тем влияние такого лечебного подхода (ФП в принципе или ФП с нестабильной гемодинамикой) на исходы неизвестно [12].

Стратегия контроля ритма складывается из метода восстановления и последующего поддержания СР. Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) – наиболее часто используемый метод восстановления СР у пациентов с персистирующей ФП и ХБП. Показано, что степень успешности ЭКВ одинакова вне зависимости от функции почек [23]. Однако риск рецидива ФП возрастает по мере снижения фильтрационной функции почек, хотя пациенты с легкой и умеренной степенями ХБП склонны к улучшению почечной функции при восстановлении СР [24]. Для поддержания СР в долгосрочной перспективе проведение только ЭКВ, как правило, недостаточно, и для контроля ритма необходимо назначение ААП или применение абляции. Поскольку ААП оказывают разнообразное действие на ионные каналы и / или рецепторы, то могут в некоторых обстоятельствах индуцировать иные нарушения ритма сердца, относящиеся к проаритмиям. Эти проаритмии могут быть более злокачественными, чем исходная аритмия (например, полиморфная желудочковая тахикардия по типу *torsades de pointes*, которая может трансформироваться в фибрилляцию желудочков). Как уже отмечалось, использование ААП ограничено у пациентов с ХБП из-за проблем с почечным клиренсом и проаритмогенными рисками. Риск проаритмического эффекта ААП в особенности повышен у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ или в случае нарушений электролитного баланса. Оба эти состояния могут иметь место у пациентов с ХБП, а ХБП сама по себе может поражать

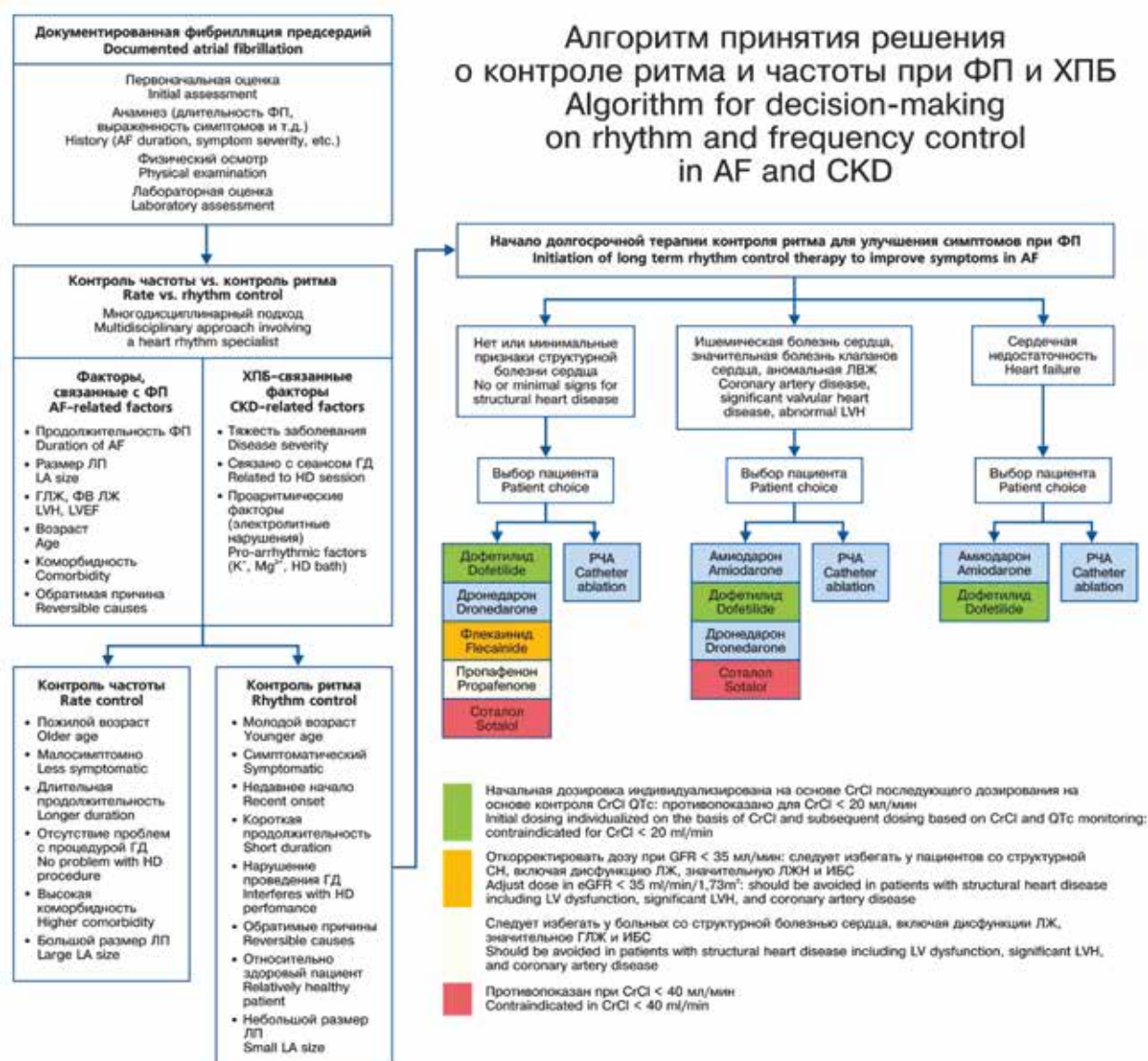


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о контроле ритма или частоты при фибрилляции предсердий и хронической болезни почек [18]

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ФВ – фракция выброса, СКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ГД – гемодиализ, ЛП – левое предсердие, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка. Дронедарон, флекаинид и дофетилид не зарегистрированы в Российской Федерации.

Fig. 1. Algorithm for deciding on rhythm or rate control in AF and glomerular filtration rate [18]

Note: AF – atrial fibrillation, LA – left atrium, LVH – left ventricular hypertrophy, LVEF – left ventricular ejection fraction, CKD – chronic kidney disease, HD – hemodialysis. Dronedaron, flecainide and dofetilid are not registered in the Russian Federation.

различные системы органов, приводя к глубоким нарушениям ФК и фармакодинамики ААП, что способствует накоплению препарата и повышению его содержания в плазме [18].

В таблице 2 представлена характеристика ААП для поддержания СР при ФП и ХБП.

Катетерная абляция более эффективна, чем только терапия ААП с целью поддержания СР. Безопасность и эффективность катетерной абляции при ФП у пациентов с ХБП была оценена в ряде исследований, где были показаны противоречивые результаты. Так, в одном из исследований [25] при наличии и отсутствии ХБП отмечалась одинаковая частота осложнений после вмешательства и последующих госпитализаций по поводу ФП,

ЭКВ, повторных абляций, хотя у пациентов с ХБП более часто развивалась сердечная недостаточность. В проведенном метаанализе 4 исследований использования радиочастотной изоляции легочных вен у пациентов с ХБП было продемонстрировано двукратное увеличение риска рецидивов ФП [26]. При использовании криоабляции более высокие риски рецидивов были отмечены среди пациентов с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² (ХБП G3), чем среди пациентов с ХБП G1 и G2 [27].

О случаях контраст-индуцированной нефропатии не сообщалось. По мнению ряда исследователей, поддержание СР методом абляции ассоциировано с улучшением расчетной СКФ, тогда как безуспешная абляция ассоциировалась с ее снижением [28].

Таблица 2. Характеристика антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма при фибрилляции предсердий и хронической болезни почек [14]**Table 2.** Characteristics of antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm in AF and CKD [14]

Препараты Drugs	Связывание с белками Protein binding	Устранение Elimination	Диализу- емость Dialysa-bility	Дозирование в ХБП Dosing for CKD	Особые соображения при ХБП Special considerations for CKD
Флекаинид Flecainide	40%	35% выводится из организма без изменений в моче 35% is excreted from the body without changes in urine	Нет No	Снижение дозы, если CrCl < 35 мл/мин Reduce dose if CrCl < 35 ml/min	Не использовать при наличии значительного структурного заболевания сердца Do not use if significant structural heart disease is present
Пропафенон Propafenone	95%	38–50% выводится с мочой в виде активных метаболитов (1% без изменений) 38–50% is excreted in urine as active metabolites (1% unchanged)	Нет No	Рекомендуется тщательный мониторинг (поступление в больницу при прогрессирующей ХБП) Close monitoring is recommended (admission to hospital for advanced CKD)	Не использовать при наличии значительного структурного заболевания сердца Do not use if significant structural heart disease is present
Амиодарон Amiodarone	99%	Нет почечной элиминации No renal elimination	Нет No	Нет требований к дозировке; взаимодействие со многими препаратами There are no dosage requirements; interaction with many drugs	–
Дронедарон Dronedarone	98%	6% выводится с мочой 6% is excreted in urine	Вряд ли будет диализован Unlikely to be dialyzed	При почечной недостаточности адаптация дозы не требуется No dosage adjustment required in renal failure	Не использовать, если ФВЛЖ <35% или недавно возникшая ЗСН Do not use if LVEF <35% or recent onset CHF
Дофетилид Dofetilide	60–70%	80% выводится почками, как неизмененные (80%) или неактивные/минимально активные метаболиты 80% is excreted by the kidneys as unchanged (80%) or inactive/minimally active metabolites	Неизвестно Unknown	Начальная доза индивидуализирована на основе CrCl и последующее дозирование на основе мониторинга CrCl и QTc Initial dose individualized based on CrCl and subsequent dosing based on monitoring of CrCl and QTc	Противопоказан для CrCl <20 мл/мин Contraindicated at CrCl <20 ml/min
Соталол Sotalol	Не связывается с белками Does not bind to proteins	70% из организма без изменений в моче 70% excreted unchanged in urine	Да, назначьте поддерж. дозу после диализа или добавьте 80 мг после ГД Yes, assign support. dose after dialysis or add 80 mg	Относительное противопоказание с учетом риска проаритмических эффектов; в редких и отдельных случаях - доза должна быть уменьшена вдвое или уменьшена до четверти при ХБП Relative contraindication taking into account the risk of proarrhythmic effects; in rare and isolated cases - the dose should be halved or reduced to a quarter for CKD	Относительное противопоказание ввиду риска проаритмических эффектов Relative contraindication due to risk of proarrhythmic effects

Примечание: ЗСН – застойная сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, CrCl – клиренс креатинина, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГД – гемодиализ. Дронедарон, флекаинид и дофетилид не зарегистрированы в Российской Федерации.

Note: CHF – congestive heart failure, AF – atrial fibrillation, CKD – chronic kidney disease, CrCl – creatinine clearance, LVEF – left ventricular ejection fraction, HD – hemodialysis. Dronedarone, flecainide and dofetilide are not registered in the Russian Federation.

В отличие от ситуации с ФП радиочастотная абляция для контроля ритма при трепетании предсердий (ТП) должна рассматриваться как терапия первой линии у пациентов с ХБП, учитывая высокую эффективность и низкий процент осложнений вмешательства. Вместе с тем пациенты с ХБП имеют более высокий риск возникновения ФП после абляции ТП, следовательно, им может потребоваться долгосрочный мониторинг для выявления ФП (особенно при наличии бессимптомного варианта аритмии) либо при рассмотрении вопроса отмены пероральной антикоагуляции.

При принятии решения о применении ААП у пациентов на гемодиализе ключевой момент связан с выводимостью препарата, зависящей от размера молекул, связи с белками, объема распределения, растворимости в воде и клиренса. Некоторые технические аспекты процедуры диализа могут оказывать влияние на степень выведения препарата. Обычный подход требует знания «коэффициента просеивания», представляющего собой отношение

концентрации препарата в ультрафильтрате и водной концентрации препарата в плазме перед фильтром. Чем ближе коэффициент к единице, тем более полное очищение от препарата происходит при диализе. У пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует избегать применения прокаинамида и соталола. В противоположность этому, диализ оказывает малое влияние на клиренс амиодарона, при этом отсутствует необходимость коррекции дозы [14, 16].

Пациенты без четких показаний к контролю ритма по умолчанию должны придерживаться стратегии контроля частоты ритма. Было показано, что в общей популяции пациентов с постоянной ФП и сохраненной ФВЛЖ более «мягкий контроль» ЧСЖ (то есть, менее 110 уд/мин) был эквивалентен «строгому» контролю частоты при сравнении комбинированной конечной точки. Эта точка включала ОНМК, сердечную недостаточность, летальность, потребность в имплантации кардиостимулятора или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора [29].

Отсутствуют рандомизированные клинические исследования, сравнивающие стратегии контроля ритма и контроля частоты («строгий» и «мягкий») у пациентов с ФП и ХБП. Post-hoc анализ исследования GUSTO III показал, что выбор стратегии контроля ритма или контроля частоты не повлиял на краткосрочную или долгосрочную смертность вне зависимости от статуса болезни почек [30].

Особое внимание у больных с ФП и ХБП следует уделять вариативности выраженности симптоматики и потенциального повышения склонности к развитию тахи-индуцированной кардиомиопатии, также необходимо учитывать ФК и диализуемость препаратов, применяемых для контроля частоты ЧСЖ (табл. 3).

Таблица 3. Характеристики антиаритмических препаратов, применяемых для контроля частоты сокращений желудочков у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек [14]

Table 3. Characteristics of antiarrhythmic drugs used to control the ventricular rate in patients with AF and CKD [14]

Препарат Drugs	Связыва- ние с белками Protein binding	Устранение Elimination	Диализу- емость Dialysability	Дозирование в ХБП Dosing in CKD
Атенолол Atenolol	5%	Из организма без изменений в моче Excreted from the body without changes in urine	Да Yes	Может потребоваться уменьшить дозу May need to reduce dose
Пропранолол Propranolol	> 90%	Печеночный метаболизм Hepatic metabolism	Нет No	Креатинин сыворотки может увеличиваться, но не требуется корректировка дозы Serum creatinine may increase but no dose adjustment is required
Бисопролол Bisoprolol	30%	50% из организма без изменений в моче 50% excreted unchanged in urine	Нет No	Доза, возможно, должна быть уменьшена при тяжелой ХБП Dose may need to be reduced in severe CKD
Метопролол Metoprolol	12%	Печеночный метаболизм Hepatic metabolism	Да Yes	Снижение дозы не требуется No dose reduction required
Карведилол Carvedilol	99%	В основном, печеночным и 16% почечным путем Mainly hepatic and 16% renal route	Нет No	Конкретные рекомендации по корректировке дозы при почечной недостаточности отсутствуют No Specific recommendations for dose adjustment in renal failure are not available
Лабеталол Labetalol	50%	Неактивные метаболиты выводятся с мочой (5% без изменений) и желчью Inactive metabolites are excreted in urine (5% unchanged) and no bile	Нет No	Снижение дозы рекомендуется в пожилом возрасте Dose reduction is recommended in old age.
Верапамил Verapamil	90%	70% выводится с мочой и 16% с калом 70% excreted in urine and 16% in feces	Нет No	Снижение дозы на 20–25%, если CrCl <10 мл/мин, не очищается при гемодиализе Reduce dose by 20–25% if CrCl <10 ml/min, not cleared by hemodialysis
Дилтиазем Diltiazem	70–80%	2–4% неизмененного препарата выводится с мочой 2–4% unchanged drug is excreted in urine	Нет No	Использовать с осторожностью Use with caution
Дигоксин Digoxin	20–30%	Основной путь элиминации – почечный (тесно коррелирующий с СКФ) с 25–28% элиминации вне почечными путями The main route of elimination is renal (closely correlated with GFR) with 25–28% elimination by non-renal routes	Нет No	Требуется адаптация дозировки, мониторинг сыворотки уровня дигоксина Dosage adaptation required, monitoring serum digoxin levels

Note: AF – atrial fibrillation, CKD – chronic kidney disease.

При невозможности достижения адекватного медикаментозного контроля частоты можно рассмотреть возможность абляции атриовентрикулярного соединения и имплантацию кардиостимулятора.

Закключение

Терапия пероральными антикоагулянтами является фундаментом профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих дополнительные факторы риска. Наличие ХБП также сопровождается повышенным риском ишемических и геморрагических осложнений. Неотъемлемой частью лечения пациентов с ФП и ХБП является антиаритмическая терапия, используемая для контроля ритма или частоты. При принятии решения о выборе предпочтительной тактики ведения пациентов с ХБП и ФП следует учитывать, что у данной категории пациентов имеется много специфических характеристик, касающихся анамнеза, сопутствующих заболеваний, и

по каждому пациенту должно быть принято индивидуальное решение.

Также следует принимать во внимание многие аспекты: продолжительность ФП, тяжесть симптомов, почечный клиренс (риск токсичности, диализуемость) и потенциальные противопоказания к применению ААП из-за структурных заболеваний сердца, которые очень часто встречаются у этих пациентов. Кроме того, проаритмические эффекты (такие как удлинение интервала QT) могут быть выражены из-за дисбаланса электролитов при хроническом заболевании почек.

До начала лечения ААП обязательной является оценка функции почек. У пациентов с установленным диагнозом ХБП необходимо проводить регулярное клиническое

наблюдение с периодической повторной оценкой функции почек и обсуждением коррекции дозы ААП. В целом пациенты с ХБП должны получать такое же лечение, что и

пациенты с нормальной функцией почек, когда это только возможно, но обязательно нужно принимать во внимание возможные серьезные побочные эффекты ААП.

Литература / References

- Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S., Boriani G., Borggrefe M., Gaita F. et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731–732an. DOI: 10.1093/eurpace/eux373.
- Potpara T.S., Jokic V., Dagres N., Marin F., Prostran M.S., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Cardiac arrhythmias in patients with chronic kidney disease: implications of renal failure for antiarrhythmic drug therapy. *Curr. Med. Chem.* 2016;23(19):2070–2083. DOI: 10.2174/0929867323666160309114246.
- Andò G., Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017;231:162–169. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.303.
- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Steinberg B.A., Kim S., Piccini J.P., Fonarow G.C., Lopes R.D., Thomas L. et al. Insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2013;128(7):721–728. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927.
- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. 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;13(6):44–50. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Vorobyov A.N., Zagrebelsky A.V. et al. Register of Cardiovascular Diseases (REQUASE): diagnosis, combined cardiovascular pathology, concomitant diseases and treatment in a real outpatient practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44–50. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
- Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- Heine G., Brandenburg V. Anticoagulation, atrial fibrillation and chronic kidney disease – whose side are you on? *Kidney International*. 2017;91:771–786. DOI: 10.1016/j.kint.2016.11.028.
- Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K., Loehr L.R., Agarwal S.K., Chen L.Y. 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.111.20982.
- Guo Y., Wang H., Zhao X., Zhang Y., Zhang D., Ma J. et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(5):4678–4684. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.179.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;60(5):850–886. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018;39(16):1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- Turakhia M.P., Blankestijn 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) Conference. *Eur. Heart J.* 2018;39(24):2314–2325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060.
- Boriani G., Savelieva I., Dan G.A., Deharo J.C., Ferro C., Israel C.W. et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(8):1169–1196. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- 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*. 2019;74(17):2204–2215. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
- Szumner K., Evans M., Carrero J.J., Alehagen U., Dahlström U., Benson L. et al. Comparison of the chronic kidney disease epidemiology collaboration, the modification of diet in renal disease study and the Cockcroft–Gault equation in patients with heart failure. *Open Heart*. 2017;4:e000568. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000568.
- Turakhia M.P., Blankestijn 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) Conference. *Eur. Heart J.* 2018;39(24):2314–2325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060.
- January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. Jr. et al. Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;140(2):e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P., Domanski M.J., Rosenberg Y., Schron E.B. et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(23):1825–1833. DOI: 10.1056/NEJMoa021328.
- Wyse D.G. Rate control vs rhythm control strategies in atrial fibrillation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2005;48(2):125–138. DOI: 10.1016/j.pcad.2005.06.008.
- Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г.; Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Клинические рекомендации. М.: 2017.
- Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaia S.G.; All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Cardiac Stimulation, Russian Cardiology Society, Association of Cardiovascular Surgeons. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical recommendations. Moscow; 2017. (In Russ.).
- Reinecke H., Nabauer M., Gerth A., Limbourg T., Treszl A., Engelbertz C. et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015;87(1):200–209. DOI: 10.1038/ki.2014.195.
- Schmidt M., Daccarett M., Rittger H., Marschang H., Holzmann S., Jung Ph. et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011;22(10):1092–1098. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02069.x.
- Ullal A.J., Kaiser D.W., Fan J., Schmitt S.K., Than C.T., Winkel-mayer W.C. et al. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2017;28(1):39–48. DOI: 10.1111/jce.13118.
- Li M., Liu T., Luo D., Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *J. Cardiol.* 2014;21(1):89–95. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0116.
- Yanagisawa S., Inden Y., Kato H., Fujii A., Mizutani Y., Ito T. et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J. Cardiol.* 2017;69(1):3–10. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.07.008.
- Takahashi Y., Takahashi A., Kuwahara T., Okubo K., Fujino T., Takagi K. et al. Renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;124(22):2380–2387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047266.

29. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J., Tuininga Y.S., Tijssen J.G., Alings A.M. et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(15):1363–1373. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337.
30. Williams E.S., Thompson V.P., Chiswell K.E., Alexander J.H., White H.D., Ohman E.M. et al. Rate versus rhythm control and outcomes in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: data from the GUSTO-III Trial. *Cardiol. J.* 2013;20(4):439–446. DOI: 10.5603/CJ.2013.0104.
31. Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L., Roberts M.A., Hackam D.G., Oliver M.J. et al. Beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(4):987–996. DOI: 10.1681/ASN.2014040324.

Информация о вкладе авторов

Татарский Б.А. – написание статьи, обсуждение полученных результатов.

Казеннова Н.В. – подбор материалов, обсуждение полученных результатов.

Information on author contributions

Tatarsky B.A. – an article writing, discussion of the results obtained.

Kazenova N.V. – material selection, discussion of the results obtained.

Сведения об авторах

Татарский Борис Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической аритмологии, главный научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7303-9756.

E-mail: btat@mail.ru.

Казеннова Наталья Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, Институт сердца и сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6651-9428.

E-mail: kazenova_nv@almazovcentre.ru.

Information about the authors

Boris A. Tatarsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, Chief Research Scientist, Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7303-9756.

E-mail: btat@mail.ru.

Natalia V. Kazenova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Research Laboratory of Clinical Arrhythmology, National Medical Research Center named after V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6651-9428.

E-mail: kazenova_nv@almazovcentre.ru.

 **Boris A. Tatarsky**, e-mail: btat@mail.ru.

 **Татарский Борис Алексеевич**, e-mail: btat@mail.ru.

Received October 9, 2023

Поступила 09.10.2023