



УДК 616-08-039.73

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295

Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста (обзор литературы)

Панина Ю.Н., Вишневский В.И.

Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева,
Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95
E-mail: info@oreluniver.ru

Аннотация. Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди населения очень высока и продолжает расти. По имеющейся статистике, её распространенность достигает около 2 %, что в два раза больше, чем считалось в последнее десятилетие. Распространенность ФП среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) колеблется от 11 до 22 % (по другим данным – от 15 до 20 %) и увеличивается с возрастом, значительно превышая таковой в общей популяции среди всех возрастных групп. Подавляющее большинство пациентов с ФП нуждается в лечении антикоагулянтами для предотвращения ишемического инсульта и системных тромбоемболий. Однако в случае сочетания ФП и ХБП, помимо увеличения частоты инсультов и тромбоемболических осложнений, также значительно увеличивается частота крупных кровотечений, что значительно затрудняет выбор адекватной антикоагулянтной терапии в такой ситуации. Многие годы антагонисты витамина К были единственными представителями класса антикоагулянтов для длительной терапии пациентов с ФП. Их общеизвестные недостатки (узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля, многочисленные лекарственные и диетические взаимодействия, непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики у отдельных пациентов) способствовали поиску новых, более удобных в использовании лекарственных средств. Прямые пероральные антикоагулянты были проще в использовании, и по результатам основных исследований не уступали или не превосходили варфарин в отношении баланса эффективности и безопасности. Однако они не изучались специально у пациентов со сниженной функцией почек. В обзоре рассмотрены особенности современной антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, пожилой возраст, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Панина Ю.Н., Вишневский В.И. 2021. Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек и фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 44 (3): 286–295. DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295.

Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation in elderly patients (review)

Yulia N. Panina, Valerii I. Vishnevskij

Orel State University named after I.S. Turgenev, Medical Institute,
95 Komsomolskaya St., Orel region, Orel, 302026 the Russian Federation
E-mail: info@oreluniver.ru

Abstract. Prevalence of atrial fibrillation (AF) in population is very high and continues to grow. According to the existing statistics its prevalence reaches about 2 % so it is twice more, than it was considered in the last decade. Prevalence of AF among patients with chronic kidney disease (CKD) varies

from 11 to 22 % (according to other data – from 15 to 20 %) and increases with age, considerably surpassing that in the general population among all age groups. Vast majority of patients with AF need in treatment with anticoagulants to prevent an ischemic stroke and systemic thromboembolisms. However, in case of combination AF and CKD, in addition to increase in frequency of strokes and the thromboembolic events, also the frequency of major bleedings significantly increases that considerably complicates the choice of adequate anticoagulant therapy in such situation. Many years the vitamin K antagonists were the only representatives of a class of anticoagulants for long-term therapy in patients with AF. Their well-known deficiencies (a narrow therapeutic window, need of frequent laboratory control, numerous drug-drug and dietary interactions, unpredictability of a pharmacodynamics and pharmacokinetics at certain patients) promoted search of new medicines, more convenient in use. Direct oral anticoagulants were easier to use, and by results of the main studies didn't yield or exceeded warfarin concerning balance of efficiency and safety. However, they were not specially studied in patients with the reduced kidney function. Features of modern anticoagulant therapy in elder patients with the AF and CKD are considered in the review.

Keywords: anticoagulant therapy, advanced age, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

For citation: Panina Yu.N., Vishnevskij V.I. 2021. Anticoagulant therapy for chronic kidney disease and atrial fibrillation in elderly patients (review). 44 (3): 286–295 (in Russian). DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-3-286-295.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая болезнь почек (ХБП) становятся все более распространенными заболеваниями, поражающими миллионы людей во всем мире и приводящими к значительным заболеваниям и расходам на здравоохранение [Lancet, 2017; Benjamin et al., 2018].

Распространенность ФП высока у пациентов с ХБП: примерно от 18 % до 20 % у пациентов с ХБП без диализа [Ananthapanyasut et al., 2010; Soliman et al., 2010] и от 15 % до 40 % у пациентов, находящихся на диализе [Goldstein et al., 2012; Turakhia et al., 2018]. ФП и ХБП часто сосуществуют, вызывают и усугубляют друг друга [Bansal et al., 2016].

Пациенты с ХБП с сопутствующей ФП имеют худший прогноз [Bansal et al., 2014; Hwang et al., 2014]. У пациентов с сопутствующей ФП и ХБП частота инсультов и кровотечений увеличивается при снижении функции почек [Molnar et al., 2016; Thongprayoon et al., 2018]. Предыдущее исследование [Carrero et al., 2014] показало, что пациенты с ФП и ХБП на поздней стадии имели на 49 % повышенный риск инсульта или системной тромбоэмболии по сравнению с пациентами с ФП без ХБП; а самый высокий риск наблюдался у пациентов с ФП с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе. Более того, пациенты с ФП на диализе нуждаются в рутинной терапии антикоагулянтами гепарина во время диализа, что может увеличить риск кровотечения.

Следовательно, уравнивание рисков тромбоэмболии и кровотечения является ключевым моментом у пациентов с ФП и ХБП [Carrero et al., 2014; Jun et al., 2016].

Пожилые пациенты (возраст ≥ 65 лет) с ХБП имеют высокий риск развития ФП [Goldstein et al., 2012].

Доля пожилых пациентов составляет от 60 % до 80 % от всех пациентов с ФП и ХБП [Carrero et al., 2014]. Частота инсульта и кровотечений у пациентов с ФП может увеличиваться с возрастом [Dahal et al., 2016]. Однако до сих пор неясно, насколько эффективна и безопасна антикоагулянтная терапия у пациентов с сосуществующими ФП и ХБП. Совсем недавно в нескольких исследованиях изучалась эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ХБП, но эти исследования дали противоречивые результаты. Поэтому целью исследования стало выяснение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП.



Анализ современных публикаций

Антикоагулянтная терапия рекомендуется пациентам с ФП с ХБП и пациентам на диализе согласно национальным руководствам ряда стран [January et al., 2014]. Однако роль антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с ФП и ХБП до сих пор не определена.

В различных руководствах национальных обществ рекомендуют антикоагулянтную терапию пациентам с ФП и повышенным риском инсульта, таким как перенесенное ОНМК, транзиторная ишемическая атака (ТИА). Кроме того, широко используется шкала CHA₂DS₂-VASc (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст 64–74 [1 балл], возраст более 75 [2 балла], диабет, инсульт / ТИА / тромбоэмболия [2 балла], сосудистые заболевания, женский пол). Если пациент мужского пола набирает более 1 балла, а женского пола – более 2 баллов, необходимо назначение антикоагулянтной терапии. Варфарин был основой лечения пероральными антикоагулянтами в течение многих лет, пока не были разработаны прямые пероральные антикоагулянты (НОАК).

Однако данные об использовании варфарина при ХБП ограничены, поскольку в предыдущих исследованиях количественная оценка пациентов с ХБП не проводилась или было включено лишь небольшое их количество [Bansal et al., 2014; Carrero et al., 2014; Molnar et al., 2016; Thongprayoon et al., 2018]. Использование варфарина при терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) особенно противоречиво из-за противоречивых данных. Наконец, из крупных испытаний, поддерживающих использование НОАК, были исключены пациенты с тяжелой ХБП или ТПН. В целом для профилактики тромбоэмболии объединенные руководства Американской кардиологической ассоциации (АНА), Американского колледжа кардиологов (АСС) и Общества сердечного ритма (HRS) рекомендуют варфарин или НОАК с аналогичной силой действия (рекомендация класса I) [Hwang et al., 2014], в то время как Европейское общество кардиологов (ESC) [Jun et al., 2016] и Канадское сердечно-сосудистое общество (CCS) [Dahal et al., 2016] рекомендуют НОАК по сравнению с варфарином. Кроме того, было показано, что пациенты с ХБП особенно подвержены повышенному риску введения НОАК не по назначению, при этом передозировка связана с повышенной смертностью, а недостаточная дозировка связана с увеличением госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В целом исследования варфарина у пациентов с ХБП являются ретроспективными и наблюдательными, но большинство поддерживает его использование у пациентов с легкой и умеренной ХБП. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий и ХБП: было рандомизированное контролируемое испытание, в котором сравнивали дозу скорректированного варфарина с аспирином и фиксированной низкой дозой варфарина. У пациентов с 3 стадией ХБП применение варфарина с корректировкой дозы привело к снижению относительного риска ишемического инсульта и системной эмболии на 76 %. Крупное обсервационное многоцентровое исследование в Швеции с участием более 24 000 пациентов с ХБП продемонстрировало более низкую частоту сочетания смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта в каждой категории ХБП без повышения риска кровотечений при приеме варфарина. Несколько других небольших исследований показали снижение частоты инсультов при приеме варфарина по сравнению с его неиспользованием [Ananthapanyasut et al., 2010; Giugliano et al., 2013].

Метаанализ, включающий 11 когорт пациентов с ХБП и ФП, в общей сложности более 48 000 пациентов, в том числе более 11 000, принимающих варфарин, выявил на 30 % более низкий риск ишемического инсульта и тромбоэмболии среди пациентов с ХБП без конечной стадии, принимающих варфарин [Olesen et al., 2012]. Другой метаанализ обнаружил аналогичные результаты в отношении снижения тромбоэмболических осложнений при ХБП без конечной стадии, но также показал, что НОАК превосходит варфарин [Soliman et al., 2010].

Каждый из четырех основных НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) изучался в больших рандомизированных контролируемых исследованиях, которые включали пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести и продемонстрировали либо не меньшую эффективность, либо превосходство НОАК над варфарином в профилактике инсульта и тромбоемболии. Пациенты с клиренсом креатинина (CrCl) не менее 25 мл / мин включались в ARISTOTLE, а в остальных – не менее 30 мл / мин в исследовании RE-LY: дабигатран в дозе 110 мг два раза в день не уступал варфарину при профилактике инсульта и системной эмболии с меньшим риском серьезного кровотечения. Дозировка 150 мг × 2 р/д (дозировка, одобренная FDA) несла более низкий риск тромбоемболии с аналогичным общим кровотечением, но более высокой частотой желудочно-кишечных и опасных для жизни кровотечений [Bonde et al., 2014]. Следует отметить, что были сообщения о случаях повреждения почек, связанного с дабигатраном, и это может вызывать особую озабоченность у пациентов с ХБП [Carrero et al., 2014]. ROCKET-AF сравнил две дозы ривароксабана (20 мг в день для CrCl 50 мл / мин или больше и 15 мг в день для CrCl 30–49 мл / мин) с варфарином. Ривароксабан не уступал варфарину в профилактике инсульта, при этом не наблюдалось выраженных кровотечений. ARISTOTLE сравнил две дозы апиксабана (5 мг два раза в день для большинства пациентов, со снижением до 2,5 мг два раза в день у пациентов с двумя из следующих состояний: возраст ≥ 80, вес ≤ 60 кг, Cr ≥ 1,5 мг / дл) с варфарином. В целом апиксабан превзошел варфарин в профилактике инсульта и эмболии с меньшим риском кровотечения. Доза 2,5 мг × 2 р/д не уступала варфарину, но общее количество пациентов, получавших эту дозу, было не большим [Hylek et al., 2007]. Компания ENGAGE сравнила эдоксабан (высокая доза 60 мг и низкая доза 30 мг) с варфарином. Доза эдоксабана в обеих группах была уменьшена наполовину для CrCl от 30 до 50 мл / мин, веса 60 кг или меньше. Эдоксабан не уступал варфарину по профилактике тромбоемболий, с более низкими показателями кровотечений и сердечно-сосудистой смерти [Wizemann et al., 2010].

Несколько дальнейших исследований НОАК у пациентов с легкой и умеренной ХБП подтвердили результаты, полученные в клинических испытаниях. Предварительно определенный анализ RE-LY 2014 года показал, что частота инсульта или системной эмболии, обширных кровотечений и смертности от всех причин увеличивалась по мере снижения функции почек. Частота инсульта или системной эмболии была ниже при приеме дабигатрана в дозе 150 мг и аналогична при приеме 110 мг два раза в сутки по сравнению с варфарином без существенной разницы в подгруппах, определяемых по функции почек. Однако в исследовании были сгруппированы все пациенты с СКФ < 50 мл / мин и не вошли пациенты с СКФ < 30 мл / мин [January et al., 2014]. Другое исследование, сравнивающее пациентов, получавших дабигатран по 110 мг два раза в день с CrCl 50 мл / мин или выше с пациентами с CrCl от 30 до 49 мл / мин, не показало разницы в общих кровотечениях между двумя группами, демонстрируя безопасность низкой дозы с умеренной ХБП в отношении риска кровотечения.

Ривароксабан выводится почками примерно на 33 % и не выводится при гемодиализе [Winkelmayr et al., 2014; Jun et al., 2017]. Было показано, что доза ривароксабана 10 мг дает аналогичные уровни препарата у диализных пациентов, как и доза 20 мг у здоровых добровольцев [Winkelmayr et al., 2014].

Доза 15 мг у диализных пациентов также имеет фармакокинетику и фармакодинамику, схожую с пациентами с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, не находящимися на диализе [Jun et al., 2017]. Эти фармакологические исследования указывают на возможность использования ривароксабана в этой популяции, но он не изучался с точки зрения профилактики инсульта, а одно исследование вызывало опасения по поводу повышенного риска кровотечений и смертности у диализных пациентов, принимающих ривароксабан, по сравнению с варфарином [Keskar et al., 2017]. В том же исследовании было показано, что дабигатран увеличивает риск смерти и кровотечения, а также что он



эффективно удаляется с диализом [Tan et al., 2019]. Как упоминалось ранее, следует также отметить сообщения о случаях повреждения почек, вызванного дабигатраном [Winkelmayr et al., 2014]. Таким образом, дабигатран с меньшей вероятностью будет использоваться у диализных пациентов и может быть безопасным, но необходимо больше данных на уровне пациентов, учитывая опасения по поводу риска кровотечения.

Апиксабан в дозе 5 мг два раза в сутки сравнивали с аспирином у пациентов с ХБП 3 стадии из исследования AVERROES: значительно снижался риск инсульта без увеличения обильных кровотечений. По сравнению с варфарином в анализе ARISTOTLE апиксабан оставался более эффективным и безопасным независимо от функции почек. Фактически снижение относительного риска большого кровотечения было наибольшим у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≤ 50 мл / мин. Пациенты с рСКФ < 50 мл / мин были включены в одну группу, а пациенты с рСКФ < 30 мл / мин не были включены. Другой анализ, проведенный ARISTOTLE в 2016 году, также показал, что преимущества апиксабана сохраняются независимо от функции почек. Опять же, пациенты с рСКФ < 30 мл / мин не включались и рСКФ < 50 мл / мин рассматривались как одна группа.

Апиксабан в наименьшей степени выводится почками из всех НОАК (по оценкам, 25 %) [Hylek et al., 2007]. Недавний обзор поддержал его использование у диализных пациентов с уменьшенной дозой 2,5 мг два раза в день [Stang, 2010]. Небольшое фармакологическое исследование, сравнивающее восемь пациентов с ТПН на диализе и восемь пациентов с нормальной функцией почек, показало, что 5 мг апиксабана приводили лишь к небольшому увеличению экспозиции апиксабана при отсутствии гемодиализа (по сравнению с нормальными пациентами) и были минимально удалены при гемодиализе. Это свидетельствует о том, что апиксабан можно применять у пациентов с ТПН на диализе.

Анализ исследования ENGAGE, в котором сравнивали эдоксабан и варфарин, показал, что снижение риска инсульта и системной эмболии с помощью эдоксабана сохранялось во всех группах почечной функции у пациентов с CrCl не менее 30 мл / мин.

Анализ рассматривал CrCl < 50 мл / мин как одну группу.

Кроме того, многочисленные метаанализы продемонстрировали общее превосходство НОАК над варфарином. Метаанализ 2014 года четырех основных НОАК, упомянутых ранее, продемонстрировал, что как класс НОАК превосходит варфарин в профилактике инсульта, особенно при геморрагическом инсульте, со снижением смертности и внутричерепного кровоизлияния, но с увеличением желудочно-кишечного кровотечения. Однако увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений может быть вызвано в первую очередь дабигатраном и ривароксабаном, а не апиксабаном или эдоксабаном [Winkelmayr et al., 2011]. Как упоминалось ранее, другой метаанализ крупных исследований НОАК также продемонстрировал превосходство НОАК над варфарином у пациентов с не последней стадией ХБП в снижении тромбоэмболических осложнений [Soliman et al., 2010]. Мета-анализ пациентов с ХБП средней степени тяжести в основных исследованиях снова показал превосходство НОАК как класса по сравнению с варфарином в целом, при этом дабигатран 150 мг продемонстрировал наибольшую эффективность, а апиксабан и эдоксабан продемонстрировали уменьшение выраженных кровотечений по сравнению с варфарином [Jun et al., 2017].

Таким образом, в крупных клинических испытаниях, а также в метаанализах было показано, что НОАК, по крайней мере, не уступают, если не превосходят варфарин, эти результаты подтверждены в нескольких исследованиях пациентов с легкой и умеренной ХБП.

У пациентов с тяжелой формой ХБП в руководствах отдается предпочтение варфарину или отсутствуют конкретные рекомендации. В рекомендациях АНА / ACC / HRS отмечается, что можно рассмотреть возможность снижения дозировки НОАК, но отсутствует информация о безопасности и эффективности (класс IIb, LOE C), и поэтому варфарин

рекомендуется в качестве антикоагулянта выбора [Hwang et al., 2014]. Руководства CCS рекомендуют варфарин, а не НОАК для пациентов с рСКФ от 15 до 30 мл / мин [Dahal et al., 2016]. В рекомендациях ESC отмечается, что антикоагулянты можно безопасно назначать при умеренной и тяжелой ХБП, но не упоминаются конкретно НОАК [Jun et al., 2016].

Доказательства использования НОАК ограничены, а рекомендации по дозировке основаны на небольших фармакологических исследованиях, в которых отсутствуют точные клинические конечные точки. RE-LY исключил пациентов с CrCl менее 30 мл / мин; тем не менее рекомендации по назначению разрешают дозировку дабигатрана 75 мг два раза в день для пациентов с CrCl от 15 до 30 мл / мин [Bonde et al., 2014] на основании фармакологического моделирования, показывающего, что 75 мг × 2р/д у пациентов с CrCl от 15 до 30 мл / мин достигли таких же уровней в плазме, как 150 мг. В ROCKET-AF пациенты с CrCl от 15 до 30 мл / мин не изучались, но FDA указывает, что на основании фармакодинамического исследования ожидается, что ривароксабан в дозе 15 мг в день будет давать такие же эффекты, как и 20 мг в день, у пациентов с нормальной функцией почек [Tan et al., 2019]. Апиксабан 2,5 мг два раза в день рекомендуется, если пациенты имеют два из следующих состояний (возраст не менее 80 лет, масса тела не менее 60 кг или креатинин сыворотки не менее 1,5 мг / дл), но пациенты с CrCl меньше 25 мл / мин в ARISTOTLE не исследовались [Hylek et al., 2007].

Таким образом, данные по варфарину и НОАК при тяжелой ХБП ограничены.

Однако исследования варфарина подтверждают его использование, в то время как исследования НОАК ограничиваются фармакологическим моделированием, не имеющим клинических конечных точек.

ФП – наиболее частая аритмия у пациентов с ХБП. У многих пациентов ФП и ХБП совпадают, поскольку эти состояния имеют общую патофизиологию и ряд схожих факторов риска. Пожилые люди связаны с повышенным риском тромбоэмболии и кровотечений; поэтому пожилые люди включаются в оценку CHA₂DS₂-VASc и оценку HAS-BLED. Более того, пожилые пациенты с ХБП могут легко прекратить прием антикоагулянтов из соображений безопасности. Профили польза-риск антикоагулянтной терапии остаются неясными у пожилых пациентов с ФП и ХБП.

В общей популяции профилактика тромбоэмболических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) с помощью пероральной антикоагулянтной терапии (ААТ) следует строгим рекомендациям.

Без сомнения, существенные данные крупномасштабных рандомизированных исследований подтверждают мнение о том, что почти все пациенты с ≥ 1 фактором риска церебрального инсульта или системной эмболизации (определяемые, как балл CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 у мужчин и ≥ 2 у женщин) должны получать ААТ, поскольку польза от профилактики инсульта явно превышает риск кровотечения в общей популяции.

Напротив, профилактика инсульта и системной эмболии является более сложной задачей и значительно менее обоснована у пациентов с запущенной хронической болезнью почек (ХБП), особенно когда они достигают терминальной стадии почечной недостаточности. Ни одно рандомизированное контролируемое исследование с достаточной мощностью не анализировало эффективность (т. е. предотвращение тромбоэмболических осложнений) и безопасность (т. е. отсутствие серьезных кровотечений) антагонистов витамина К (VKA) или пероральных антикоагулянтов, не относящихся к VKA (НОАК), при поздних стадиях ХБП (например, у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл / мин на 1,73 м² или на диализе). Что касается менее запущенной ХБП, ретроспективный анализ подгрупп из одного рандомизированного контролируемого исследования выявил гораздо меньше инсультов у пациентов с ХБП стадии G3a / G3b, получавших варфарин в скорректированной дозе, чем у пациентов, получавших низкие дозы варфарина в сочетании с аспирином [Benjamin et al., 2018].



Такой недостаток доказательств заслуживает внимания, потому что ФП с большей вероятностью разовьется у пациентов с запущенной ХБП, а пациенты с ХБП с ФП испытывают тромбоэмболические осложнения чаще, чем пациенты с ФП с сохранной функцией почек [Soliman et al., 2010].

Таким образом, теоретически пациенты с ФП и ХБП должны больше получать пользу от ААТ с точки зрения профилактики риска, чем пациенты с ФП с сохранной функцией почек. К сожалению, риск побочных эффектов антикоагулянтной терапии также увеличивается у пациентов с ХБП, которые особенно подвержены более высокому риску возникновения кровотечений, включая внутримозговое кровоизлияние. Сложность этого вопроса также увеличивается, потому что считается, что традиционный ААТ с АВК способствует распространению и ускорению кальцификации сосудов (состояние, широко распространенное при ХБП и предположительно связанное с неблагоприятными сердечно-сосудистыми заболеваниями и прогрессированием ХБП) [Goldstein et al., 2012].

По сравнению с неантикоагулянтной терапией, антикоагулянтная терапия имела сопоставимый риск ишемического инсульта / ТИА у пожилых пациентов с ФП и ХБП независимо от диализа. У пожилых пациентов с ФП и ХБП возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Кроме того, риск тромбоэмболии увеличивается с прогрессированием ухудшения функции почек. Наиболее частым антикоагулянтом, который использовался у большинства пациентов, был варфарин. Как важный ингибитор эндогенной кальцификации, синтез матричного белка Gla зависит от витамина К, таким образом, варфарин может способствовать кальцификации сосудов за счет карбоксилирования матричного белка GLA. Кроме того, пациенты старшего возраста с ХБП обычно имеют наибольшее время кальцификации сосудов, что может привести к более высокой частоте ишемического инсульта или лакунарных инфарктов.

Влияние варфарина на атеросклероз может свести на нет преимущества антикоагуляции у пожилых пациентов с ФП и ХБП. Лакунарные инфаркты имеют лучший клинический прогноз и могут объяснять наблюдаемую более низкую смертность от всех причин у пациентов, которым назначают антикоагулянты [Winkelmayr et al., 2011].

Исследования показывают, что антикоагулянтная терапия увеличивает риск кровотечения у пациентов с ФП на диализе, но не у пациентов без диализа. У пациентов с ХБП риск кровотечения возрастает с прогрессированием ухудшения функции почек [Molnar et al., 2016; Jun et al., 2017].

Факторами риска кровотечений являются как нарушение функции почек, так и пожилой возраст пациентов [Lancet, 2017]. Пожилые пациенты с ХБП подвержены кровотечениям, особенно пациенты, находящиеся на диализе. Ряд факторов может увеличить риск кровотечения у пациентов с ХБП, включая повышенный уровень простагландина I₂ в сосудах, хроническое воспаление, аномальная адгезия тромбоцитов и агрегация [Keskar et al., 2017; Tan et al., 2019].

Более того, считается, что присутствие уремических токсинов увеличивает риск кровотечений у диализных пациентов. Кроме того, пожилые пациенты на диализе нуждаются в рутинной терапии антикоагулянтами во время диализа, что может увеличить риск кровотечения. Эти факторы могут объяснить, что использование антикоагулянтов было связано не с более низким риском ишемического инсульта/ТИА у диализных пациентов, а с повышенным риском кровотечения.

Выводы

Комбинация ФП и ХБП создает терапевтическую дилемму, учитывая повышенный риск как тромбоэмболии, так и кровотечения. С введением НОАК возможности лечения расширились, и их можно выбирать в зависимости от степени ХБП. Для лечения ХБП легкой и средней степени тяжести можно использовать варфарин и НОАК, причем НОАК

демонстрируют лучшую эффективность и безопасность. Ограниченные данные показали, что варфарин эффективен при тяжелой ХБП. Существуют утвержденные FDA сокращения доз для НОАК, основанные на фармакологических исследованиях, но им не хватает клинических данных о пациентах. У пациентов с ТПН и диализом преобладающие данные указывают на отсутствие пользы от варфарина с повышенным риском кровотечения.

Данные о НОАК ограничены, но недавние ретроспективные исследования апиксабана подтверждают его безопасность и эффективность. Для решения вопросов, касающихся эффективности и безопасности варфарина и апиксабана, необходимы дальнейшие исследования для пациентов с ТПН и диализом в форме хорошо спланированных проспективных контролируемых исследований.

У пожилых пациентов без диализа, по сравнению с неантикоагулянтами, антикоагулянты снижали риск смерти от всех причин, но имели сопоставимые риски ишемического инсульта / транзиторной ишемической атаки и кровотечения. У пожилых пациентов, находящихся на диализе, по сравнению с неантикоагулянтами антикоагулянты повышали риск кровотечения, но имели аналогичные риски ишемического инсульта / ТИА и смерти. По сравнению с неантикоагулянтной терапией антикоагулянтная терапия связана со снижением риска смерти у пожилых пациентов с ФП без диализа, но с повышенным риском кровотечения у пожилых пациентов, находящихся на диализе.

Авторы равнозначно внесли свой вклад в разработку концепции статьи, в сбор, анализ и интерпретацию данных, в обоснование и написание рукописи; в окончательное утверждение для публикации рукописи. Оба автора ответственны за все аспекты работы.

References

1. Ananthapanyasut W., Napan S., Rudolph E.H., Harindhanavudhi T., Ayash H., Guglielmi K.E., Lerma E.V. 2010. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 5: 173–181.
2. Awesat J., Sagy I., Haviv Y.S., Rabonovich A., Jotkowitz A., Shleyfer E., Barsky L. 2018. Dabigatran induced nephropathy and its successful treatment with idarucizumab-case report and literature review. *Thromb Res*; 169: 120–122. 10.1016/j.thromres.2018.07.019.
3. Bansal N., Fan D., Hsu C.Y., Ordonez J.D., Go A.S. 2014. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J. Am. Heart. Assoc*; 3: 001303.
4. Bansal N., Xie D., Tao K., Chen J., Deo R., Horwitz E., Hsu C.Y., Kallem R.K., Keane M.G., Lora C.M., Raj D., Soliman E.Z., Strauss L., Wolf M., Go A.S., CRIC Study. 2016. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*; 11: 1189–1196.
5. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Chiuve S.E., Cushman M., Delling F.N., Deo R., de Ferranti S.D., Ferguson J.F., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R., Jiménez M.C., Jordan L.C., Judd S.E., Lackland D., Lichtman J.H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C.T., Lutsey P.L., Mackey J.S., Matchar D.B., Matsushita K., Mussolino M.E., Nasir K., O'Flaherty M., Palaniappan L.P., Pandey A., Pandey D.K., Reeves M.J., Ritchey M.D., Rodriguez C.J., Roth G.A., Rosamond W.D., Sampson U.K.A., Satou G.M., Shah S.H., Spartano N.L., Tirschwell D.L., Tsao C.W., Voeks J.H., Willey J.Z., Wilkins J.T., Wu J.H., Alger H.M., Wong S.S., Muntner P. 2018. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*; 137 (12): e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
6. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L., Hansen P.R., Lamberts M., Hommel K., Hansen M.L., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Olesen J.B. 2014. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 64: 2471–2482.
7. Carrero J.J., Evans M., Szummer K., Spaak J., Lindhagen L., Edfors R., Stenvinkel P., Jacobson S.H., Jernberg T. 2014. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*.; 311 (9): 919–928. 10.1001/jama.2014.1334.



8. Carrero J.J., Evans M., Szummer K., Spaak J., Lindhagen L., Edfors R., Stenvinkel P., Jacobson S.H., Jernberg T. 2015. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA*; 311: 919–928.
9. Dahal K., Kunwar S., Rijal J., Schulman P., Lee J. 2016. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest.*; 149 (4): 951–959. 10.1378/chest.15-1719.
10. GBD 2016. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (Lond, Engl)* 2017; 390: 121–159.
11. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., Murphy S.A., Wiviott S.D., Halperin J.L., Waldo A.L., Ezekowitz M.D., Weitz J.I., Špinar J., Ruzyllo W., Ruda M., Koretsune Y., Betcher J., Shi M., Grip L.T., Patel S.P., Patel I., Hanyok J.J., Mercuri M., Antman E.M. 2013; ENGAGE AF TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.*; 369 (22): 2093–2104. 10.1056/NEJMoa1310907.
12. Goldstein B.A., Arce C.M., Hlatky M.A., Turakhia M., Setoguchi S., Winkelmayr W.C. 2012. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation*; 126: 2293301.
13. Hwang H.S., Park M.W., Yoon H.E., Chang Y.K., Yang C.W., Kim S.Y., Cho J.S., Kim C.J., Park G.M., Park C.S., Choi Y.S., Koh Y.S., Lee J.M., Shin D.I., Seo S.M., Jeon D.S., Moon K.W., Yoo K.D., Kim H.Y., Kim D.B., Park H.J., Kim P.J., Chang K., Chung W.S., Seung K.B., Jeong M.H., Her S.H., Ahn Y. 2014. Clinical significance of chronic kidney disease and atrial fibrillation on morbidity and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Nephrol.*; 40: 34552.
14. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C., Henault L.E., Regan S. 2017. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*; 115: 2689–2696.
15. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., Calkins H., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. 2014. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 64 (21): e1-e76. 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
16. Jun M., James M.T., Ma Z., Zhang J., Tonelli M., McAlister F.A., Manns B.J., Ravani P., Quinn R.R., Wiebe N., Percovic V., Wilton S.B., Winkelmayr W.C., Hemmelgarn B.R. 2017. Alberta Kidney Disease Network. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am. J. Kidney Dis.*; 69 (6): 734–743. 10.1053/j.ajkd.2016.10.018.
17. Jun M., James M.T., Ma Z., Zhang J., Tonelli M., McAlister F.A., Manns B.J., Ravani P., Quinn R.R., Wiebe N., Percovic V., Wilton S.B., Winkelmayr W.C., Hemmelgarn B.R. 2017. Warfarin initiation, atrial fibrillation, and kidney function: comparative effectiveness and safety of warfarin in older adults with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am. J. Kidney Dis.*; 69: 734–743.
18. Keskar V., McArthur E., Wald R., Harel Z., Zimmerman D., Molnar A.O., Garg A.X., Lam N.N., McCallum M.K., Bota S.E., Per J.L., Sood M.M. 2017. The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Kidney Int.*; 91 (4): 928–936. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.017.
19. Kumar S., de Lusignan S., McGovern A., Correa A., Hriskova M., Gatenby P., Jones S., Goldsmith D., Camm A.J. 2018. 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 (Clin. Res. Ed.)*; 360: k342. doi: 10.1136/bmj.k342.
20. Molnar A.O., Bota S.E., Garg A.X., Harel Z., Lam N., McArthur E., Nesrallah G., Perl J., Sood M.M. 2016. The risk of major hemorrhage with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 27: 282532.
21. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L., Hommel K., Køber L., Lane D.A., Lindhardsen J., Gislason G.H., Torp-Redersen C. 2012. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New Engl. J. Med.*; 367: 625–635.
22. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., Xie D., Lash J.P., Rahman M., Ojo A., Teal V.L., Jensvold N.G., Robinson N.L., Dries D.L., Bazzano L., Mohler E.R., Wright J.T., Feldman H.I. Chronic

Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. 2010. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart. J.*; 159: 11027.

23. Stang A. 2010. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 25 (9): 603–5. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.

24. Tan J., Bae S., Segal J.B., Zhu J., Alexander G.C., Adams-DeMarco M.M. 2019. Warfarin use and the risk of stroke, bleeding, and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation. *Nephrology (Carlton, Vic)*; 24 (2): 234–244. doi: 10.1111/nep.13207.

25. Thongprayoon C., Chokesuwattanaskul R., Bathini T., Khoury N.J., Sharma K., Ungprasert P., Prasitlumkum N., Aeddula N.R., Watthanasuntorn K., Salim S.A., Kaewput W., Koller F.L., Cheungpasitporn W. 2018. Epidemiology and prognostic importance of atrial fibrillation in kidney transplant recipients: a meta-analysis. *J. Clin. Med.*; 7.

26. Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.-J., Clase C.M., Deo R., Herzog C.A., Kasner S.E., Passman R.S., Pecoits-Filho R., Reinecke H., Shroff G.R., Zareba W., Cheung M., Wheeler D.C., Winkelmayr W.C., Wanner C. Conference Participants. 2018. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur. Heart. J.*; 39: 231425.

27. Winkelmayr W.C., Liu J., Setoguchi S., Choudhry N.K. 2011. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 6: 26628. doi: 10.2215/CJN.04550511.

28. Wizemann V., Tong L., Satayathum S., Disney A., Akiba T., Fissell R.B., Kerr P.G., Young E.W., Robinson B.M. 2010. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.*; 77: 1098–1106.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Панина Юлия Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Медицинского института ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

Вишнеvский Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Медицинского института ОГУ имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yulia N. Panina, Candidate of medical sciences, of the Medical institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

Valerii I. Vishnevskij, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Internal Diseases of Medical Institute of OSU named after I.S. Turgenev, Orel, Russia