https://doi.org/10.17116/terarkh201789978-86

© Коллектив авторов, 2017

Функция почек у больных, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение)

О.А. ЗЕМЛЯНСКАЯ, Е.С. КРОПАЧЕВА, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.П. ПАНЧЕНКО

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, РКНПК Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение прогностического значения функции почек, а также оценка динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на протяжении 5 лет наблюдения за больными, получающими терапию варфарином.

Материалы и методы. Обследовали 200 больных (124 мужчин, 76 женщин), преимущественно из группы высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (средняя оценка по шкале CHA2DS2-VASc 3,25±1,89 балла). Средний возраст составил 62,3±9,4 года, период наблюдения — 5 лет. Монотерапию варфарином (международное нормализованное отношение — МНО 2,0—3,0) получали 74% пациентов, 36% — антагонисты витаминам К в сочетании с одним или двумя антиагрегантами. Всем больным исходно, а также на протяжении всего исследования 1 раз в год определяли СКФ по формуле CKD-EPI.

Результаты. Выявлено, что СКФ ниже 70,9 мл/мин/1,73 м^2 является предиктором фатальных и нефатальных тромботических осложнений. Снижение СКФ не связано с развитием больших и клинически значимых геморрагических осложнений в течение 5 лет терапии варфарином. Исходное снижение функции почек (СКФ <70,9 мл/мин/1,73 м^2) ассоциировалось только с повышением частоты рецидивирующих малых геморрагических осложнений. На фоне 5-летней терапии варфарином отмечено достоверное снижение СКФ с 97,1±24,85 до 91,9±28,9 мл/мин/1,73 м^2, при этом быстрое прогрессирование потери функции почек (СКФ ≥3 мл/мин/1,73 м^2/год) регистрировалось у 25,9% больных. По результатам дискриминантного анализа исходная фракция выброса левого желудочка <40% являлась предиктором быстрого прогрессирования потери функции почек.

Заключение. В условиях созданной системы патронажа длительная терапия варфарином под контролем МНО является безопасной. Исходное снижение СКФ служит предиктором тромботических осложнений и не связано с повышением риска кровотечений.

Ключевые слова: варфарин, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, тромбоэмболические осложнения, кровотечения.

Renal function in patients long receiving warfarin: A five-year prospective follow-up

O.A. ZEMLYANSKAYA, E.S. KROPACHEVA, A.B. DOBROVOLSKY, E.P. PANCHENKO

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Russia

Aim. To investigate the prognostic value of renal function and to estimate glomerular filtration rate (GFR) changes during a 5-year follow-up of patients receiving warfarin therapy.

Subjects and methods. 200 patients (124 men, 76 women) mainly from a group at high risk for thromboembolic events (mean CHA2DS2-VASc scores, 3.25±1.89) were examined. The patients' mean age was 62.3±9.4 years; the follow-up period was 5 years. 74% of the patients received warfarin monotherapy (international normalized ratio (INR) 2.0 to 3.0); 36% took vitamin K antagonists in combination with one or two antiplatelet agents. The CKD-EPI formula was used to estimate GFR in all the patients at baseline and throughout the investigation once a year.

Results. GFR less than 70.9 ml/min/1.73 m^2 was found to be a predictor of fatal and nonfatal thrombotic events. The decreased GFR was unassociated with the development of major and clinically relevant hemorrhagic complications within 5 years of warfarin therapy. The initial decline in renal function (GFR <70.9 ml/min/1.73 m^2) was associated only with an increased rate of recurrent minor hemorrhagic complications. During 5-year warfarin therapy, there was a significant decrease in GFR from 97.1±24.85 to 91.9±28.9 ml/min/1.73 m^2; at the same time, a rapidly progressive loss of renal function (GFR ≥3 ml/min/1.73 m^2/year) was recorded in 25.9% of the patients. Discriminant analysis showed that a baseline left ventricular ejection fraction of <40% was a predictor for the rapidly progressive loss of kidney function.

Conclusion. Long-term warfarin therapy achieved the therapeutic range for INR is safe in the environment of the created patronage system. The initial decrease in GFR is a predictor of thrombotic events and is unassociated with an increased risk of bleeding.

Keywords: warfarin, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, thromboembolic events, bleedings.

АВК — антагонисты витамина К
АГ — артериальная гипертония
ГО — геморрагические осложнения
ДИ — доверительный интервал
ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИИ — ишемический инсульт
ИМ — инфаркт миокарда
ОПП — острое повреждение почек
ОШ — отношение шансов
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ТО — тромботические осложнения
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
TTR — время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона (time in theraupeutical range)

Полученные в последнее десятилетие данные о неблагоприятном влиянии хронической болезни почек (ХБП) на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) объясняют активное внимание врачей к данной проблеме. Распространенность патологии почек у пациентов с ССЗ и больных из группы высокого риска достигает 20%. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) каждый третий имеет сопутствующую ХБП [1, 2].

Функция почек снижается на протяжении жизни, при этом небольшие колебания скорости клубочковой фильтрации (СКФ) встречаются часто и не всегда свидетельствуют о прогрессировании заболевания. В последнее время внимание исследователей привлекает проблема влияния варфарина на функцию почек. Основанием для этого послужили результаты субанализа исследования RE-LY [3], продемонстрировавшие более быструю потерю функции почек на фоне терапии варфарином по сравнению с дабигатраном.

Данные о клинических факторах, связанных с нарушением функции почек у больных ССЗ, противоречивы. В проспективных наблюдениях за больными сахарным диабетом (СД), пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) изучают прогностическую значимость таких маркеров повреждения почек, как цистатин С, мочевой нейтрофильный желатиназаассоциированный липокаин, молекула-1 повреждения почки, проэнкефалин [4—7].

Цель данного проспективного исследования — изучение прогностического значения функции почек, а также оценка динамики СКФ на протяжении 5 лет наблюдения за больными, получающими терапию варфарином.

Материалы и методы

Критерии включения. В лаборатории клинических проблем атеротромбоза на протяжении 15 лет осуществляются проспективное наблюдение и патронаж больных, получающих терапию антагонистами витамина К (АВК) с целью профилактики ишемического инсульта (ИИ) при ФП, лечения венозного тромбоза и профилактики тромбоза протезированных клапанов сердца.

В соответствии с поставленными целями настоящее исследование включило фрагмент проспективного 5-летнего наблюдения за 200 больными. Насыщающая доза варфарина для большинства больных составила 5 мг/сут. Для больных со СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 допускалась начальная доза 2,5—3,75 мг/сут. После подбора дозы варфарина международное нормализованное отношение (МНО) контролировали 1 раз в 4—6 нед. Структура исследования представлен на **рис. 1**.

Оцениваемые исходы («конечные точки»). На протяжении периода наблюдения фиксировали следующие исходы: 1) фатальные и нефатальные тромботические осложнения — ТО (инсульт, инфаркт миокарда — ИМ, сердечно-сосудистая смерть, смерть от других причин, геморрагические осложнения — ГО); 2) ГО в соответствии с критериями «больших», «клинически значимых» и «малых», принятыми в регистре больных с ФП GARFIELD [8].

Методы исследования. Определение протромбинового времени, процент по Квику и расчет МНО проводили в лаборатории клинических проблем атеротромбоза непосредственно после получения образца крови. Для измерения МНО использован тромбопластин STA Neoplastin Plus («Diagnostica Stago», Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI для креатинина. Стадии ХБП определяли в соответствии с Российскими рекомендациями по ХБП и KDIGO [1, 2]. СКФ определяли исходно, а также на протяжении всего исследования 1 раз в год. Динамику СКФ определяли как разницу между полученными значениями по отношению к исходной. Быстрое снижение функции почек определяли как ежегодное снижение СКФ более чем на 3 мл/мин/1,73 см^2 [9]. Диагностическими критериями острого повреждения почек (ОПП) считали повышение уровня креатинина на 26,5 мкмоль/л в сыворотке крови в течение 48 ч либо в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней и/или снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч [1].

Статистический анализ данных. Обработку полученных данных выполняли с использованием статистических программ Statistica 10. Для оценки достоверности межгрупповых различий использован непараметрический критерий Манна—Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий χ^2. Частота развития ГО и ТО представлена в виде расчета на 100 пациенто-лет. Для определения прогностической значимости показателей использовали процедуру пошагового дискриминантного анализа и расчет отношения шансов развития данных осложнений. Выживаемость определяли по методу Каплана—Майера, для сравнения выживаемости между двумя группами использовали критерий Гехана—Вилкоксона.

Клиническая характеристика больных. В исследование включили 200 больных (124 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 37 до 80 лет (средний возраст составил 62,3±9,4 года). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

У (88,5%) включенных в исследование больных показанием к терапии варфарином служила ФП. Большинство больных относились к категории высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, средняя оценка по шкале CHA DS_2-VASc составила 3,25±1,89 балла. Доля пациентов, получавших варфарин в связи с перенесенными эпизодами ТГВ/ТЭЛА, составила 3,5%.

Среди факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наиболее часто встречалась АГ (у 70%) и ИБС (у 21%). Среди всех включенных пациентов 152 получали монотерапию варфарином, 24% — АВК в сочетании с одним или двумя антиагрегантами. Признаки ХСН и СД встречались более чем у 25% пациентов.

СКФ <90 мл/мин/1,73 см^2 выявлена у 62,5% больных, а СКФ <60 мл/мин/1,73 см^2 — у 12,5%. Более 30% больных, включенных в исследование, имели поражение почек, в структуре которых лидировали гипертоническая и диабетическая нефропатии — 25 и 51,39% случаев соответственно. Паренхиматозные заболевания почек, а также эмболия почечных артерий и системные заболевания встречались редко.

Результаты

Анализ полученных данных проводили в два этапа.

На 1-м этапе у 200 больных проведена оценка влияния исходной функции почек на эффективность и безопасность терапии варфарином. Нормальные расчетные значения СКФ выявлялись у 37,5% больных. У 50% отмечалась II стадия ХБП, III и IV стадии ХБП — в 11,5 и 1% соответственно. Пациентов с терминальной стадией поражения почек в обследованной когорте не выявлено **(рис. 2)**.

Сведения об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна — н.с. лаб. клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии

Добровольский Анатолий Борисович — д.б.н., проф., в.н.с. лаб. клинических проблем атеротромбоза отд. ангиологии

Панченко Елизавета Павловна — д.м.н., проф., рук. лаб. клинических проблем атеротромбоза отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК РФ

Контактная информация:

Землянская Оксана Александровна — м.н.с. лаб. клинических проблем атеротромбоза отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК РФ; 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А; e-mail: zemo73@mail.ru

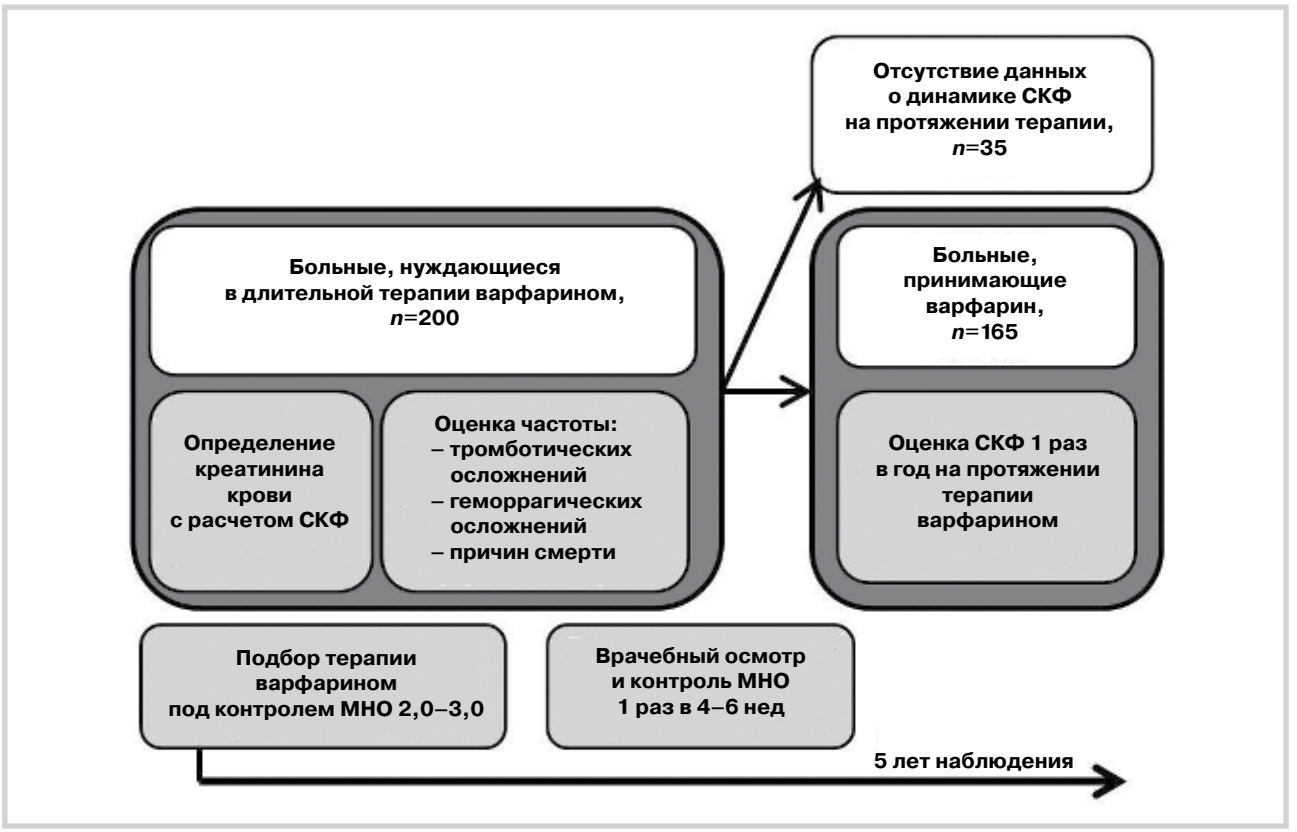

Рис. 1. **Структура исследования.**

В связи с небольшим числом больных со СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 проведен квартильный анализ. К первому квартилю отнесены 52 (26%) пациента со СКФ от 21,3 до 70,8 мл/мин/1,73 м^2, во второй, третий и четвертый квартили включены 23,5, 24,5 и 26% больных соответственно **(см. рис. 2)**. В дальнейшем сравнение прогностического значения исходной СКФ проводили между 1-й группой (больные, отнесенные к первому квартилю со СКФ <70,9 мл/мин/1,73 м^2) и 2-й группой, объединившей больных, которые отнесены ко второму—четвертому квартилям СКФ.

СКФ менее 70,8 мл/мин/1,73 м^2 ассоциировалась с достоверно большей частотой выявления АГ, ИИ в анамнезе и сосудистыми заболеваниями **(табл. 2)**. Средняя оценка по шкале CHA DS_2-VASc ⩾2 баллов имелась у 94,23 и 64,86% больных[2] 1-й и 2-й групп соответственно (p=0,00002). Кроме того, среди больных 1-й группы было достоверно больше женщин (59,62 и 31,76%; p=0,0003) и больных старше 75 лет (17,3 и 4,73%; p=0,007). Частота назначения двух- и трехкомпонентной антитромботической терапии между группами сопоставима. Среднее TTR в обеих групп составило >70%, что соответствует современным требованиям к мониторингу терапии варфарином.

При анализе клинических исходов у обследованных больных выявлена достоверно более высокая суммарная частота развития ТО и смерти от всех причин у пациентов 1-й группы **(рис. 3)**. Так, частота развития ИИ в 1-й группе более чем в 3 раза выше, чем у больных 2-й группы (отношение шансов — ОШ 3,74 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,53 до 9,11). Кроме того, среди больных 1-й группы отмечалось 5-кратное увеличение риска развития всех неблагоприятных исходов: фатальные и нефатальные

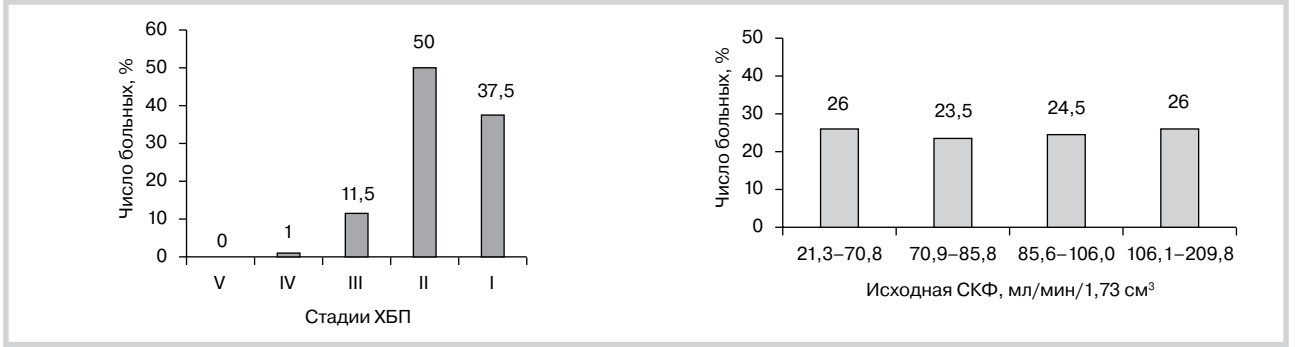

Рис. 2. **Исходные показатели функции почек у больных, принимающих варфарин.**

Таблица 1. **Клиническая характеристика 200 больных, включенных в исследование**

Показатель	Значение
Возраст, годы	62,3±9,4
Возраст старше 75 лет	15 (7,5)
Мужчины/женщины	124/76 (62/38)
Показания к терапии варфарином:	
ФП	177 (88,5)
ТГВ/ТЭЛА	7 (3,5)
другое	16 (8)
Средняя оценка по шкале CHA DS_2-VASc для больных с ФП, баллы	3,25±1,89
Больные ФП с суммарной оценкой по шкале CHA DS_2-VASc ⩾2 баллов	145 (72,5)
ИИ/системные эмболии в анамнезе	41 (20,5)
АГ	140 (70)
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время)	42 (21)
ХСН	54 (27)
СД	60 (30)
Заболевания почек, всего:	72 (36)
диабетическая нефропатия	37 (51,39)
гипертоническая нефропатия	18 (25)
паренхиматозные заболевания	6 (8,33)
тромбоэмболия почечных артерий, чревного ствола	4 (5,56)
системные заболевания	4 (5,56)
мультифокальный атеросклероз	3 (4,17)
СКФ (CKD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м²	25 (12,5)
Монотерапия варфарином	152 (76)
Сочетание варфарина с одним антиагрегантом (аспирин или клопидогрел)	33 (16,5)
Сочетание варфарина с двумя антиагрегантами	15 (7,5)
Среднее TTR, %	74,12±11,96
Больные с TTR <70%	39 (19,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде *M*±*SD* или абсолютного числа больных (%). ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертония; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; АКШ — аортокоронарное шунтирование; TTR — время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона (time in theraupeutical range).

ИМ и инсульты, смерть от ССЗ (ОШ 5,03 при 95% ДИ от 2,942 до 10,160). Общая смертность среди больных со сниженной СКФ достоверно выше (ОШ 3,12 при 95% ДИ от 1,426 до 6,845), в основном за счет смерти от ССЗ (ОШ 3,11 при 95% ДИ от 1,318 до 7,364) **(табл. 3)**.

В структуре ГО статистически значимые различия отмечены лишь по количеству рецидивирующих малых кровотечений: 31,3 на 100 пациенто-лет у больных 1-й группы по сравнению с 13,6 на 100 пациенто-лет у больных 2-й группы (p=0,039). Частота развития больших и клинически значимых ГО не зависела от исходной СКФ.

При анализе 5-летней выживаемости в зависимости от СКФ между группами обнаружено статистически значимое расхождение кривых дожития (ОШ 3,12 при 95% ДИ от 1,42 до 6,84; **рис. 4**).

На 2-м этапе для оценки влияния терапии варфарином на СКФ из 200 больных сформирована когорта из 165 пациентов, у которых помимо исходного уровня креатинина в крови были доступны анализы в течение 5 лет наблюдения.

На протяжении 5 лет терапии варфарином выявлено достоверное снижение средней СКФ с 97,1±24,85 до 91,9±28,99 мл/мин/1,73 м² **(табл. 4)**. При этом установлено, что наибольшее снижение СКФ отмечалось у больных, отнесенных ко второму квартилю распределения СКФ, имевших исходную СКФ 70,9—85,8 мл/мин/м² (дельта –7,4 мл/мин/1,73 м²). Кроме того, в данной группе был выше процент больных как с физиологическим (1 мл/мин/1,73 м²/год), так и с быстрым (более чем на 3 мл/мин/1,73 м²/год) снижением СКФ.

Абсолютное значение средней СКФ у пациентов, отнесенных к первому квартилю, к 5 годам наблюдения не снизилось и составило 60,0±18,3 мл/мин/1,73 м², а при расчете дельты СКФ получены положительные результаты (дельта 1,3 мл/мин/1,73 м²). Число больных с быстрым снижением СКФ в данной группе было наименьшим — 9,5%. Необходимо отметить, что у 1 (2,4%) пациентки, отнесенной к первому квартилю распределения, зарегистрировано ОПП, возникшее на фоне желудочно-кишечного кровотечения — ЖКК **(рис. 5)**.

С целью поиска предикторов быстрого снижения СКФ (⩾3 мл/мин/1,73 м²/год) на фоне 5-летней терапии варфарином проведен пошаговый дискриминантный анализ, в который включены 6 переменных, для которых p<0,2 (отсутствие компенсации СД, симптомы ХСН, фракция выброса левого желудочка — ФВ ЛЖ <40%, ИБС, сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами, исходное поражение почек любой этиологии). По результатам дискриминантного анализа предиктором быстрого снижения СКФ (⩾3 мл/мин/1,73 м²/год) на фоне 5-летней терапии варфарином служила ФВ ЛЖ <40%.

Обсуждение

С момента введения экспертами Национального фонда почки США в 2002 г. концепции ХБП получены результаты многочисленных исследований, определивших ХБП в качестве независимого фактора риска развития ССЗ [1, 2, 10—15]. Каждый третий больной с ФП имеет сопутствующую ХБП [2, 14, 15]. Среди обследованных нами больных практически у 60% СКФ составила <90 мл/мин/1,73 м². При этом II стадия (СКФ 60—89 мл/мин/1,73 м²) выявлена у 50% пациентов, а СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — у 12,5%.

Ассоциация ФП и ХБП обусловлена в первую очередь общностью факторов их развития [2,14—16]. Наиболее часто поражение почек у больных с ССЗ обусловлено вторичным их изменением вследствие длительно существующих АГ и СД [1, 10—12], а не истинной патологией почек и мочевых путей. Среди пациентов нашего исследования, относящихся к категории больных высокого риска развития ТО, поражение почек выявлялось у 36%. При этом 50% этих ТО обусловлены диабетической нефропатией, у 25% — поражением почек в результате АГ. Такие заболевания почек, как пиелонефрит, нефрит, поликистоз, в структуре всей патологии занимали менее 10%.

Учитывая большой разброс СКФ, а также немногочисленность пациентов с выраженным снижением СКФ,

Таблица 2. **Клиническая характеристика групп больных, сформированных на основе квартильного анализа для оценки неблагоприятных исходов**

Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=148)	p
Возраст, годы	68,75±5,62	60,01±9,46	0,69
Возраст старше 75 лет	9 (17,3)	7 (4,73)	0,007
Мужчины/женщины	21/31 (40,38/59,62)	103/45 (68,24/31,76)	0,0003
Средняя оценка по шкале CHA_2DS_2-VASc для больных с ФП, баллы	4,29±1,9	3,26±1,73	1,00
Больные с ФП с оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc ⩾2 баллов	49 (94,23)	96 (64,86)	0,00002
АГ	44 (84,6)	96 (64,86)	0,008
ИБС + атеросклероз периферических артерий	34 (65,38)	64 (43,24)	0,006
ХСН	19 (36,54)	35 (27)	0,10
СД	12 (23,08)	46 (31,08)	0,29
ИИ в анамнезе	16 (30,77)	23 (15,54)	0,02
Среднее TTR, %	70,15±14,12	75,43±10,89	0,85
Больные с TTR ⩾0	27 (51,9)	103 (69,6)	0,03
Больные с TTR 60—70%	15 (28,8)	41 (27,7)	0,86
Больные с TTR менее 60%	10 (19,2)	4 (2,7)	0,0003
Монотерапия варфарином	39 (75)	109 (73,6)	1,00
Сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами	13 (25)	39 (26,35)	0,56
Злоупотребление алкоголем	4 (7,69)	41 (27,7)	0,00004

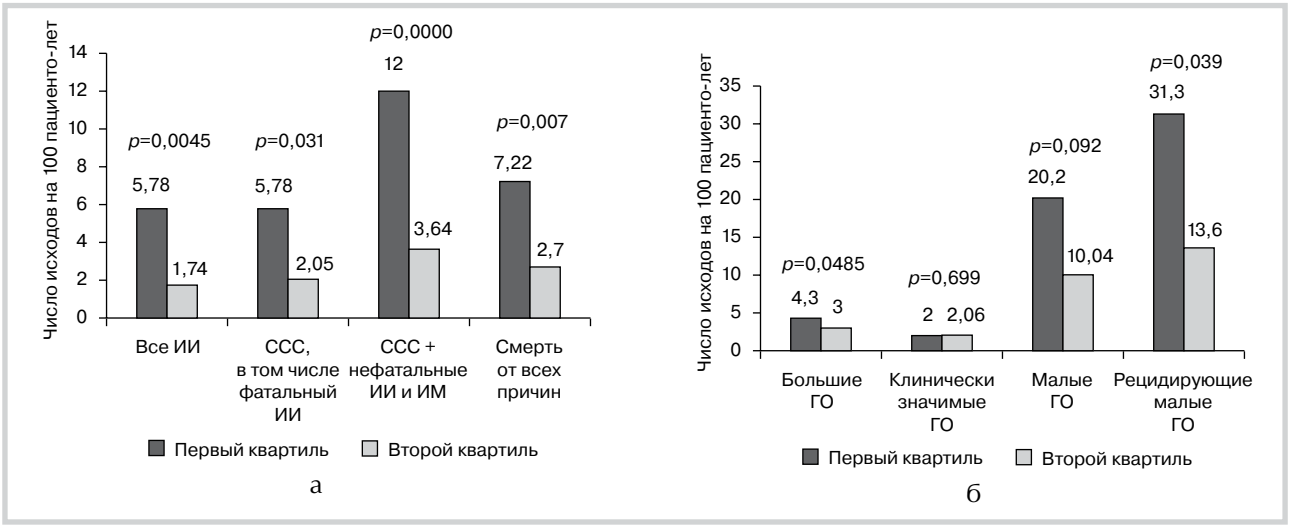

Рис. 3. **Клинические исходы у больных на фоне 5-летней терапии варфарином.**

а — ТО и смерть; б — ГО.

проведен квартильный анализ, показавший, что у 26% пациентов СКФ составила 21,3—70,8 мл/мин/1,73 м^2.

Функция почек определяется суммой классических факторов риска развития ТО. По данным крупнейшего Шведского регистра [16], объединившего более 1 млн взрослых людей, снижение СКФ напрямую связано с пожилым возрастом, женским полом, наличием СД, АГ и ССЗ. Результаты нашего исследования, несмотря на меньшее число пациентов, согласуются с этими данным. Пациенты, попавшие в 1-й квартиль (СКФ <70,9 мл/мин/1,73 м^2) были старше, чем остальные, чаще имели не менее 2 баллов по шкале CHA_2DS_2VASc, у них достоверно чаще встречались инсульт в анамнезе, АГ и сосудистые заболевания.

Анализ клинических исходов в зависимости от функции почек (сравнение пациентов 1-й и 2-й групп) позволил установить, что СКФ <70,9 мл/мин/1,73 м^2 служила предиктором смерти от ССЗ и любых ТО (инсульт, ИМ, смерть).

Выявленная обратная связь между СКФ и риском смерти и ССО согласуется с данными других авторов, показавших данную закономерность для больных из группы высокого риска развития ССО [14—18].

Введение оценки СКФ повышает прогностическую значимость шкалы CHA_2DS_2VASc. В 2015 г. предложена модификация шкалы CHA_2DS_2 на основании высокой прогностической значимости негативного исхода при СКФ <60 мл/мин в отношении инсульта и системных эмболий [19]. При этом по значимости функция почек опередила возраст, СД, ХСН, сосудистые заболевания, уступив только анамнезу перенесенных ИИ и сосудистых эмболий.

Таблица 3. **Риск развития ТО и смерти у больных со СКФ менее 70,9 мл/мин/1,73 м²**

Показатель	ОШ	95% ДИ
Смерть от ССЗ (включая фатальный инсульт)	3,11	От 1,318 до 7,364
Неблагоприятные фатальные и нефатальные ТО (включая нефатальные инсульт и ИМ)	5,03	От 2,492 до 10,160
Смерть от любых причин	3,12	От 1,426 до 6,845

Таблица 4. **Средняя СКФ исходно и через 5 лет**

Распределение больных по квартилям	СКФ, мл/мин/1,73 м²		*p*
	исходная	через 5 лет	
Все (*n*=165)	97,12±24,9	91,96±28,9	0,0001
Первый (*n*=42)	58,7±11,2	60,0±18,3	0,91
Второй (*n*=38)	78,1±4,6	72,9±12,7	0,002
Третий (*n*=42)	94,3±5,8	90,7±17,5	0,3
Четвертый (*n*=43)	132,4±16,2	124,4±20,8	0,08

Результатами многочисленных исследований подтверждено, что ХБП со значительным снижением СКФ является предиктором развития ГО на фоне антикоагулянтной терапии [20—22], и это нашло отражение в одной из шкал риска кровотечений ORBIT [23]. Однако наряду с этими данными известны результаты когортных исследований, свидетельствующие о безопасности назначения варфарина больным с ХБП, в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности [24—26].

Механизм повышения чувствительности к варфарину у больных с ХБП связан с гипопротеинемией, гипоальбуминурией, а также конформационными изменениями в молекуле альбумина, приводящими к возрастанию концентрации свободного варфарина в плазме крови, что и повышает риск кровотечений, особенно в начале терапии при использовании стандартной схемы насыщения [27—28].

Современные рекомендации подчеркивают необходимость поддержания TTR >70%, что является обязательным условием терапии АВК [29, 30]. У больных с выраженным снижением СКФ труднее достигаются целевые значения МНО, что, вероятнее всего, и является причиной увеличения частоты развития как ТО, так и ГО на фоне терапии варфарином [24, 26, 31]. Однако в условиях создания специализированной помощи (коагуляционый кабинет, коагуляционная клиника) эта цель вполне достижима. В нашем исследовании среднее TTR составило 74,1±11,9%. Тем не менее при сравнении зависимости значений TTR от СКФ выявлено у 19,2% пациентов 1-й группы TTR <60%. Число подобных пациентов в группе больных с СКФ >70,9 мл/мин/1,73 м² составило 2,7%.

Разработанный в лаборатории клинических проблем атеротромбоза ФГБУ РКНПК МЗ РФ алгоритм насыщения варфарином предусматривает обязательный расчет СКФ у всех пациентов и коррекцию дозы при наличии ХБП. Данная тактика привела к повышению безопасности терапии. По данным 5-летнего наблюдения, частота больших и клинически значимых кровотечений не зависела от исходной СКФ. Исходно сниженная функция почек ассоциировалась только с повышением частоты развития рецидивирующих малых ГО. Это согласуется с данными Стокгольмского регистра [26], продемонстрировавшего отсутствие негативного влияния ХБП на безопасность терапии при достижении целевых значений МНО.

У пациентов с ХБП необходимо оценивать СКФ не реже 1 раза в год. При этом следует иметь в виду, что небольшие изменения СКФ встречаются достаточно часто и не всегда указывают на прогрессирующее течение заболевания. Имеются данные, что при ФП быстрее снижается СКФ в динамике, чем у больных без ФП, независимо от типа выбранной тактики лечения [29].

Нами оценена динамика СКФ на протяжении 5 лет у 165 пациентов, получавших варфарин. У всех пациентов отрицательная динамика СКФ на протяжении 5 лет терапии варфарином была статистически значимой (за счет больных, отнесенных ко второму квартилю СКФ). При этом у больных с наименьшей СКФ отрицательной ее динамики на фоне терапии варфарином не отмечено, а выявлялся положительный тренд. Вероятно, назначение варфарина, а также коррекция других факторов (АГ, СД, компенсация ХСН) способствовали улучшению функции почек у больных данной категории.

Оценивая функцию почек в динамике, важно различать понятия «ОПП» и «быстрая потеря функции почек».

Термин «ОПП» и его диагностические критерии приняты вместо понятия «острая почечная недостаточность» в 2004 г. [1]. ОПП может носить как истинный характер, так и быть обусловлено преходящими факторами (сепсис, кровопотеря, дегидратация, хирургическое вмешательство), а также быть связано с приемом нефротоксичных препаратов. В нашем исследовании у 1 (0,5%) пациентки 81 года с исходной СКФ 21,3 мл/мин наблюдалось ОПП на фоне ЖКК. Отмечено повышение уровня креатинина в крови с 188 до 328 мкмоль/л, а СКФ снизилась до 12,4 мл/мин. Таким образом, частота ОПП составила 0,12/100 пациентолет. Важно отметить, что развившееся ОПП не сопровождалось анурией, не потребовало проведения диализа. Больная выписана из стационара, где находилась по поводу состоявшегося ЖКК. Терапия варфарином не возобновлена, и через 2 мес у нее развился фатальный ИИ.

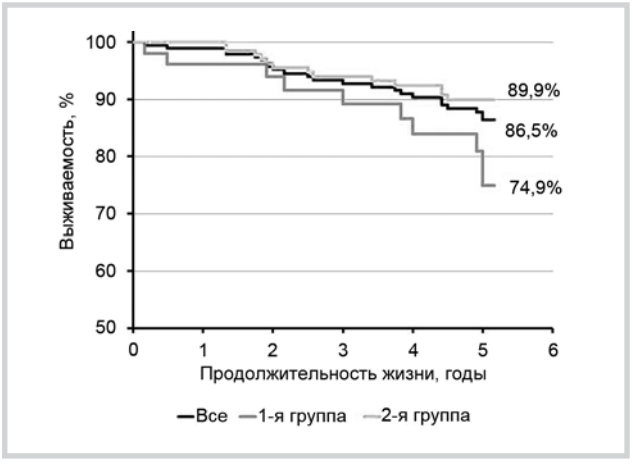

Рис. 4. **Выживаемость больных на фоне 5-летней терапии варфарином.**

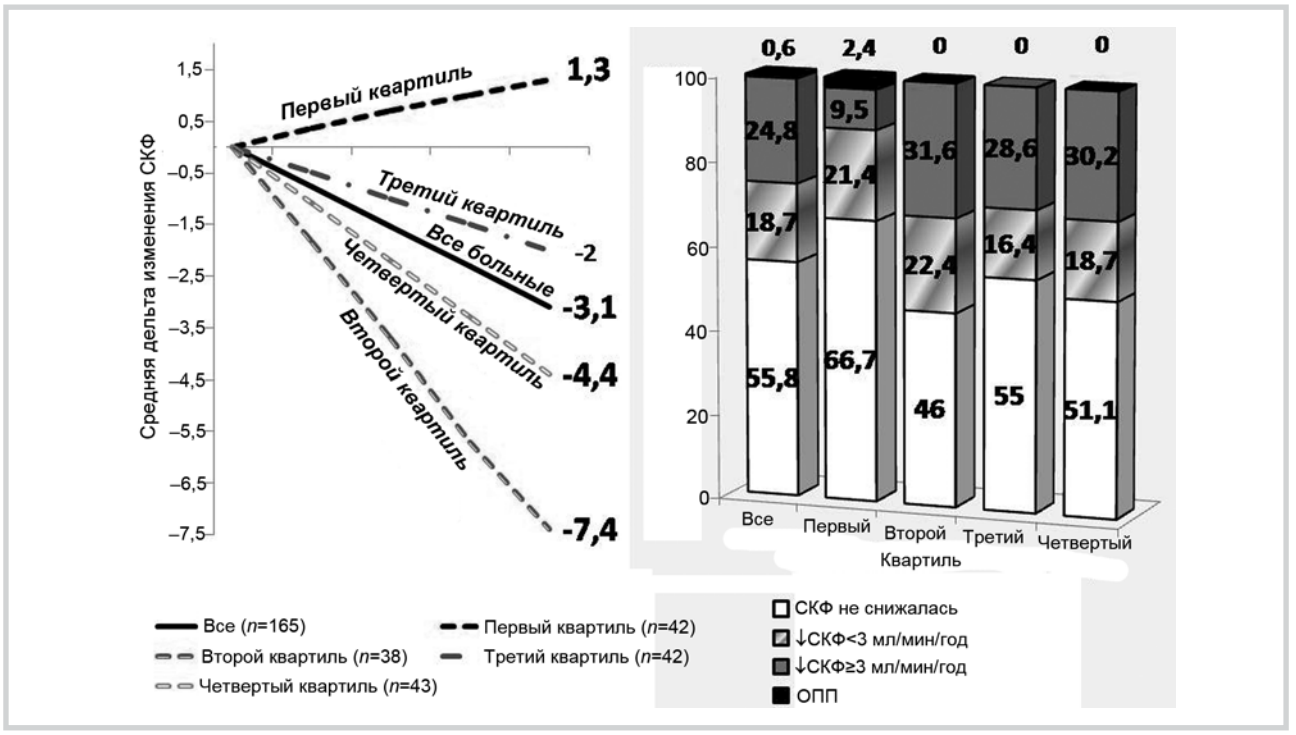

Рис. 5. **Динамика СКФ на фоне 5-летней терапии варфарином.**
а — средняя дельта СКФ; б — динамика СКФ (*n*=165).

От ОПП необходимо отличать так называемое быстрое прогрессирование ХБП, под которым следует понимать стабильное снижение СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м^2/год (физиологическое снижение СКФ с возрастом составляет около 1 мл/мин/1,73 м^2/год) [2]. Рекомендации также позволяют констатировать быстрое прогрессирование ХБП при значительном снижении СКФ, особенно если СКФ снижается как минимум на 25% от предыдущего значения. В качестве величины, определяющей быструю потерю функции почек, мы использовали снижение СКФ на 3 мл/мин в год, принятое Диабетической ассоциацией [9] и показавшее свою прогностическую значимость при наблюдении [32]. В нашем исследовании оказалось 25,9% пациентов с быстрой потерей функции почек.

Мы не нашли связи развития быстрой потери функции почек с исходной СКФ. Наибольшее число пациентов (31,6%) с быстрым ухудшением функции почек отмечено среди больных, отнесенных ко второму квартилю СКФ; напротив, среди больных с наименьшей исходной СКФ только 11,9% имели быстрое прогрессирование дисфункции почек.

Внимание к проблеме снижения функции почек привлечено публикацией субанализа исследования RE-LY [3], выявившего более выраженное снижение СКФ на фоне терапии варфарином по сравнению с дабигатраном. При этом абсолютное снижение СКФ за 30 мес терапии варфарином и обеими дозами дабигатрана (110 и 150 мг) составило соответственно 3,68±0,24, 2,57±0,24 и 2,46±0,23 мл/мин, что по формальным критериям не может быть отнесено к быстрому снижению функции почек, однако большая выборка позволяет констатировать статистическую значимость полученных результатов. При этом в наибольшей степени отрицательная динамика СКФ была характерна для больных с МНО вне целевых значений. Необходимо отметить, что в целом в исследовании RE-LY среднее TTR составило 67% (54—78%). Недостаточно высокие значения TTR, вероятнее всего, привели к отсутствию зависимости исходов от TTR в отличие от данных регистров с достаточным достижением целевых значений МНО [16, 26].

Среди основных причин развития ассоциированной с варфарином нефропатии чаще всего фигурируют две: некроз канальцев в результате их геморрагического повреждения и кальциноз почечных артерий в связи с нарушением обмена кальция, обусловленного влиянием варфарина на карбоксилирование белков GLA.

В 2011 г. опубликованы данные исследование [33] о подтвержденном результатами биопсии почки геморрагическом повреждении канальцев с последующей их ишемией и развитием терминальной стадии почечной недостаточности на фоне чрезмерной гипокоагуляции у 9 пациентов, получавших варфарин. Дальнейшее наблюдение прогрессирования почечной недостаточности с необратимым развитием терминальной стадии у больных с диабетической нефропатией позволило авторам сделать вывод о 20—37% частоте развития ассоциированной с варфарином нефропатиии. Подобный вывод сделан на основании увеличения уровня креатинина в крови в течение 1 нед после эпизода повышения МНО >3,0 [34]. При этом крайне высокая (более 25%) летальность среди обследованных больных указывает на наличие у них выраженных нарушений функции почек и делает неправомочным экстраполяцию полученных результатов на всех пациентов с ФП.

Влияние варфарина на кальциевый обмен обусловлено его участием в процессах карбоксилирования через систему белков GLA, отвечающих в том числе за минерали-

зацию костей и ингибирующих остеогенез [35]. Исследование [36], выполненное на трансгенных мышах, дефицитных по гену GLA –/–, продемонстрировало развитие у них нарушения процессов минерализации хрящей и костей, выраженную кальцификацию грудного и брюшного отделов аорты с последующим их разрывом. При этом развития атеросклероз сосудов при микроскопии не выявлено. Исследователи сделали вывод, что комбинированное поражение крупных сосудов и скелета у мышей подобно генетически обусловленному синдрому Синглетон—Мертена, характеризующемуся несовершенным остеогенезом в сочетании с кальцинозом аорты. Насколько полученные экспериментальные данные воспроизводят нарушение карбоксилирования у больных, длительно принимающих варфарин, неясно. С практической точки зрения имеется кальцификация почечных сосудов у больных с ХБП, обусловленная нарушением минерального обмена и воспалением, чему есть как лабораторные, так и клинические подтверждения [37, 38].

Среди возможных причин ухудшения функции почек у больных с ССЗ вне связи с антикоагулянтной терапией чаще всего называются течение и тяжесть истинного заболевания почек, степень компенсации АГ и СД [39—41].

В нашем исследовании предиктором быстрого снижения функции почек оказался единственный показатель — исходная ФВ ЛЖ <40%. Снижение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, вторичный гиперальдостеронизм приводят к необратимым структурным и функциональным изменениям в почке, обусловленным негативным влиянием снижения систолической функции миокарда. В связи с полученными результатами интересным представляется исследование [32], выявившее, что у 33% больных с ХСН без ФП и, соответственно, не принимавших варфарин, отмечено быстрое снижение СКФ (> 3 мл/мин в год) в течение 5 лет.

В настоящее время продолжаются поиск и изучение новых маркеров повреждения почки — цистатина С, мочевого нейтрофильного желатиназаассоцированного липокаина, молекулы-1 повреждения почки, проэнкефалина А [4—7]. Показано преимущество цистатина С в ранней оценке ОПП. Корреляция повышения уровня мочевого нейтрофильного желатиназаассоциированного липокаина и молекулы-1 повреждения почки с повышением уровня креатинина и мочевины крови, изменением отношения альбумин/креатинин позволяет обсуждать их в качестве маркеров истинного повреждения почки.

Заключение

На основании 5-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что СКФ ниже 70,9 мл/мин/1,73 м^2 является предиктором фатальных и нефатальных ТО.

Снижение СКФ не связано с развитием больших и клинически значимых ГО в течение 5 лет терапии варфарином. Исходное снижение функции почек (СКФ <70,9 мл/мин/1,73 м^2) ассоциировалось только с повышением частоты рецидивирующих малых ГО. На протяжении 5 лет терапии варфарином выявлено достоверное снижение средней СКФ с 97,1±24,85 до 91,9±28,99 мл/мин/1,73 м^2. При этом при отдельной оценке выявлено, что достоверное снижение СКФ отмечалось только у больных, отнесенных ко второму квартилю (с исходной СКФ 70,9—85,8 мл/мин/1,73м^2). Быстрое прогрессирование потери функции почек (СКФ ⩾3 мл/мин/1,73 м^2/год) на фоне приема варфарина отмечено у 25,9% больных. По результатам дискриминантного анализа, исходная ФВ ЛЖ <40% являлась предиктором быстрого прогрессирования потери функции почек.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6).Приложение 2. [National recommendations about cardiovascular prevention. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(6),appendix 2. (In Russ.)].
2. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159:1102-1107. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027
3. Böhm M, Ezekowitz MD, ChB, Connolly Stuart J et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2015;65:2481-2493. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.577
4. Schulz CA, Christensson A, Ericson U. High Level of Fasting Plasma Proenkephalin-A Predicts Deterioration of Kidney Function and Incidence of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):291-303. https://doi.org/10.1681/ASN.2015101177
5. Bhavsar NA, Koettgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as Predictors of Incident CKD Stage 3: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;60(2):233-240. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.336
6. O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Larson MG, Meigs JB, Vasan RS, Fox CS. Analysis of a Urinary Biomarker Panel for Incident Kidney Disease and Clinical Outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(11):1880-1888. https://doi.org/10.1681/ASN.2013010019
7. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Endre ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3283-3289. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq176
8. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *AHJ*. 2012;163(1):13-19. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.09.011
9. Klein R, Klein BE, Moss SE. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(5):743-751. PMID: 1033267
10. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht151
11. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by rep-

resentatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-7011. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092

12. Stevens PE, Levin A. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(11):825-830. pmid:23732715. https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
13. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ et al Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anticoagulants. *Am Heart J*. 2017;184:150-155. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.08.017
14. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-1305. https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031
15. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1339-1348. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.013
16. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-635. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594
17. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet*. 1997;349(9057):971-977.
18. Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J*. 1999;138(5,Pt 1):849-855.
19. Bautista J, Bella A, Chaudhari A. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation: extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure *Clin Kidney J*. 2015;8(2):226-231. https://doi.org/10.1093/ckj/sfv006
20. Tan J, Liu S, Segal JB et al. 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. https://doi.org/10.1186/s12882-016-0368-6
21. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989;87:144-152. PMID:2787958
22. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000521. https://doi.org/10.1161/JAHA.113.0005
23. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE et al The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:3258-3264. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv476
24. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662-2668. https://doi.org/10.2215/CJN.04550511
25. Quinn LM, Richardson R, Cameron KJ, Battistella M. Evaluating time in therapeutic range for hemodialysis patients taking warfarin. *Clin Nephrol*. 2015;83:80-85. https://doi.org/10.5414/CN108400
26. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S et al Time in Therapeutic Range and Outcomes After Warfarin Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e004925. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004925
27. Bachmann K, Shapiro R, Mackiewicz J. Influence of renal dysfunction on warfarin plasma protein binding. *J Clin Pharmacol*. 1976;16:468-472. PMID:977790
28. Bachmann K, Shapiro R, Mackiewicz J. Warfarin elimination and responsiveness in patients with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol*. 1977;17:292-299.
29. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012г. Доступно по: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations RSC, RSSA AND ACS, 2012. (In Russ.). Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf]
30. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2,Suppl):e637S-e68S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2306. pmid:22315274
31. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF et al Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:912-921. https://doi.org/10.1681/ASN.2008070802
32. Hsiao SH, Chiou KR. Renal function decline predicted by left atrial expansion index in non-diabetic cohort with preserved systolic heart function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017. pii:jew224. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew224
33. Brodsky SV MD, Nadasdy T, Rovin BH et al Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney International*. 2011;80:181-189. https://doi.org/10.1038/ki.2011.44
34. Brodsky SV, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy: Is an AKI Elephant Hiding in Plain View? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2284-2286.
35. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM et al Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev*. 2012;26(4):155-166. https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.002
36. Luo G, Ducy P, McKee MD et al Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81. doi:10.1038/386078a0
37. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N et al. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12,Suppl.3):S267-S273. https://doi.org/10.1681/ASN.2006080925
38. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM et al Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev*. 2012;26(4):155-166. https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.002
39. Li L, Chang A, Rostand SG. A within-patient analysis for time-varying risk factors of CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):606-613. https://doi.org/10.1681/ASN.2013050464
40. Horne KL, Packington R, Monaghan J. Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(3):e015316. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015316
41. Kajiwara A, Kita A, Saruwatari J. Sex Differences in the Renal Function Decline of Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4626382. https://doi.org/10.1155/2016/4626382.Epub 2016 May 9

Поступила 01.06.17