



# Венозные тромбозмболические осложнения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и особенности медикаментозного лечения

О.Н. Джиоева<sup>✉1,2</sup>, А.А. Орлова<sup>1</sup>, Е.А. Рогожкина<sup>1</sup>, О.М. Драпкина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Статья представляет собой обсуждение проблемы венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) у больных хронической болезнью почек (ХБП), которая для нашей страны является значимой и насущной. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний возрастает до 26%. Данные клинических исследований убедительно показывают, что ХБП является независимым фактором риска развития ВТЭО. Последнее десятилетие дало нам возможность наблюдать некую «революцию» в терапии ВТЭО, которая связана с появлением на рынке прямых пероральных антикоагулянтов, включающих ингибиторы фактора IIa (тромбина) и фактора Ха. Эти препараты одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения острой тромбозмболии. Тем не менее пациенты с тяжелой ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) по-прежнему ограничены использованием нефракционированного гепарина и антагонистов витамина К, так как недостаточно данных в поддержку использования прямых пероральных антикоагулянтов в этой популяции.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, венозные тромбозмболические осложнения, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты

**Для цитирования:** Джиоева О.Н., Орлова А.А., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Венозные тромбозмболические осложнения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и особенности медикаментозного лечения. Терапевтический архив. 2022;94(1):129–134. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201358

REVIEW

## Venous thromboembolic complications in patients with chronic kidney disease: prevalence and features of drug treatment

Olga N. Dzhioeva<sup>✉1,2</sup>, Anna A. Orlova<sup>1</sup>, Elizaveta A. Rogozhkina<sup>1</sup>, Oksana M. Drapkina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

The article is an opinion on the problem of venous thromboembolic (VTE) complications in patients with chronic kidney disease (CKD), which is significant and urgent for Russia. Signs of CKD are noted in more than 1/3 of patients with chronic heart failure; a decrease in kidney function is observed in 36% of people over the age of 60, in people of working age, a decrease in function is noted in 16% of cases, and in the presence of cardiovascular diseases increases to 26%. Clinical research data convincingly show that CKD is an independent risk factor for the development of VTE complications. The last decade has given us the opportunity to observe a kind of "revolution" in VTE therapy, which is associated with the appearance on the market of direct oral anticoagulants, including inhibitors of factor IIa (thrombin) and factor Xa. These drugs are approved by the Food and Drug Administration for the treatment of acute thromboembolism. Nevertheless, patients with severe CKD (estimated glomerular filtration rate <30 ml/min) are still limited to the use of unfractionated heparin and vitamin K antagonists, as there is insufficient data to support the use of direct oral anticoagulants in this population.

**Keywords:** chronic kidney disease, venous thromboembolic complications, anticoagulant therapy, direct acting anticoagulants

**For citation:** Dzhioeva ON, Orlova AA, Rogozhkina EA, Drapkina OM. Venous thromboembolic complications in patients with chronic kidney disease: prevalence and features of drug treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):129–134. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201358

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Джиоева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ НМИЦ ТПМ, проф. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(916)614-18-21; e-mail: dzhioevaon@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5384-3795

**Орлова Анна Андреевна** – мл. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0002-6365-5261

**Рогожкина Elizaveta Александровна** – клин. ординатор ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-8993-7892

**Драпкина Оксана Михайловна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦ ТПМ, зав. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4453-8430

✉ **Olga N. Dzhioeva**. E-mail: dzhioevaon@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5384-3795

**Anna A. Orlova**. ORCID: 0000-0002-6365-5261

**Elizaveta A. Rogozhkina**. ORCID: 0000-0001-8993-7892

**Oksana M. Drapkina**. ORCID: 0000-0002-4453-8430

## Введение

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с распространенностью таких социально значимых заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют как минимум у каждого 10-го представителя общей популяции [1]. ХБП поражает все большее число людей, и в настоящее время ее распространенность достигает 10–15% взрослого населения [2, 3]. Результаты проведенных эпидемиологических исследований в Российской Федерации показали, что проблема ХБП для нашей страны является значимой и насущной. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний возрастает до 26% [4, 5]. Учитывая длительное бессимптомное течение, истинная частота распространенности ХБП неизвестна. Понятие ХБП является надзологическим, однако это не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек [2]. В патогенезе ХБП существенное значение имеет сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, которая является доминирующей причиной смертности в этой популяции пациентов [6]. Многие факторы, связанные с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых – артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение [7]. Но существует и обратная зависимость: диагноз ХБП влечет за собой повышенный риск многочисленных соматических проблем. Венозные тромбозы и тромбоэмболии (ВТЭО), которые включают тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или легочную тромбоземболию, являются признанными осложнениями, связанными с ХБП [8]. Поражение почек с последующим прогрессирующим снижением их функции, ассоциированное с ВТЭО, имеет широкую распространенность, а смертность от всех причин пациентов, у которых развивается тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), достигает в отделенном периоде 32% [9]. Проблема коморбидности ХБП и ВТЭО является актуальной, клинически значимой и заслуживает внимания специалистов широкого профиля.

## Частота и распространенность ХБП и ВТЭО в общей популяции

Распространенность ХБП, особенно среди пожилых людей, значительна и продолжает увеличиваться. За период с 1988 по 2006 г. по данным исследования NHANES показано, что заболеваемость ХБП среди людей в возрасте 60 лет и старше выросла с 18,8 до 24,5%, в то время как диагностированная ХБП среди людей в возрасте от 20 и до 39 лет оставалась ниже 0,5% [10]. Как и для ХБП, пожилой возраст является значимым фактором риска развития ВТЭО, демонстрируя существенный рост заболеваемости после 60 лет [11]. Заболеваемость венозной тромбоземболией (ВТЭ) происходит со скоростью примерно 1,04–1,83 на 1 тыс. человеко-лет ежегодно для европеоидного населения. Как и при ХБП, общая заболеваемость ВТЭ увеличивается, по крайней мере частично, за счет увеличения заболеваемости ТЭЛА. Считается, что эта тенденция связана с улучшением осведомленности и диагностики, с улучшением разрешения исследований медицинской визуализации за последние 10–15 лет [11].

## Риск ВТЭО при ХБП

Данные последних исследований убедительно показывают, что ХБП является независимым фактором риска развития ВТЭО. Популяционное исследование Национального регистра Дании, результаты которого опубликованы в 2014 г., ставило своей целью изучить риск ВТЭО при ХБП различной этиологии [12]. Используя дизайн исследования по типу «случай-контроль», проанализировали более 128 тыс. историй болезни стационарных пациентов с 1994 по 2010 г. с целью выявления случаев ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА и ХБП. Каждый случай ВТЭО был сопоставлен с 5 контрольными пациентами без ВТЭО. В скорректированных моделях обнаружено, что ХБП, в независимости от этиологии, в значительной степени связана с ВТЭО. Примечательно, самая сильная связь была обнаружена в течение первых 3 мес после постановки диагноза, при этом риск оставался повышенным в течение более 5 лет после документально подтвержденного диагноза ХБП. Группа Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research (MICCOR) аналогичным образом продемонстрировала более высокую частоту ВТЭО среди пациентов с коморбидной ХБП и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [13]. В этом ретроспективном исследовании рассматривались ТЭЛА, ХБП и терминальная стадия болезни почек. Однако основной целью этого исследования была оценка различий в смертности между пациентами, госпитализированными для лечения ТЭЛА и имеющими нормальную функцию почек, по сравнению с пациентами с нарушенной функцией почек. Выборка включала 920 пациентов с ХБП без ТПН, 1605 пациентов с ТПН и 143 060 человек из контрольной группы. Установлено, что частота ТЭЛА составляет 204 на 100 тыс. человек у лиц с ХБП против 66 на 100 тыс. человек у лиц без нарушения функции почек. После ТЭЛА у пациентов с ХБП скорректированное отношение шансов смерти составило 1,57 (95% доверительный интервал – ДИ 1,27–1,93) [14]. Каждое из названных исследований имеет общие ограничения, которые требуют обсуждения. Важно отметить, что ни одно из них не указывает наличия протеинурии, стадии ХБП или типа диализа. Известно, что в настоящее время протеинурия считается важным аспектом диагностики ХБП, а также является независимым фактором риска развития ВТЭО [15]. Какие же еще факторы провоцируют развитие ВТЭО у пациентов с ХБП?

## Протромботические факторы при ХБП

Доказано, что активация воспаления и прокоагуляции, вызванная ХБП, является причинно-следственной связью между расчетной СКФ (рСКФ) и ВТЭО [16]. ХБП ассоциирована с повышением уровней циркулирующих прокоагулянтов, таких как С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин-6, фактор VIIc, фактор VIIIc, плазмин-антиплазминовый комплекс и D-димер [17]. Количество микрочастиц, представляющих собой остатки плазматической мембраны, образующиеся в процессе повреждения клеток, также увеличивается у пациентов с ХБП [18]. Микрочастицы формируются из многих типов клеток, включая эндотелиальные клетки, лейкоциты и тромбоциты. Считается, что эти частицы способствуют гиперкоагуляции за счет наличия на их мембранах фосфатидилсерина, что потенцирует превращение протромбина в тромбин [19]. Кроме того, микрочастицы могут способствовать коагуляции за счет увеличения присутствия тканевого фактора как за счет прикрепления его к мембране микрочастиц, так и за счет его высвобождения непосредственно в кровотоке [18].

Показано, что при ХБП уровни прокагулянтов и маркеров воспаления увеличиваются в зависимости от тяжести почечной дисфункции. В большом проспективном когортном исследовании 2008 г. изначально не обнаружено связи между рСКФ на основе цистатина С и частотой ВТЭО [20]. Последующее проспективное когортное исследование, проведенное с участием 10 700 пациентов, показало, что более низкая рСКФ, определенная с помощью цистатина С в сыворотке, была связана со значительно повышенным риском ВТЭ [21]. Показано, что уровни цистатина С увеличиваются с возрастом, ассоциированы с сердечно-сосудистыми факторами риска, мужским полом, уровнем С-реактивного белка и повышенным индексом массы тела. Учитывая противоречивые результаты в вышеупомянутых исследованиях, можно предположить, что связь между рСКФ на основании уровня цистатина и возникновением ВТЭО могла быть искажена в более раннем исследовании из-за недостаточной мощности. Только небольшая часть участников (25,8%) имели доступные данные об уровне цистатина С в сыворотке. Кроме того, все исследования проводились до стандартизации анализов рСКФ на основании уровня цистатина.

### Протеинурия и риск ВТЭО

Альбуминурия является новым фактором риска развития ВТЭО у пациентов с ХБП. Микроальбуминурия (суточная альбуминурия 30–300 мг) является хорошо известным фактором риска артериальной эмболии. Предполагается, что микроальбуминурия является маркером эндотелиальной дисфункции. Следовательно, микроальбуминурия также может предрасполагать к ВТЭО. И в исследовании 2009 г. показано, что микроальбуминурия действительно связана с повышенным риском ВТЭО [22]. Данные этой работы продемонстрировали, что альбуминурия является фактором риска развития ВТЭО независимо от функции почек. В продолжение исследования PREVEND I. van Schouwenburg и соавт. исследовали связь между микроальбуминурией и рецидивирующим ВТЭО [23]. Повышенная концентрация альбумина определялась как равная или превышающая 20 мг/л в первой порции утренней мочи. Это проспективное популяционное исследование было завершено в Нидерландах, и в него был включен 351 участник с зарегистрированным первым случаем ВТЭО из общего числа 40 865 участников. Авторы не учитывали в результатах креатинин сыворотки или рСКФ. В целом исследование показывает скорректированный относительный риск (ОР) 1,95 (95% ДИ 0,89–4,30) для рецидива тромбоза в течение 1 года, что иллюстрирует потенциальные неблагоприятные эффекты протеинурии. Важно отметить, что средняя продолжительность антикоагулянтной терапии не отличалась между пациентами с нормальным (<20 мг/л) или повышенным (>20 мг/л) уровнями альбуминурии.

### Лечение ВТЭО у пациентов с ХБП

Ранее общепринятая терапевтическая стратегия лечения ВТЭО у пациентов с ХБП состояла из начальной антикоагулянтной терапии парентеральными формами нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НМГ) с последующим переходом на антагонисты витамина К (АВК) [24]. Однако, как показано в клинических исследованиях и реальной клинической практике, терапия АВК чревата множеством клинических, терапевтических и логистических проблем. Они варьируют от потенциальных взаимодействий между лекарственными средствами и пищей, межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности, привер-

женности и до риска побочных эффектов [25]. Последнее десятилетие дало нам возможность наблюдать некую «революцию» в терапии ВТЭО, которая связана с появлением на рынке прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), включающих ингибиторы фактора Па (тромбина) и фактора Ха. Эти препараты одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения острой тромбоземболии. Убедительные данные рандомизированных контролируемых клинических исследований продемонстрировали не меньшую эффективность этих препаратов по сравнению с АВК с точки зрения как эффективности, так и безопасности в плане снижения риска рецидива у пациентов как с ТГВ, так и с ТЭЛА [26–29].

В 2009 г. S. Schulman и соавт. из группы RE-COVER опубликовали двойное слепое рандомизированное исследование, в котором изучались безопасность и эффективность дабигатрана по сравнению с АВК при лечении ВТЭО [29]. В исследование включены 2564 пациента из 228 центров и 29 стран. Из этих участников 551 человек имел клиренс креатинина (КлКр) 50–80 мл/мин, а 120 – 30–50 мл/мин. Авторы завершили подгрупповой анализ первичного исхода (рецидив ВТЭ и смертность от всех причин), который не показал существенной разницы в исходах у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с получавшими варфарин, в зависимости от уровня почечной функции ( $p=0,92$ ): участники с рСКФ 30–50 мл/мин показали частоту рецидивов 0,0% против 4,9%; в группе с рСКФ 50–80 мл/мин показатели составили 1,8% против 2,2%, а в группе с нормальной функцией почек – 2,7% против 2,0%. Общие результаты также не показали существенной разницы ни в кровотечениях, ни в эффективности между варфарином и дабигатраном.

Второе релевантное исследование, опубликованное группой EINSTEIN, представлено в 2010 г. и посвящено лечению легочной эмболии: пероральный ривароксабан для лечения симптомной легочной тромбоземболии [27]. Всего рандомизированы 4833 человека, из которых у 1230 участников рСКФ была от 50 до <80 мл/мин, а у 398 – от 30 до <50 мл/мин. Общие результаты показали, что ривароксабан не уступает АВК в лечении ТЭЛА как по безопасности, так и по эффективности (2,1% против 1,8% частоты рецидивов и 1,1% против 2,2% значительных кровотечений в пользу ривароксабана). Анализ подгрупп, основанный на функции почек, показал одинаковую частоту рецидивов в обеих группах: 3,3 и 2,6% для рСКФ<50 мл/мин, 1,9 и 2,7% для рСКФ 50–80 мл/мин и 1,9% и 1,4 % для рСКФ>80 мл/мин.

В 2013 г. группа исследователей AMPLIFY опубликовала еще одно исследование, в котором сравнивались ПОАК и АВК [26]. В роли ПОАК в этот раз выступил апиксабан. Пероральный апиксабан для лечения острой ВТЭ исследовали по той же методологии, что и в предыдущих исследованиях, с участием больных с подтвержденным ТГВ и/или ТЭЛА, а также пациентов с заболеванием почек легкой и средней степени тяжести. Общее число подходящих участников составило 5395 человек, из которых 1061 имели легкую почечную дисфункцию, а 327 – умеренную почечную дисфункцию. Рецидивы тромбоземблических событий происходили с одинаковой частотой между группами апиксабана и варфарина, как для всех участников, так и для анализа подгрупп, основанного на функции почек: у участников с умеренной дисфункцией частота рецидивов составляет 7/169 для апиксабана по сравнению с 7/158 для варфарина. В подгруппе с легкой дисфункцией частота составила 14/531 против 12/530 событий; у пациентов с

нормальной функции почек частота рецидивов составила 38/1676 против 42/1719 ( $p=0,8757$ ). Клинически значимые кровотечения возникали реже в группе аписабана, с общей частотой 4,3% против 9,7% (ОР=0,44; 95% ДИ 0,36–0,55;  $p<0,001$ ). Анализ подгрупп по почечной дисфункции показывает аналогичный профиль безопасности: у участников с умеренной дисфункцией частота кровотечений составляет 5/175 при использовании аписабана и 9/163 при использовании варфарина.

Эти результаты исследований привели к включению ПОАК в терапевтические руководства по лечению пациентов с ВТЭО [30]. В настоящее время ПОАК по сравнению с варфарином как у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, так и у пациентов с неонкологическими ВТЭО являются предпочтительной терапевтической стратегией [31]. И если дабигатран может быть использован после 5-дневного курса парентеральных форм гепаринов, то терапия ривароксабаном и аписабаном можно начинать с первого дня заболевания, то есть в острейший период ВТЭО.

В 2021 г. опубликованы результаты крупного метаанализа по изучению ПОАК у пациентов с ХБП [32]. Авторы выбрали 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы для количественного метаанализа. Из 36 326 пациентов, участвовавших в этих исследованиях, только 10 840 (29,8%) подлежали оценке. Пациенты были разделены на 4 категории в зависимости от тяжести почечной недостаточности на основании показателя клиренса сывороточного креатинина. По результатам, полученным в ходе метаанализа, удалось установить следующие положения:

- ПОАК и другие антикоагулянты (АВК и НМГ) были одинаково эффективны в предотвращении рецидивов ВТЭ у пациентов с ХБП;
- ПОАК имели значительно более низкий риск больших и малых кровотечений независимо от уровня почечной недостаточности;
- не было различий в риске больших кровотечений между НМГ и любыми ПОАК;
- не было различий в риске внутричерепного кровотечения между ПОАК и АВК.

ПОАК по сравнению с АВК имели значительно более низкий риск комбинированного большого и небольшого кровотечения (ОР 0,74, 95% ДИ 0,65–0,84), большого кровотечения (ОР 0,51, 95% ДИ 0,38–0,69) и клинически незначимого кровотечения (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,94). Ограничения исследования были следующими: продолжительность наблюдения, исходные характеристики пациентов и другие факторы риска ВТЭО, кроме ХБП, в значительной степени различались среди анализируемых клинических испытаний. Кроме того, в некоторых исследованиях исключались случаи тяжелой почечной недостаточности.

В настоящее время нет общепринятой практики применения тех или иных режимов антикоагулянтной терапии или профилактики ВТЭО для пациентов с тяжелой ХБП. ПОАК выводятся в основном через почки, и их использование у пациентов с ХБП представляет теоретический риск биоаккумуляции и последующего кровотечения [33]. Кроме того, как уже сказано, пациенты с ХБП представляют существенную проблему, связанную с одновременным повышенным риском кровотечения и тромбоза. Тем не менее аписабан имеет особые рекомендации по коррекции дозы при ХБП, что позволяет использовать его в клинической практике. Целью этой работы было оценить частоту боль-

ших кровотечений, инсультов и тромбоэмболических событий у пациентов с ХБП IV и V стадий и находящихся на диализе при терапии аписабаном или варфарином. Это было ретроспективное когортное исследование пациентов с тяжелой ХБП, получавших аписабан или варфарин. Первичной конечной точкой было возникновение большого кровотечения через 3 мес после включения в исследование. Вторичные исходы включали возникновение больших кровотечений, возникновение ишемического инсульта и рецидив ВТЭО в сроки от 3 до 6 и от 6 до 12 мес. Всего в анализ включены 604 пациента. Процент пациентов, получавших аписабан и варфарин, с большими кровотечениями в сроки от 0 до 3, от 3 до 6 и от 6 до 12 мес составил 8,3% по сравнению с 9,9% ( $p=0,48$ ), 1,4% по сравнению с 4% ( $p=0,07$ ) и 1,5% против 8,4% ( $p<0,001$ ) соответственно. Не выявлено различий в частоте ишемического инсульта или рецидива ВТЭ в любой период времени. Таким образом, у пациентов с тяжелой ХБП, принимавших аписабан, частота кровотечений через 3 мес была сходной с теми, кто принимал варфарин. Однако у тех, кто продолжал терапию, частота больших кровотечений была выше при приеме варфарина в период от 6 до 12 мес. Это первое исследование, представившее информацию о дополнительных эффектах ПОАК аписабана в популяции, которая исключена из всех основных испытаний [34].

В 2021 г. опубликованы данные ретроспективного анализа 5 баз данных, в которых оценивался риск рецидива ВТЭ, массивных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений у пациентов, получавших аписабан, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, с ВТЭО, имеющих диагноз ХБП, включая терминальную стадию заболевания. Для анализа отобраны 790 пациентов с ВТЭО и ХБП, из которых 10 669 (35,8%) получали аписабан и 19 121 (64,2%) – варфарин. Среди когорт пациентов группа аписабана имела значительно более низкий риск рецидива ВТЭО (ОР 0,78; 95% ДИ 0,66–0,92), больших кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,65–0,88) и клинически значимых небольших кровотечений (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,93), чем в группе варфарина [35]. Таким образом, показано, что аписабан был связан со значительно более низким риском рецидива ВТЭО и больших кровотечений, чем варфарин, у пациентов с ВТЭО с ХБП. Стадии ХБП не оказывали существенного влияния на эффективность лечения рецидивирующих ВТЭО и кровотечений. Особо важно подчеркнуть, что при ВТЭО у пациентов с тяжелыми формами ХБП возможно использовать полную дозу аписабана, учитывая повышенный прокоагулянтный фон.

### Использование ПОАК у пациентов с терминальной ХБП на территории РФ

На данный момент нет однозначных рекомендаций по применению антикоагулянтов у пациентов на гемодиализе в силу ограниченного количества клинических данных, наличия противоречий в результатах наблюдательных исследований и отсутствия РКИ. Пациенты с терминальной ХБП или находящиеся на гемодиализе имеют высокий риск неблагоприятных событий, поэтому решение о назначении антикоагулянтной терапии носит индивидуальный характер и должно приниматься на основании тщательной оценки польза-риск-терапии. В большинстве руководств обращено внимание, что на данный момент ПОАК оптимально изучены только у пациентов с  $\text{КлКр}>25$  мл/мин. В российских рекомендациях отмечено отсутствие достоверных данных из РКИ по использованию ПОАК у пациентов на гемодиализе. В нашей стране ни один из ПОАК не

рекомендован для применения у пациентов с терминальной ХБП или на диализе [36].

Рассмотренные нами исследования имеют ограничения, и прежде всего это их ретроспективный характер, невозможность оценить соблюдение режима лечения в течение всего периода терапии, небольшие размеры выборки. Несмотря на эти ограничения, исследования дополняют нашу осведомленность о возможности использования ПОАК у пациентов с тяжелой ХБП и ВТЭО.

Предпочтительный пероральный антикоагулянт для лечения ВТЭО у пациентов с тяжелой ХБП остается неизвестным. Данные зарубежных исследований показывают, что апиксабан является приемлемой и, возможно, более безопасной альтернативой АВК у пациентов с прогрессирующей ХБП.

### Заключение

Диагноз ХБП является значимым фактором риска развития ВТЭО. Повышенный риск тромбообразования связан с дисфункцией почек, оцениваемой по КлКр, клиренсу цистатина С и наличию протеинурии. В то время как диагноз ВТЭО сам по себе несет значительный риск неблагоприятных исходов, пациенты с ХБП, у которых развивается ВТЭО, подвергаются еще большему риску смерти и инвалидизации.

Лечение ВТЭО у пациентов с ХБП является сложной задачей. Однако в настоящее время появляются данные, которые показывают сопоставимые или даже большие безопасность и эффективность применения ПОАК у пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести по сравнению с АВК. Тем не менее пациенты с тяжелой ХБП (рСКФ < 30 мл/мин) по-прежнему ограничены исполь-

зованием нефракционированного гепарина и АВК, так как недостаточно данных в поддержку использования ПОАК в этой популяции, хотя появляющиеся данные исследований открывают потенциальные возможности применения ПОАК у этих пациентов в ближайшем будущем.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Пфайзер». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** Pfizer supported this study. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

### Список сокращений

АВК – антагонист витамина К  
ВТЭ – венозная тромбоэмболия  
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения  
ДИ – доверительный интервал  
КлКр – клиренс креатинина  
НМГ – низкомолекулярный гепарин  
ОР – относительный риск  
ПОАК – прямой оральный антикоагулянт

РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТГВ – тромбоз глубоких вен  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХБП – хроническая болезнь почек

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов РФ. 2021; с. 12-7 [Khronicheskaiia bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiia nefrologov RF. 2021; s. 12-7 (in Russian)].
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.37
3. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int.* 2019;95(1):160-72. DOI:10.1016/j.kint.2018.08.036
4. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ.* 2009;11(3):144-233 [Bikbov BT, Tomilina NA. The state of substitution therapy in patients with chronic renal insufficiency in the Russian Federation in 1998–2007 (Analytical report according to the Russian Register of Renal Replacement Therapy). *Nefrologiia i dializ.* 2009;11(3):144-233 (in Russian)].
5. Томила Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ.* 2017;19(4 Прил.):1-95 [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Replacement therapy of terminal chronic renal failure. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. Part one. *Nefrologiia i dializ.* 2017;19(4 Suppl.):1-95 (in Russian)]. DOI:10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-9
6. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):431-7. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30104-3
7. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895. DOI:10.1371/journal.pone.0192895
8. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):408-12. DOI:10.1097/MCP.0b013e32832ee371

9. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. DOI:10.1007/s11239-015-1311-6
10. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease surveillance system – United States. 2014.
11. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74. DOI:10.1038/nrcardio.2015.83
12. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1449-54. DOI:10.1111/jth.12652
13. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1584-90. DOI:10.2215/CJN.00250112
14. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9. DOI:10.1016/0895-4356(92)90133-8
15. Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE, et al. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(3):281-5. DOI:10.1007/s11239-010-0442-z
16. Cheung KL, Zakai NA, Folsom AR, et al. Measures of Kidney Disease and the Risk of Venous Thromboembolism in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):182-90. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.10.039
17. Keller C, Katz R, Cushman M, et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol*. 2008;9:9. DOI:10.1186/1471-2369-9-9
18. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):29-40. DOI:10.1093/ndt/gft209
19. Camaioni C, Gustapane M, Cialdella P, et al. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation. *Intern Emerg Med*. 2013;8(4):291-6. DOI:10.1007/s11739-011-0705-5
20. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):135-40. DOI:10.1681/ASN.2007030308
21. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3296-301. DOI:10.1093/ndt/gfq179
22. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA*. 2009;301(17):1790-7. DOI:10.1001/jama.2009.565
23. Van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Veeger NJ, et al. Elevated albuminuria associated with increased risk of recurrent venous thromboembolism: results of a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(5):667-71. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.09018.x
24. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl.):e691S-736S. DOI:10.1378/chest.11-2300
25. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl.):160S-98S. DOI:10.1378/chest.08-0670
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507
27. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510. DOI:10.1056/NEJMoa1007903
28. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638
29. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598
30. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026
31. Phillippe HM, Wright BM, Bowerman KE, et al. Pharmacist interventions regarding the appropriateness of apixaban, rivaroxaban, dabigatran, and warfarin in a university-affiliated outpatient clinic. *J Pharm Technol*. 2016;32(6):245-52. DOI:10.1177/8755122516672693
32. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;198:103-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.11.036
33. Vilchez JA, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):8-20. DOI:10.1177/2042098613507945
34. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother*. 2018;52(11):1078-84. DOI:10.1177/1060028018781853
35. Cohen AT, Sah J, Dhamane AD, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban versus Warfarin in Venous Thromboembolism Patients with Chronic Kidney Disease. *Thromb Haemost*. 2021. DOI:10.1055/s-0041-1740254
36. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. 2021; с. 78-9 [Fibrillatsiia i trepetanie predserdii. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. 2021; s. 78-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2022



OMNIDOCTOR.RU