

Е.С. Кропачева, О.А. Землянская, А.Б. Добровольский, Е.П. Панченко

Отдел клинических проблем атеротромбоза

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И УРОВЕНЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИНИМАЮЩИХ ВАРФАРИН (5-летнее проспективное наблюдение)

Оценка функции почек обязательна у всех кардиологических больных, а больные с фибрилляцией предсердий представляют собой категорию пациентов высокого тромботического риска, что увеличивает риск снижения функции почек на протяжении наблюдения. Проблема варфарин-ассоциированной нефропатии в настоящее время является актуальной и дискуссионной.

По данным проспективного 5-летнего наблюдения за 172 больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что у 26,7% отмечалась быстрая потеря почечной функции (БПФ) (определяемая как ежегодное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 3$  мл/мин/1,73 см<sup>2</sup>).

По результатам ROC-анализа было определено, что значение максимального МНО  $> 3,97$  ассоциировалось с БПФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%,  $p = 0,003$ ), а значение максимального МНО  $> 6,0$  повышало специфичность анализа до 96%.

Результаты исследования демонстрируют, что для пациентов, имевших значение максимального МНО  $\geq 3,97$ , средняя дельта изменений СКФ имеет отрицательное значение, а наибольшая отрицательная динамика характерна для больных, имевших максимальное МНО  $\geq 6,0$ . Рассчитанное отношение шансов развития БПФ подтверждает высокую прогностическую значимость величины максимального МНО. Максимальное МНО 3,97–5,9 повышало риск развития БПФ в 3,07 раза (95% ДИ 1,5241–6,2017,  $p = 0,0017$ ), так же как и значение МНО  $\geq 6,0$  (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,0073–9,2433,  $p = 0,0485$ ).

По результатам многофакторного дискриминантного анализа, предикторами БПФ на фоне 5-летней терапии варфарином были значение максимального МНО  $\geq 3,97$  ( $F = 10,45$ ,  $p = 0,0014$ ), ИБС ( $F = 8,7$ ,  $p = 0,0036$ ), диабетическая нефропатия ( $F = 5,29$ ,  $p = 0,0226$ ) и количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  ( $F = 5,05$ ,  $p = 0,0258$ ).

**Ключевые слова:** варфарин, нефропатия, быстрая потеря почечной функции.

E.S. Kropacheva, O.A. Zemlyanskaya, A.B. Dobrovolsky, E.P. Panchenko

Department of Clinical Atherothrombosis Problems

A.L.Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Federal State Budget Organization «National Medical Research Centre of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

### CLINICAL FACTORS AND ANTICOAGULATION LEVEL THAT DETERMINE THE SUDDEN LOSS OF KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS LONG-TAKING WARFARIN (A 5-YEAR PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL STUDY)

Assessment of kidney function is mandatory in all cardiac patients, and patients with atrial fibrillation represent a category of patients with high thrombotic risk, which increases the risk of decreased kidney function during follow-up. Controversial issues of warfarin-associated nephropathy are important today.

A prospective 5-year follow-up of 172 patients receiving warfarin therapy showed that 26.7% had the sudden loss of renal function (SLRF) (defined as an annual decline in glomerular filtration rate (GFR)  $\geq 3$  ml/min/1.73 cm<sup>2</sup>).

Based on the results of the ROC analysis, it was determined that the maximum INR  $> 3.97$  was associated with the SLRF (the area under the curve was 0.649, the sensitivity 56.5%, the specificity 74.6%,  $p = 0.003$ ), and the maximum INR  $> 6.0$  increased the specificity of the analysis to 96%.

The study showed that for patients who had a maximum INR value  $\geq 3.97$ , the mean delta of changes in GFR was negative, and the largest negative dynamics was characteristic for patients with a maximum INR  $\geq 6.0$ . The estimated odd ratio of SLRF confirms the high prognostic significance of the maximum INR value. The maximum INR 3.97–5.9 increased the risk of SLRF by 3.07 times (95% CI 1.5241–6.2017,  $p = 0.0017$ ), as well as the INR  $\geq 6.0$  (OR 3.05, 95% CI 1.0073–9.2433,  $p = 0.0485$ ).

The multifactorial discriminant analysis showed that the SLRF predictors against the background of 5-year warfarin therapy included the maximum INR  $\geq 3.97$  ( $F = 10.45$ ,  $p = 0.0014$ ), IHD ( $F = 8.7$ ,  $p = 0.0036$ ), diabetic nephropathy ( $F = 5.29$ ,  $p = 0.0226$ ) and the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 4$  ( $F = 5.05$ ,  $p = 0.0258$ ).

**Keywords:** warfarin, nephropathy, sudden loss of renal function.

## ВВЕДЕНИЕ

Выявленное в последнее десятилетие негативное влияние хронической болезни почек (ХБП) на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обуславливает научный и практический интерес врачей-кардиологов к проблеме функции почек. По данным крупных исследований и регистров, частота ХБП у больных ССЗ достигает 20% [1–6]. При этом наиболее часто поражение почек у больных с ССЗ обусловлено их вторичным изменением на фоне артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) [1–6].

Оценка функции почек обязательна у всех кардиологических больных, однако значимое повышение уровня креатинина крови обнаруживается при повреждении по крайней мере 40–50% нефронов. Все это обуславливает активный интерес к биомаркерам раннего повреждения почки, которые отвечали бы требованиям высокой чувствительности и специфичности, будучи при этом простыми и неинвазивными. Среди новых биомаркеров активно изучаются асимметричный диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, уромодулин, молекула повреждения почки-1, липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой [7–15]. Все они в наибольшей степени изучены как предикторы острого почечного повреждения (ОПП). Однако с практической точки зрения для длительного наблюдения больший интерес представляют предикторы прогрессирующей потери почечной функции. Так, концентрация уромодулина в крови наибольшая у больных, имеющих нормальную функцию почек, она снижается пропорционально прогрессированию стадий ХБП, что позволяет говорить о данном показателе как о маркере количества неповрежденных нефронов. Корреляция уровня уромодулина с величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в отличие от гиперболической корреляции таких параметров,

как креатинин крови и цистатин С, носит линейный характер, что повышает его роль как предиктора прогрессирования ХБП [12, 13]. Перспективным в отношении оценки прогрессирования ХБП также кажется липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой. Повышение его уровня в результате ишемии-реперфузии канальцев позволяет говорить о нем как о высокоспецифичном маркере ОПП в результате острых соматических катастроф, так и о маркере развития контраст-индуцированной нефропатии [14, 15]. Этот биомаркер легко секретируется с мочой, при этом его появление в моче ассоциировано с повреждением именно проксимальных канальцев. Ряд исследований говорят о возможности использования мочевого липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, как маркера ухудшения функции почек по сравнению со стабильной ХБП [14, 15].

Успехи медицины способствуют увеличению продолжительности жизни больных, а с возрастом функция почек снижается, при этом небольшие колебания СКФ встречаются достаточно часто и не всегда свидетельствуют о прогрессировании заболевания. Ряд препаратов может негативно влиять на функцию почек. Больные с фибрилляцией предсердий (ФП) с целью профилактики инсульта получают терапию антикоагулянтами. Есть данные о том, что сама по себе ФП связана со снижением почечной функции, что, вероятнее всего, обусловлено повреждением почечной паренхимы в результате микроэмболизации [16, 17]. Варфарин продолжает оставаться наиболее широко назначаемым антикоагулянтным препаратом. В последнее время внимание исследователей привлекает проблема влияния варфарина на почечную функцию, что инспирировано в первую очередь результатами субанализа исследования RE-LY [18], продемонстрировавшими более быстрое снижение СКФ

на фоне терапии варфарином по сравнению с таковым при применении дабигатрана. Среди основных причин развития варфарин-ассоциированной нефропатии чаще всего фигурируют две: геморрагическое повреждение канальцев с последующим развитием их некроза и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцинозу почечных артерий [19–21]. Однако данных о клинических факторах, связанных с ухудшением почечной функции у больных, получающих длительно варфарин, в настоящее время недостаточно.

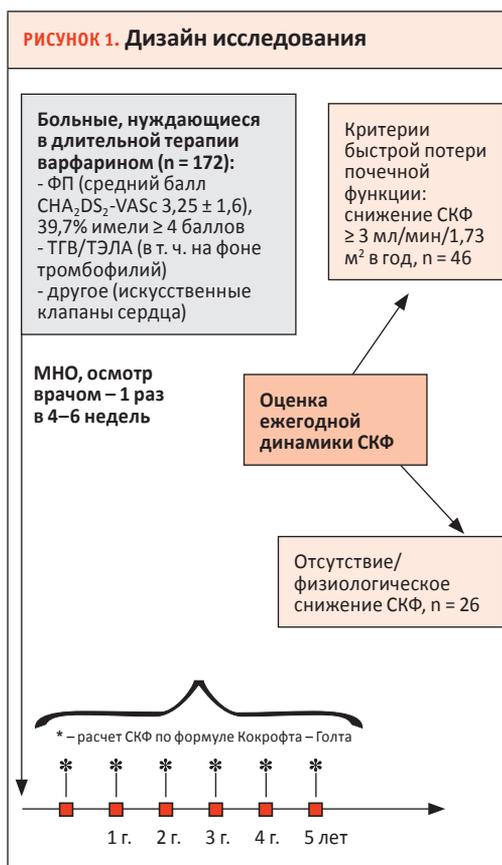
Целью данного проспективного исследования было на основании динамики СКФ у больных, получавших варфарин на протяжении 5 лет, провести поиск клинических факторов и показателей антикоагуляции, ассоциированных с быстрой потерей почечной функции.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

В отделе клинических проблем атеротромбоза на протяжении 15 лет осуществляются проспективное наблюдение и патронаж больных, получающих терапию варфарином с целью профилактики ишемического инсульта при ФП, лечения венозного тромбоза и профилактики тромбоза искусственных клапанов сердца.

В соответствии с поставленными целями настоящее исследование включило в себя фрагмент проспективного 5-летнего наблюдения. Всем пациентам варфарин назначался в соответствии с существующим алгоритмом подбора индивидуальной дозы с достижением целевых значений МНО. На протяжении периода наблюдения значения МНО после подбора дозы контролировались 1 раз в 4–6 нед. Всем пациентам подбирались гипотензивная, антиаритмическая, антиангинальная терапия, которую пациенты продолжали получать в дальнейшем, при необходимости терапию корректировали во время ежемесячных визитов.

**РИСУНОК 1. Дизайн исследования**



При наличии гиперлипидемии и СД применялись липидоснижающие и сахароснижающие препараты.

Доза для большинства больных составила 5 мг/сут. Для больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> допускалась стартовая доза 2,5–3,75 мг/сут.

СКФ определялась исходно, а также на протяжении всего исследования с кратностью 1 раз в год. Динамика СКФ определялась как разница между полученными значениями по отношению к исходной величине. Быстрая потеря почечной функции (БППФ) определялась в соответствии с рекомендациями диабетической ассоциации как ежегодное снижение

СКФ  $\geq 3$  мл/мин/1,73 см<sup>2</sup> [3]. Дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение протромбинового времени, % по Квику и расчет МНО проводились в лаборатории клинических проблем атеротромбоза непосредственно после получения образца крови. Для измерения уровня МНО был использован тромбопластин STA NeoplastinPlus (Diagnostica Stago, Франция) с международным индексом чувствительности 1,25.

Расчет СКФ проводился расчетным методом по формуле Кокрофта – Голта для креатинина. Стадии ХБП определяли в соответствии с российскими рекомендациями по ХБП и KDIGO [1, 2].

### СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистический анализ данных проводился с использованием статистических программ STATISTICA 10. Для оценки достоверности межгрупповых различий были использованы непараметрический критерий Манна – Уитни, а также точный критерий Фишера и критерий Х-квадрат. Для определения прогностической значимости показателей использовались процедура пошагового дискриминантного анализа и расчет отношения шансов. Для расчета оптимального значения величины максимального МНО как предиктора развития быстрой потери почечной функции был проведен ROC-анализ.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 172 пациента (109 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 37 до 82 лет (средний возраст составил  $61,8 \pm 9,5$  года). Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*. Когорта пациентов, наблюдаемых в отделе атеротромбоза, подробно описывалась нами ранее [22, 23].

В подавляющем большинстве это пациенты с ФП высокого риска инсульта. Средняя сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила  $3,25 \pm 1,6$ . При этом 39,7% больных относились к категории высокого риска, имея 4 и более баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Среди факторов риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто встречались АГ (66,3%) и ИБС (30,2%). Каждый четвертый пациент страдал СД. Признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) встречались более чем у четверти пациентов. Высокая частота ИБС обусловила прием варфарина в сочетании с одним или двумя антиагрегантами у 25% пациентов.

Величина СКФ определялась по формуле Кокрофта – Голта и в среднем составила  $90,4 \pm 29,4$  мл/мин. Величина СКФ  $< 90$  была выявлена у 62,5% больных, а СКФ  $< 60$  мл/мин регистрировалась у 11,6% пациентов. Более трети больных (34,3%), включенных в исследование, имели поражение почек, в структуре которого лидировали гипертоническая и диабетическая нефропатии, а также их сочетание у одного и того же больного. Паренхиматозные заболевания почек встречались крайне редко (3,5%).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании 5-летнего наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, в соответствии с выбранным критерием оценки БППФ отмечалась у 46 пациентов, что составило 26,7% от всех наблюдаемых больных.

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 46 пациентов, имевших диагностические критерии БППФ, вторую составили 126 больных, динамика СКФ у которых соответствовала физиологическому снижению СКФ или не снижалась на протяжении терапии (*табл. 2*).

При оценке клинических характеристик по результатам однофакторного анализа было

**ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Всего, n = 172
Возраст, лет (M ± SD)	61,8 ± 9,5
Мужчины/женщины, n (%)	109/63 (63,4%/36,6%)
Показания к терапии варфарином:	
• Фибрилляция предсердий (ФП), n (%)	155 (90,1%)
• ТГВ/ТЭЛА, n (%)	5 (2,9%)
• Другое (в большинстве случаев искусственные клапаны сердца), n (%)	12 (7,0%)
Средний балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc для больных с ФП (M ± SD)	3,25 ± 1,6
Больные с ФП с суммой баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 4, n (%)	62 (39,7%)
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе, n (%)	36 (20,9%)
Артериальная гипертензия, n (%)	114 (66,3%)
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время), n (%)	55 (31,9%)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	47 (27,3%)
Сахарный диабет, n (%)	49 (28,5%)
Пациенты, имеющие поражение почек любого происхождения, всего, в т. ч., n (%):	
• Диабетическая нефропатия, n (%)	27 (15,7%)
• Паренхиматозные заболевания почек, n (%)	6 (3,5%)
• Тромбоэмболии в почечные артерии, чревной ствол, n (%)	4 (2,3%)
Средняя СКФ по формуле Кокрофта – Голта, M ± SD (минимум – максимум)	90,4 ± 29,4 (21,2–210,0)
СКФ по формуле Кокрофта – Голта < 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	103(59,9%)
СКФ по формуле Кокрофта – Голта, < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	20 (11,6%)
Монотерапия варфарином, n (%)	129 (75,0%)
Сочетание варфарина с одним или двумя ангиагрегантами (аспирин и/или клопидогрел), n (%)	43 (25,0%)
Среднее TTR (M ± SD)	74,2 ± 11,9
Больные, имевшие TTR ≥ 70%, n (%)	108 (62,8%)
Больные, имевшие TTR 60–70%, n (%)	58 (33,7%)
Больные, имевшие TTR < 60%, n (%)	5 (2,9%)
Больные, имевшие TTR < 50%, n (%)	1 (0,6%)

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, TTR – time in therapeutic range (время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона), СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

выявлено, что развитие БППФ не определялось исходным значением СКФ как при оценке среднего значения СКФ в группах, так и при отдельной оценке пациентов, имевших исходное значение СКФ < 90 мл/мин и < 60 мл/мин соответственно.

Развитие БППФ не было связано с возрастом, однако малое число пациентов старше 75 лет не позволяет достоверно судить о значимости развития почечного повреждения у пациентов старшей возрастной группы.

**ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика больных, имевших и не имевших быстрое снижение почечной функции на протяжении 5 лет терапии варфарином**

ПОКАЗАТЕЛЬ	БЫСТРАЯ ПОТЕРЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 46	НЕТ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 126	P
Возраст, лет (M ± SD)	62,2 ± 17,7	61,6 ± 9,2	0,3910
Возраст старше 75 лет, n (%)	5 (10,9%)	7 (5,6%)	0,3077
Мужчины/женщины, n (%)	35/9 (76,1%/23,9%)	69/54 (54,8%/45,2%)	0,0135
Средний балл по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc для больных ФП (M ± SD), n (%)	3,2 ± 1,77	3,1 ± 2,0	0,7115
Больные ФП с суммой баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 4, n (%)	19 (50,0%)	43 (36,7%)	0,1827
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (54,3%)	89 (70,6%)	0,0679
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	16 (34,8%)	31 (24,6%)	0,2456
ФВ ЛЖ < 40%, n (%)	6 (13,0%)	10 (7,9%)	0,3736
ИБС (острый коронарный синдром в анамнезе или стабильная стенокардия в настоящее время)	22 (41,3%)	33 (26,2%)	0,0280
Острый коронарный синдром в анамнезе, n (%)	15 (32,6%)	19 (15,1%)	0,0164
Атеросклеротическое поражение 2-х и более сосудистых бассейнов, n (%)	15 (32,6%)	22 (17,5%)	0,0379
Сахарный диабет, n (%)	13 (28,3%)	37 (29,4%)	1,0000
Пациенты, имеющие поражение почек любого происхождения, всего, в т. ч., n (%):	19 (41,3%)	40 (31,7%)	0,2778
Диабетическая нефропатия, n (%)	12 (23,9%)	15 (11,9%)	0,0326
Исходная СКФ по формуле Кокрофта – Голта (M ± SD)	95,6 ± 28,7	88,6 ± 29,4	0,8291
Исходная СКФ по формуле Кокрофта – Голта < 90 мл/мин, n (%)	25 (54,3%)	78 (61,9%)	0,3848
Исходная СКФ по формуле Кокрофта – Голта < 60 мл/мин, n (%)	4 (8,7%)	16 (12,7%)	0,5963
Прогрессирование ХСН за время наблюдения, n (%)	7 (15,2%)	11 (8,7%)	0,0160
Сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами, n (%)	18 (39,1%)	25 (19,8%)	0,0160
Использование НПВС, n (%)	6 (13,0%)	10 (7,9%)	0,3736
Диуретики, n (%)	12 (26,1%)	25 (19,8%)	0,4050
Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	23 (50,0%)	71 (56,3%)	0,4922
Терапия статинами, n (%)	12 (26,1%)	30 (23,8%)	0,8271
Злоупотребление алкоголем, n (%)	13 (28,3%)	24 (19,0%)	0,2118

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Развитие БППФ ассоциировалось с мужским полом – среди пациентов с БППФ мужчин было три четверти, что достоверно выше, чем в группе с отсутствием драматического снижения СКФ.

Больные с БППФ чаще имели ИБС, ОКС в анамнезе, а также атеросклеротическое поражение 2-х и более сосудистых бассейнов. Развитие БППФ не было связано с исходной ХСН, в т.ч. и при отдельной оценке у больных с ФВ ЛЖ < 40%. Однако прогрессирование ХСН за время наблюдения достоверно ассоциировалось с БППФ.

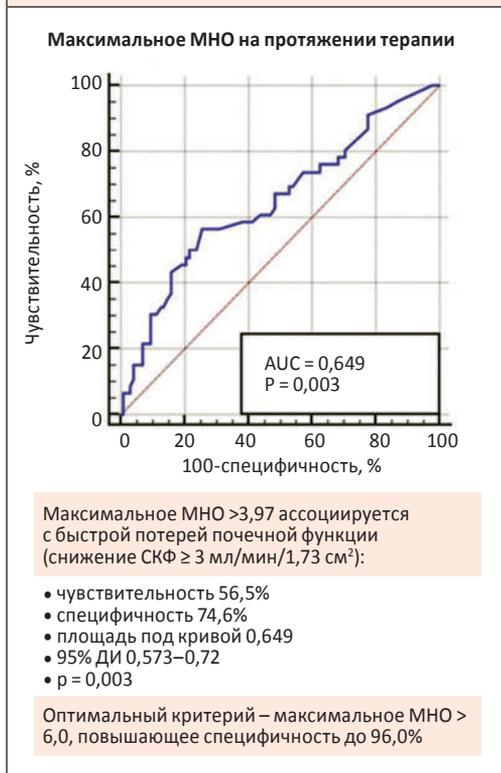
Число пациентов, имеющих диагноз СД, в обеих группах было сопоставимо, однако диабетическая нефропатия достоверно чаще встречалась у больных, имевших БППФ.

При оценке влияния сопутствующей терапии было выявлено, что факторами, связанными с развитием БППФ, оказалось сочетание варфарина с одним или двумя антиагрегантами. Достоверного влияния приема НПВС и диуретиков на почечную функцию среди участников нашего исследования выявлено не было. Процент получающих липидснижающую терапию статинами, а также терапию ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II в обеих группах был сопоставим.

Для оценки прогностической значимости уровня максимального МНО в развитии БППФ был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на *рисунке 2*.

По результатам ROC-анализа было определено, что значение максимального МНО > 3,97 ассоциировалось с БППФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%,  $p=0,003$ ), а значение максимального МНО > 6,0 повышало специфичность анализа до 96%. В соответствии с полученными данными был проведен детальный анализ показателей, отражающих антикоагулянтный эффект терапии варфарином на протяжении

**РИСУНОК 2. Прогностическая значимость уровня максимального МНО в развитии быстрой потери почечной функции**



5-летней терапии у больных, отнесенных к категории БППФ, и пациентов, СКФ у которых не снижалась или динамика СКФ соответствовала физиологическому снижению (*табл. 3*).

На основании однофакторного анализа было выявлено, что среднее значение ТТР в сравниваемых группах было сопоставимо, как и процент больных, находившихся в целевом диапазоне МНО в течение 5 лет терапии. Для больных с БППФ достоверно чаще отмечались показатели чрезмерной гипокоагуляции. Так, значение максимального МНО на протяжении терапии  $\geq 3,97$  отмечалось достоверно чаще в группе больных, имевших БППФ, также

**ТАБЛИЦА 3. Показатели антикоагуляции на протяжении 5-летней терапии варфарином**

ПОКАЗАТЕЛЬ	БЫСТРАЯ ПОТЕРЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 46	НЕТ БЫСТРОЙ ПОТЕРИ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ, N = 126	P
Среднее TTR, M ± SD	73,1 ± 14,7	74,6 ± 12,6	0,8796
Больные, имевшие TTR ≥ 70%, n (%)	28 (60,9%)	80 (63,4%)	0,8587
Больные, имевшие TTR 60–70%, n (%)	18 (39,1%)	40 (31,7%)	0,3889
Больные, имевшие TTR < 60%, n (%)	0	6 (4,9%)	0,2997*
Максимальное МНО на протяжении лечения, M ± SD (минимум – максимум)	4,2 ± 1,47 (2,5–8,5)	3,6 ± 1,16 (2,4–8,8)	0,3601
МНО ≥ 4,0, n (%)	20 (43,5%)	31 (24,6%)	0,0231
МНО ≥ 4,0 2 раза подряд, n (%)	6 (13,0%)	8 (6,3%)	0,2052
МНО ≥ 4,0 по крайней мере 2 раза в год, n (%)	11 (23,9%)	15 (11,9%)	0,0585
Макс. МНО ≥ 3,97 n (%)	24 (52,2%)	33 (26,2%)	0,0019
Макс. МНО ≥ 6,0 n (%)	7 (15,2%)	7 (5,6%)	0,0567

Примечание: \* – поправка Йетса, TTR – time in therapeutical range, время нахождения значений МНО в пределах терапевтического диапазона.

чаще отмечались эпизоды развития чрезмерной гипокоагуляции (МНО ≥ 4,0) – по крайней мере дважды в год (табл. 3).

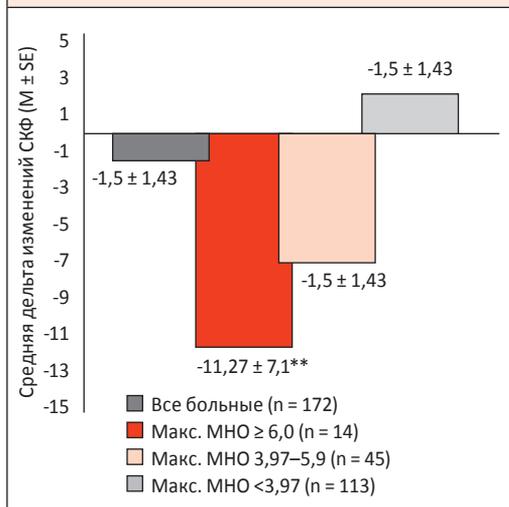
В соответствии с выявленными данными ROC-анализа отрезными точками была проанализирована динамика СКФ на протяжении 5 лет терапии варфарином в зависимости от величины значения максимального МНО. Средняя дельта изменений СКФ на протяжении 5 лет терапии варфарином при анализе всей когорты больных составила  $-1,5 \pm 1,43$  мл/мин. Было выявлено, что у больных, имевших максимальное МНО ≥ 6,0 (n = 14), отмечалась наибольшая отрицательная динамика СКФ:  $-11,27 \pm 7,1$  мл/мин. Для пациентов, имевших значение максимального МНО 3,97–5,9, также средняя дельта изменений СКФ имела отрицательное значение  $-7,47 \pm 2,5$  мл/мин. У пациентов, значение: максимального МНО у которых не превышало 3,97, в среднем

отмечалась положительная динамика СКФ:  $2,42 \pm 1,63$  мл/мин (рис. 3).

На основании расчета отношения шансов было определено, что значение МНО 3,97–5,9 повышало риск развития БППФ в 3,07 раза (ОШ 3,07, 95% ДИ 1,5241–6,2017, p=0,0017), так же как и значение МНО ≥ 6,0 (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,0073–9,2433, p=0,0485) (рис. 3).

С целью поиска предикторов БППФ (снижение СКФ ≥ 3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) на фоне 5-летней терапии варфарином был проведен пошаговый дискриминантный анализ, в который были включены следующие параметры, значение p для которых было <0,2: средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для больных ФП ≥ 4, диабетическая нефропатия, ИБС, острый коронарный синдром в анамнезе, атеросклеротическое поражение 2-х и более сосудистых бассейнов, сочетание варфарина с одним/двумя антиагрегантами, прогрессирование ХСН

**РИСУНОК 3. Средняя дельта изменений СКФ (мл/мин) на протяжении 5 лет терапии варфарином в зависимости от значения максимального МНО. Результаты представлены в виде  $M \pm SE$**



\* ОШ 3,07 (95% ДИ 1,5241–6,2017),  $p = 0,0017$

\*\* ОШ 3,05 (95% ДИ 1,0073–9,2433),  $p = 0,0485$

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

за время наблюдения, МНО  $\geq 4,0$  по крайней мере 2 раза в год, максимальное МНО  $\geq 3,97$  и максимальное МНО  $\geq 6,0$ . По результатам дискриминантного анализа предикторами БППФ ( $\geq 3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) на фоне 5-летней терапии варфарином были значение максимального МНО  $\geq 3,97$  ( $F = 10,45$ ,  $p = 0,0014$ ), ИБС ( $F = 8,7$ ,  $p = 0,0036$ ), диабетическая нефропатия ( $F = 5,29$ ,  $p = 0,0226$ ) и количество баллов по шкале  $CHA_2DS_2-VASc \geq 4$  ( $F = 5,05$ ,  $p = 0,0258$ ). Результаты представлены в *таблице 4*.

### ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП – независимый фактор риска развития ССЗ [1–6]. Функция почек определяется суммой классических факторов риска тромботических осложнений и напрямую связана

**ТАБЛИЦА 4. Предикторы быстрой потери почечной функции (снижение СКФ  $\geq 3$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) на фоне 5-летней терапии варфарином по результатам многофакторного дискриминантного анализа**

ПРИЗНАК	F-REMOVE	P-LEVEL
Максимальное МНО на протяжении терапии $\geq 3,97$	10,45	0,0014
ИБС	8,7	0,0036
Диабетическая нефропатия	5,29	0,0226
Количество баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 4$	5,05	0,0258

с пожилым возрастом, женским полом, наличием СД и АГ [24, 25]. Введение оценки СКФ повышает предсказательную значимость шкалы  $CHA_2DS_2-VASc$  в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений, опережая по значимости такие показатели, как возраст, СД, ХСН, сосудистые заболевания, и уступая только анамнезу инсульта и системных эмболий [26].

У пациентов с ХБП необходимо оценивать уровень СКФ не реже одного раза в год, при этом снижение, равное 1 мл/мин в год, считается физиологическим [1, 6]. Нами была оценена динамика СКФ на протяжении 5 лет у 172 пациентов, получавших терапию варфарином, в подавляющем большинстве случаев – в связи с наличием факторов риска инсульта, обусловленных ФП. Оценивая почечную функцию в динамике, важно различать понятия «острое почечное повреждение» (термин и его диагностические критерии, принятые вместо понятия «острая почечная недостаточность» в 2004 г.) и «быстрая потеря почечной функции» [1]. Среди наших пациентов развитие ОПП мы наблюдали в единственном случае, который был описан нами ранее [27]. От ОПП необходимо отличать БППФ,

под которой следует понимать стабильное снижение СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год [2]. Нами в качестве величины, определяющей БППФ, использовалось снижение СКФ  $\geq 3$  мл/мин в год, принятое диабетической ассоциацией [9] и показавшее свою значимость при прогностическом наблюдении [3].

Функция почек у кардиологических пациентов в первую очередь обусловлена факторами риска ССЗ: АГ, ИБС, СД и ХСН. Так, по данным проспективных наблюдений за пациентами с ХСН, значимое ухудшение функции почек отмечалось у каждого четвертого больного [28, 29]. Проведенный метаанализ [30], включивший более 1 млн пациентов из 57 исследований, показал, что факторами риска ухудшения почечной функции являются исходная ХБП, АГ и СД, возраст и использование диуретиков.

Тесная связь ФП с основными факторами риска ССЗ объясняет повышенный риск прогрессирования ХБП у данной категории больных [16, 17]. В нашем исследовании около 40% больных с ФП имели по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$   $\geq 4$  баллов, что характеризует их как пациентов высокого риска инсульта. Действительно, российские пациенты с ФП характеризуются большей тяжестью по сравнению с таковыми в других странах [31]. Так, и у пациентов, включенных в наше исследование, при среднем возрасте 61,8 года, у каждого четвертого имелись СД и ХСН, у каждого третьего – ИБС. Именно тяжесть больных с ФП, выраженная в количестве баллов  $\geq 4$ , показала себя независимым предиктором БППФ.

По данным 5-летнего наблюдения, у 26,7% пациентов, получающих варфарин, была отмечена БППФ. В отличие от ряда крупных исследований [28–30], включающих в том числе пациентов с серьезной почечной недостаточностью, мы не нашли связи развития БППФ с исходной величиной СКФ, хотя

больных с величиной СКФ  $< 60$  мл/мин было всего 11,6%. Ранее на основании квартильного анализа нами было показано, что СКФ  $< 70,8$  мл/мин также не была связана с дальнейшим ухудшением функции почек на протяжении терапии варфарином [27]. Наиболее вероятным объяснением является возможность коррекции таких факторов, как АГ, СД и компенсация явлений ХСН при регулярных врачебных осмотрах в рамках созданной патронажной системы.

Гендерные различия в развитии прогрессирования ХБП являются предметом дискуссии [32–35]. Среди пациентов нашего исследования БППФ по результатам однофакторного анализа ассоциировалась с мужским полом. Негативное влияние мужского пола на ХБП показано в ряде крупных исследований и регистров [34, 35]. Возможным объяснением может быть более высокая частота мультифокального атеросклероза и ИБС у мужчин по сравнению с женщинами.

В нашем исследовании число пациентов старше 75 лет было невелико, и по результатам однофакторного анализа не было выявлено отрицательного влияния возраста на прогрессирование почечной функции. Малое число наблюдений пожилых больных, несомненно, является ограничением нашей работы, однако в крупном исследовании GISSI-HF было показано, что пациенты с ХСН, имевшие значимое ухудшение функции почек на протяжении 36 мес. терапии, были достоверно моложе больных, снижение СКФ у которых не было так драматично. Возможным объяснением этого является тот факт, что среди пациентов пожилого возраста больше больных с тяжелой почечной недостаточностью, но в целом для старшей возрастной группы характерны более медленные темпы ухудшения почечной функции [33, 35].

По результатам проспективного 5-летнего наблюдения за больными, получающими

варфарин, клиническими предикторами БППФ показали себя ИБС и диабетическая нефропатия.

Исследований, посвященных отдельно оценке динамики функции почек у больных с ИБС, немного, однако их результаты согласуются с нашими данными. Так, в исследованиях [36, 37] была показана связь периферического атеросклероза с развитием ХБП, а по результатам работы [38] предиктором снижения СКФ оказалась ИБС, наличие которой повышало риск развития тяжелой ХБП более чем в 2 раза.

АГ и СД являются общепризнанными основными факторами риска развития и прогрессирования ХБП [3–5, 34, 35, 39–44]. При этом достижение целевого снижения АД положительно сказывается на динамике почечной функции на протяжении времени. Именно с обязательным достижением стабильных целевых цифр АД перед назначением варфарина мы связываем отсутствие влияния анамнеза АГ на БППФ у участников нашего исследования. Среди них процент больных, имевших и не имевших диагноз СД (вне зависимости от типа терапии), был сопоставим в группах с физиологической и быстрой потерей почечной функции. Надо отметить, что, несмотря на прямую зависимость развития и прогрессирования ХБП от степени компенсации СД, четкая связь выявляется при уровне гликированного гемоглобина  $>7\%$  [40–42]. Среди участников нашего исследования с установленным диагнозом СД были больные, у которых гликемия была компенсирована на протяжении всего периода наблюдения, в т.ч. и на фоне соблюдения диеты, без гипогликемической терапии.

Негативное влияние протеинурии на ухудшение функции почек подтверждено результатами многочисленных исследований и в настоящее время не подвергается сомнению

[40, 42–45]. Так, по данным [46], для пациентов с СД, имеющих протеинурию, средняя динамика СКФ за 4 года наблюдения составила  $-8,42$  мл/мин, что было вдвое больше по сравнению с пациентами без протеинурии. В нашем исследовании именно диабетическая нефропатия показала себя предиктором БППФ по результатам многофакторного анализа.

Среди причин развития варфарин-ассоциированной нефропатии чаще всего фигурируют две: геморрагическое повреждение канальцев с последующим развитием их некроза и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцинозу почечных артерий [19–21].

Основой безопасности терапии варфарином является нахождение значений МНО внутри целевого диапазона. Выполненные еще на рубеже веков работы [47–53] продемонстрировали драматичное увеличение риска геморрагических осложнений при повышении МНО, а исследование SPIRIT [51] показало, что риск внутричерепного кровоизлияния возрастает в 1,37 раза при увеличении МНО на каждые 0,5 единицы выше терапевтического диапазона. Оценка исследований и регистров последних лет также продемонстрировала связь развития крупных кровотечений с отсутствием нахождения значений МНО внутри терапевтического диапазона [54, 55]. Результаты проведенного нами ROC-анализа подтверждают значение чрезмерной гипокоагуляции в развитии БППФ. Значение максимального МНО  $\geq 3,97$  ассоциировалось с БППФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%,  $p = 0,003$ ), а значение максимального МНО  $\geq 6,0$  повышало специфичность теста до 96%. При этом значение максимального МНО  $\geq 3,97$  подтвердило свою высокую прогностическую значимость в отношении развития БППФ и по результатам дискриминантного анализа.

Одним из механизмов варфарин-ассоциированной нефропатии считается геморрагическое повреждение канальцев с их последующим острым некрозом, что было подтверждено наблюдением развития терминальной почечной недостаточности на фоне чрезмерной гипокоагуляции у 9 больных с исходной ХБП на фоне тяжелого СД [19, 20]. Насколько правомочно экстраполировать на всех пациентов, принимающих варфарин, единичные случаи развития варфарин-ассоциированной необратимой нефропатии у больных с серьезной ХБП на фоне тяжелого СД, является предметом дискуссии. В связи с этим интересными представляются данные [56] о том, что по результатам биопсии более 500 пациентов с клиническими признаками ОПП острый некроз канальцев выявлялся в 43% случаев при СД и только у 17% больных, генез ХБП у которых не был связан с СД.

Важно, что при всей дискутабельности степени клинического значения варфарин-ассоциированной нефропатии все исследования подтверждают значимость достижения и удержания МНО в пределах целевого диапазона без развития чрезмерной гипокоагуляции. Выполненный в нашей работе детальный анализ зависимости динамики СКФ от величины максимального МНО подтверждает этот факт. У пациентов со значением максимального МНО  $\geq 3,97$  средняя дельта изменений СКФ имеет отрицательное значение, а наибольшая отрицательная динамика характерна для больных с максимальным МНО  $\geq 6,0$ . Рассчитанное отношение шансов развития БППФ подтверждает высокую прогностическую значимость величины максимального МНО.

## ВЫВОДЫ

На основании 5-летнего проспективного наблюдения за больными, получающими терапию варфарином, выявлено, что БППФ (определяемая как ежегодное снижение СКФ  $\geq 3$  мл/мин/1,73 см<sup>2</sup>) регистрировалась у 26,7% больных.

По результатам ROC-анализа было определено, что значение максимального МНО  $>3,97$  ассоциировалось с БППФ (площадь под кривой – 0,649, чувствительность – 56,5%, специфичность – 74,6%,  $p=0,003$ ).

Результаты исследования демонстрируют, что для пациентов, имевших значение максимального МНО  $\geq 3,97$ , средняя дельта изменений СКФ имеет отрицательное значение ( $-7,47 \pm 2,5$  мл/мин), а наибольшая отрицательная динамика характерна для больных, имевших максимальное МНО  $\geq 6,0$  ( $-11,27 \pm 7,1$  мл/мин). У пациентов, у которых значение максимального МНО не превышало 3,97 в среднем отмечалась положительная динамика СКФ на протяжении 5 лет терапии варфарином –  $2,42 \pm 1,63$  мл/мин.

Максимальное МНО 3,97–5,9 повышало риск развития БППФ (ОШ 3,07, 95% ДИ 1,5241–6,2017,  $p=0,0017$ ), так же как и значение МНО  $\geq 6,0$  (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,0073–9,2433,  $p=0,0485$ ).

По результатам дискриминантного анализа предикторами БППФ на фоне 5-летней терапии варфарином были значение максимального МНО  $\geq 3,97$  ( $F=10,45$ ,  $p=0,0014$ ), ИБС ( $F=8,7$ ,  $p=0,0036$ ), диабетическая нефропатия ( $F=5,29$ ,  $p=0,0226$ ) и количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  ( $F=5,05$ ,  $p=0,0258$ ).

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2, 2011, 10 (6)./National guidelines for cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. Annex 2, 2011, 10 (6).
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: 1102–1127.
3. 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.
4. 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.
5. 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 representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635–7011.
6. 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.
7. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*, 2018 Jan 6. doi: 10.1007/s11255-017-1781-x.
8. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B et al. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci*, 2017 Aug 4, 18 (8). pii: E1702. doi: 10.3390/ijms18081702.
9. 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.
10. O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Larson MG et al. 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.
11. 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.
12. Steubl D, Block M, Herbst V et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine (Baltimore)*, 2016 Mar, 95 (10): e3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011.
13. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant*, 2010 Jun, 25 (6): 1896–1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748.
14. Lobato GR, Lobato MR, Thomé FS, Veronese FV. Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression and adverse outcomes. *Braz J Med Biol Res*, 2017 Mar 30, 50 (5): e6106.
15. Obermüller N, Geiger H, Weipert C, Urbschat A. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury. *Int Urol Nephrol*, 2014 Jan, 46 (1): 1–7. doi: 10.1007/s11255-013-0448-5.
16. 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.
17. Fanola CL, Mooney D, Cowan AJ et al. Incidence of severe renal dysfunction among individuals taking warfarin and implications for non-vitamin K oral anti-coagulants. *Am Heart J*, 2017, 184: 150–155.
18. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly Stuart J et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*, 2015, 65: 2481–2493.
19. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin B H 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.
20. Brodsky SV, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy: Is an AKI Elephant Hiding in Plain View? *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (21): 2284–2286.
21. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev*, 2012 Jul, 26 (4): 155–166.
22. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения

- и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*, 2017, 2: 115–130./Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The effectiveness of long-term warfarin therapy: impact on the frequency of ischemic disorders of cerebral circulation and the clinical predictors of their development (the results of a prospective 10-year observation). *Aterotromboz*, 2017, 2: 115–130.
23. Кропачева Е.С., Землянская О.А., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Эффективность длительной терапии варфарином: влияние на частоту ишемических нарушений мозгового кровообращения и клинические предикторы их развития (результаты проспективного 10-летнего наблюдения). *Атеротромбоз*, 2017, 1: 145–162./Kropacheva ES, Zemlyanskaya OA, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. The effectiveness of long-term warfarin therapy: impact on the frequency of ischemic disorders of cerebral circulation and the clinical predictors of their development (the results of a prospective 10-year observation). *Aterotromboz*, 2017, 2: 115–130.
24. 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.
25. 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.
26. 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 Apr, 8 (2): 226–231.
27. Землянская О.А., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Функция почек у больных, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). *Тер Архив*, 2017, 89 (9): 78–86./Zemlyanskaya OA, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, Panchenko EP. Kidney function in patients long-taking warfarin (5-year prospective observation). *Ter Arkhiv*, 2017, 89 (9): 78–86.
28. Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, 2007 Oct, 13 (8): 599–608.
29. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2000 Mar 1, 35 (3): 681–689.
30. Damman K, Valente MA, Voors AA et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 2014 Feb, 35 (7): 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/eh386. Epub 2013 Oct 27.
31. 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.
32. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*, 2003 Nov, 14 (11): 2934–2941.
33. Eriksenand BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*, 2006 Jan, 69 (2): 375–382.
34. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of non diabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2000 Feb, 11 (2): 319–329.
35. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis*, 2003 Jan, 41 (1): 1–12.
36. Luo Y, Li X, Li J et al. Peripheral arterial disease, chronic kidney disease, and mortality: the Chinese Ankle Brachial Index Cohort Study. *Vasc Med*, 2010 Apr, 15 (2): 107–112. doi: 10.1177/1358863X09357230. Epub 2010 Feb 4.
37. Paraskevas KI, Giannoukas AD, Mikhailidis DP. Renal function impairment in peripheral arterial disease: an important parameter that should not be neglected. *Ann Vasc Surg*, 2009 Sep-Oct, 23 (5): 690–699. doi: 0.1016/j.avsg.2009.06.002.
38. 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 Feb, 184: 150–155. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.017. Epub 2016 Nov 4.
39. Beddhu S, Rocco MV, Toto R et al., SPRINT Research Group. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Control on Kidney and Cardiovascular Outcomes in Persons Without Kidney Disease: A Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2017 Sep 19, 167 (6): 375–383. doi: 10.7326/M16-2966. Epub 2017 Sep 5.
40. MacIsaac RJ, Jerums G, Ekinici EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes*, 2017 May 15, 8 (5): 172–186. Published

- online 2017 May 15. doi: 10.4239/wjd.v8.i5.172  
PMCID: PMC5437616.
41. Bash LD, Selvin E, Steffes M et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 2440–2447. PMC free article. PubMed.
  42. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 1920–1927. PubMed.
  43. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney Risk Models to Predict Chronic Kidney Disease and Its Progression: A Systematic Review. *Lancet*, 2012, 379: 165–180. Published Online August 15, 2011. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
  44. De Zeeuw D. Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker but also a target for treatment? *Kidney Int*, 2004, 66: S2–6.
  45. Levey AS, Cattran D, Friedman A et al. Proteinuria as a surrogate outcome in CKD: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 205–226.
  46. Dreyer G, Hull S, Mathur R et al. Progression of chronic kidney disease in a multi-ethnic community cohort of patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*, 2013 Aug, 30 (8): 956–963. doi: 10.1111/dme.12197. Epub 2013 Apr 20.
  47. Fihn SD, McDomdel M, Matin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med*, 1993 Apr 1, 118 (7): 511–520.
  48. Mhairi Copland, Walker ID, Campbell R. Oral Anticoagulation and Hemorrhagic Complications in an Elderly Population With Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 61 (17): 2125–2128.
  49. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *G Ital Cardiol*, 1997, 27 (3): 231–243.
  50. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology*, 1999, 53 (6): 1319–1327.
  51. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med*, 1999, 159 (12): 1322–1328.
  52. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333 (1): 5–10.
  53. Palareti G, Leali N, Coccheri S et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*, 1996, 348: 423–428.
  54. Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S et al. GARFIELD-AF Investigators Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol*, 2016 Aug, 174 (4): 610–623.
  55. Diener HC. Executive Steering Committee of the SPORTIFF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21 (4): 279–293.
  56. Sharma SG, Bombard AS, Radhakrishnan J et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8 (10): 1718–1724.