

Как кардиологу подобрать лечение пациентам на диализе – рекомендации от нефролога

Анастасия Зыкова, врач – нефролог-ревматолог клиники К+31, врач-нефролог ГКБ имени С.П. Боткина, ассистент кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, к. м. н.

Специально для читателей журнала врач-нефролог рассказала, как правильно лечить пациентов с ССЗ, которые проходят гемодиализ. Читайте в статье, как правильно подобрать терапию коморбидным пациентам, чтобы не повысить риск кровотечений и улучшить их прогноз.

ССЗ у пациентов на гемодиализе

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — лидирующая причина смерти у пациентов на гемодиализе. Это связано с формированием атеросклероза, длительно текущей артериальной гипертензией (АГ) с последующим формированием гипертрофии левого желудочка, перегрузкой объемом, анемией, воспалительным ответом, оксидативным стрессом и множеством других патологических процессов.

Сам по себе гемодиализ — эффективный метод коррекции АД, снижения перегрузки объемом и коррекции электролитных нарушений. Контроль традиционных факторов риска и адекватная медикаментозная терапия в соответствии с принципами доказательной медицины — основные способы уменьшения сердечно-сосудистого риска у пациентов на диализе. Эти меры обеспечивают лучшую выживаемость после трансплантации почки.

Гипотензивные препараты

Наиболее частые причины недостижения целевого АД пациентов на диализе — перегрузка объемом и задержка жидкости. При назначении антигипертензивной терапии следует понимать, требуется изолированный контроль АД или дополнительно необходим кардиопротективный эффект. В первом случае рекомендуют нефармакологические способы лечения. Если при этом цифры АД остаются вне целевого диапазона, назначают медикаментозную терапию или титруют дозы тех препаратов, которые уже принимает пациент.

К сведению

Целевое АД у пациентов на диализе не определили. Последние рекомендации с конкретными цифрами опубликовали в 2005 году по инициативе Национального почечного фонда США (K-DOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). В них преддиализное АД составляет менее 140 и 90 мм рт. ст., постдиализное — менее 130 и 80 мм рт. ст. Рекомендации Американской ассоциации сердца от 2017 года и KDIGO от 2021-го не содержат информации касательно пациентов на диализе, а в рекомендациях Европейского кардиологического общества от 2018 года целевые цифры для пациентов с любой стадией ХБП составляют менее 130/80 мм рт. ст.

Препараты выбора для лечения АГ у пациентов на диализе — иАПФ или БРА

Доказательная база антигипертензивного лечения на диализе невелика, особенно это касается преимуществ одной терапевтической стратегии над другой. Тем не менее препаратами первой линии, как и для общей популяции, считают ингибиторы АПФ и БРА

(табл. 1). При выборе лечения учитывают фармакокинетику препарата и его клиренс во время процедуры диализа.

К сведению

Согласно одному ретроспективному исследованию, применение пропанолала (не диализуемый β -блокатор) ассоциируется со снижением риска смерти в сравнении с атенололом и метопрололом, эффективно удаляющимся во время диализа. Это можно объяснить сохраняющимся интрадиализным антиаритмическим эффектом. В другом ретроспективном исследовании отметили высокие показатели сердечно-сосудистой смертности при применении карведилола (не диализуемый β -блокатор) в сравнении с метопрололом — это связано с высокой частотой формирования интрадиализной гипотензии. Данные по фармакокинетике препаратов также противоречивы. Например, в последнее время появляются сведения о том, что бисопролол эффективно удаляется во время диализа, хотя ранее препарат считали не диализуемым

Таблица 1. Основные классы антигипертензивных препаратов, изученных у пациентов на диализе

Класс препаратов	Доказательная база
иАПФ/БРА	РКИ: фозиноприл не снижает частоту сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов в сравнении с плацебо у пациентов на ГД с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) РКИ: противоречивые результаты относительно применения БРА и сердечно-сосудистых исходов Мета-анализ: иАПФ и БРА снижают индекс массы миокарда левого желудочка РКИ: пролонгирование сохранения остаточной функции почек, особенно у пациентов на перитонеальном диализе
β -блокаторы	РКИ: атенолол снижает частоту госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми событиями в сравнении с лизиноприлом у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ, находящихся на диализе РКИ: карведилол снижает риск смерти и частоту сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо у пациентов с гипертрофией ЛЖ, получающих дигоксин, иАПФ или БРА и находящихся на гемодиализе
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ на диализе в сравнении с плацебо
Диуретики	Проспективные исследования: сохраняется остаточный диурез, терапия перегрузки объемом Проспективные исследования: диуретики мало влияют на центральные показатели гемодинамики Обсервационные исследования: продолжение лечения петлевыми диуретиками после старта гемодиализа ассоциировано с низкой интрадиализной прибавкой веса, снижением частоты госпитализаций
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	РКИ: ограниченное число исследований демонстрируют эффект в отношении сердечно-сосудистых исходов Требуется контроль уровня калия, особенно в сочетании с терапией иАПФ и БРА Два РКИ в стадии набора пациентов (ACHIEVE и ALCHEMIST)

Эксперты Российского кардиологического общества в рекомендациях отмечают, что пациентам с АГ на гемодиализе можно назначить любой класс препаратов без дополнительных примечаний о выборе начальной терапии.

Антикоагулянты

Большинство антикоагулянтов метаболизируются и выводятся почками

Антикоагулянты снижают риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ранней и средней степенью хронической болезни почек (ХБП). Необходимо учитывать, что антикоагулянты в основном метаболизируются и выводятся почками. Таким образом, у пациентов со сниженной или отсутствующей функцией почек назначение этой группы лекарственных средств может привести к кровотечению. У пациентов, получающих постоянный гемодиализ, риск кровотечений может повышаться и за счет использования гепарина во время процедуры.

Наиболее частая причина для назначения антикоагулянтов пациентам на диализе — фибрилляция предсердий (ФП). Результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что нежелательные явления от применения антагонистов витамина К (варфарин) превышают их потенциальную пользу, в то время как прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) имеют более благоприятный профиль безопасности. Доказательная база по антикоагулянтам крайне мала в связи с тем, что пациентов с диализ-потребной ХБП часто исключают из клинических исследований.

В исследовании *Valkyrie*, включившем 132 пациента с ФП на гемодиализе, терапия уменьшенной дозой ривароксабана (10 мг/сут) снижала частоту развития летального исхода и кровотечений в сравнении с антагонистами витамина К.

В ретроспективном когортном исследовании с выборкой из пациентов старше 60 лет с впервые выявленной ФП на гемодиализе терапия варфарином в сравнении с плацебо ассоциируется со снижением частоты ишемического инсульта на 32%. При этом влияния на частоту смерти от сердечно-сосудистых и любых других причин не было. В другом ретроспективном анализе сравнивали частоту тромботических и геморрагических событий у групп пациентов с приемом различной суточной дозы апиксабана (5 мг 2 раза в сутки или 2,5 мг 2 раза в сутки) и среди тех, кто не получал антикоагулянтов. Анализ подгрупп продемонстрировал, что частота первичной конечной точки (госпитализации в связи с новым инсультом — ишемическим или геморрагическим, транзиторной ишемической атакой (ТИА), системной тромбоэмболией и кровотечением) выше в группе пациентов со стандартной дозой апиксабана, в отличие от сниженной дозы. Напротив, частота комбинированной точки (ОИМ и ишемический инсульта) была значительно выше в группе пациентов, получающих меньшую дозу апиксабана.

Исследование *RENAL-AF*, сравнивающее апиксабан с варфарином у пациентов с ФП на гемодиализе, досрочно прекратили из-за получения малоубедительных результатов в отношении риска развития инсульта и кровотечения. В опубликованное в январе 2023 года исследование *AXADIA-AFNET 8* включили 97 пациентов с ФП на гемодиализе. Пациенты получали 2,5 мг апиксабана дважды в день либо антагонист витамина К. При этом в обеих группах была сопоставимая частота сердечно-сосудистых событий — 45,8 и 51,0% (табл. 2).

Таким образом, выбор антикоагулянта у пациентов на диализе должен быть взвешенным, его должна проводить мультидисциплинарная команда специалистов. FDA рекомендует дозу апиксабана 5 мг два раза в сутки, однако, если пациент старше 80 лет и весит менее 60 кг, дозу следует уменьшить до 2,5 мг в сутки. Согласно российским рекомендациям, пациентам на диализе можно назначать варфарин. В официальной инструкции к апиксабану запрещено его применять у пациентов на диализе.

Антиагреганты

Монотерапию антиагрегантом у пациентов на диализе использовать можно

В нескольких когортных исследованиях на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой (АСК) или клопидогрелом у пациентов на диализе риск кровотечений не повышается. Согласно результатам мета-анализа семи РКИ, использование двойной антиагрегантной

терапии приводило к трехкратному риску кровотечения в сравнении с монотерапией. В исследования включали пациентов, получающих АСК, клопидогрел, дипиридамол и тиклопидин (не зарегистрирован в РФ). Снижение СКФ у пациентов на диализе ассоциируется с уменьшением эффективности препаратов, в частности клопидогрела.

Таблица. 2. Дозировки антикоагулянтов, изученных в исследованиях с участием пациентов с ФП на гемодиализе

Группы сравнения	Тип исследования	Результат
Ривароксабан 10 мг, ривароксабан 10 мг плюс витамин К2, антагонисты витамина К	РКИ	В группе пациентов, получающих антагонисты витамина К, частота сердечно-сосудистых событий была выше, самая низкая частота зафиксирована у пациентов, получающих ривароксабан и витамин К2. Частота больших кровотечений также была выше в группе пациентов, получающих антагонисты витамина К. Сочетание ривароксабана с витамином К отличалось наиболее благоприятным профилем безопасности
Апиксабан 10 мг/сут, апиксабан 5 мг/сут, варфарин	РКИ	Частота кровотечений была выше в группе апиксабана, при этом частота тромбоэмболических осложнений была сопоставима
Пациенты, не получающие антикоагулянты, апиксабан 10 мг/сут апиксабан 5 мг/сут	Ретроспективное исследование	Не выявили различий в частоте развития ишемического или геморрагического инсульта, тромбоэмболии, транзиторной ишемической атаки, при этом частота кровотечений была выше в группе апиксабана
Пациенты, не получающие антикоагулянты, апиксабан 5 мг/сут, дабигатран 220 мг/сут, эдоксабан 30 мг/сут, ривароксабан 15 или 10 мг/сут, варфарин	Ретроспективное исследование	Частота инсульта, тромбоэмболических осложнений была выше в группе прямых антикоагулянтов, частота тяжелых кровотечений сопоставима при сравнении ПОАК с варфарином

Препараты, влияющие на обмен липидов

Пациентам на диализе, ранее не получавшим статины, их не назначают. Если пациент уже получал статины, лечение продолжают

Основные положения, касающиеся холестерин-снижающей терапии у пациентов на диализе, изложили в рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2013 года. Первая рекомендация с уровнем доказательности 2А касается пациентов на диализе, ранее не получавших статины. Таким пациентам не назначают статины и эзетимиб - причиной послужили результаты нескольких крупных исследований.

Первое — двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), в котором приняли участие 1255 пациентов на гемодиализе с сахарным диабетом 2-го типа. Пациенты принимали аторвастатин 20 мг в сутки или плацебо. Через четыре недели терапии в группе аторвастатина уровень ЛНП уменьшился на 42%, в группе плацебо — на 1,3%. При этом через четыре года наблюдения значимых различий в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах наблюдения не было.

В исследование AURORA включили 2776 пациентов на гемодиализе. Участники исследования в течение 3,8 лет получали розувастатин 10 мг/сут. либо плацебо. В экспериментальной группе произошло снижение ЛНП на 43%, однако частота

возникновения нефатального инфаркта, инсульта и смерти в результате сердечно-сосудистых причин была сопоставимой.

Тем не менее в некоторых случаях пациентам на диализе назначают статины. Это касается пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда, тяжелым атеросклеротическим поражением и в тех случаях, когда даже небольшое снижение ЛНП может улучшить прогноз.

Пациентам, уже получающим терапию статинами или комбинацию статинов и эзетимиба на момент старта диализа, рекомендуют продолжение терапии с уровнем доказательности 2С. При этом ожидаемый эффект будет ниже, чем при сохранной функции почек.

Врачам следует периодически оценивать клиническое состояние пациентов на диализе и при необходимости пересматривать решение о назначении статинов. Отменить препарат можно только в случае относительно малой пользы от его приема, в частности если нет значимого снижения показателей липидного обмена, при сохранении высоких рисков от полипрагмазии и лекарственной токсичности.

Таким образом, ведение пациентов с ССЗ, получающих гемодиализ, — сложная клиническая задача. Строгих рекомендаций касательно целевых значений АД, концентрации липидов нет, поэтому решение по стратегии лечения следует принимать с учетом предпочтений и индивидуальных особенностей пациента.