

Пограничные значения КлКр у пациента с ФП и ХБП – какие могут быть нюансы назначения антикоагулянтов?



Автор: Виллевалде Светлана Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ



Пациентка М., 78 лет

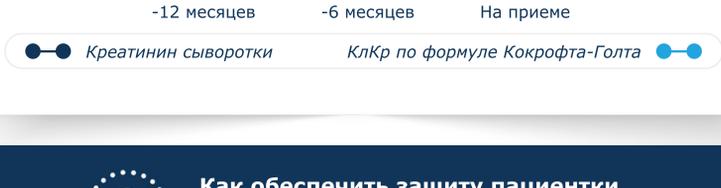
Анамнез:

- Гипертоническая болезнь, АД на приеме 144/76 мм рт.ст.
- Абдоминальное ожирение (окружность талии 98 см)
- Сахарный диабет 2 типа, HbA1c 6,3%
- Хроническая болезнь почек СЗбА2, рСКФ (CKD-EPI) 41 мл/мин/1,73 м²
- Постоянная форма ФП (более 5 лет)
- Перелом проксимального отдела бедренной кости справа 3 года назад, хирургическое лечение
- Лабильное МНО, текущие значения – 3,1
- CHA2DS2-VASc – 5 баллов (высокий риск ТЭО)
- HAS-BLED – 3 балла (высокий риск кровотечений)*

Постоянная терапия:

эналаприл 10 мг/сут, метопролол 100 мг/сут, варфарин 5 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, диклофенак 50 мг по потребности при болях в правом тазобедренном суставе, метформин 750 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут.

Динамика функции почек:



Как обеспечить защиту пациентки от тромбоэмболических осложнений и снизить риск кровотечений?

- ✓ Заменить варфарин на ПОАК на следующий день после достижения уровня МНО 2-2,5, а в случае достижения МНО ниже 2,0 – в тот же день²
- ✓ Отменить/минимизировать прием НПВС³
- ✓ Усилить антигипертензивную терапию: целевые значения АД 130-139/70-79 мм рт.ст.^{3,4}

Лабильные цифры МНО и прием НПВС ассоциируются с увеличением риска как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений¹



Почему среди ПОАК предпочтительно выбрать Ксарелто®?

Назначив Ксарелто® вместо других ПОАК пожилой пациентке с ФП, ХБП и высоким риском кровотечений, вы можете снизить максимальное количество рисков^{†||**~5-18,##20-24}

- ✓ Предупредить инсульт в популяции пациентов с ФП и наиболее высоким риском ТЭО*, типичных для российской практики⁵⁻⁸
- ✓ Снизить риск опасных кровотечений по сравнению с варфарином^{9-11†}
- ✓ Обеспечить высокую приверженность терапии благодаря однократному режиму дозирования и календарной упаковке¹²⁻¹⁴

Кроме того, на фоне терапии Ксарелто®

- ✓ Зарегистрировано снижение риска коронарных осложнений^{††#14-16}
- ✓ Замедление темпов снижения функции почек по сравнению с варфарином¹⁸⁻²²

В отличие от других ПОАК благоприятный профиль безопасности Ксарелто® подтвержден в самой широкой и уязвимой популяции пациентов^{5,23-25}, в том числе среди пациентов с нарушением функции почек

- ✓ В субанализе РКИ у пациентов с КлКр 30-49 мл/мин (медиана возраста 79 лет) **отмечено снижение частоты жизнеугрожающих кровотечений на фоне терапии Ксарелто®** по сравнению с варфарином²⁶
- ✓ Только для Ксарелто® высокие показатели безопасности у пациентов с ФП, ХБП продемонстрированы в отдельном РКИ (медиана рСКФ 23 мл/мин/1,73 м²): **снижение частоты больших и клинически значимых малых кровотечений на 38%^{** 25}**

В ряде исследований Ксарелто® у пациентов с ФП продемонстрировано уменьшение частоты неблагоприятных почечных исходов по сравнению с варфарином в отличие от других ПОАК¹⁸⁻²²



Какую дозу Ксарелто® следует назначить?

15 мг.

В отличие от других ПОАК единственным параметром, влияющим на выбор дозы Ксарелто®, является актуальное значение КлКр^{2,3,14}

Режим дозирования

КлКр	<15 мл/мин	<15-49 мл/мин	≥50 мл/мин
Доза Ксарелто®	Противопоказан	15 мг	20 мг



Как часто необходимо оценивать показатели функции почек у пациентов, получающих ПОАК?

Не реже 1 раза в год

Не реже 1 раза в 6 мес.

Не реже 1 раза в N мес.

По потребности

У всех пациентов, кроме перечисленных ниже

Пациенты ≥75 лет, особенно при наличии старческой астении

При КлКр <60 мл/мин; N = КлКр/10

При сопутствующих заболеваниях, способных повлиять на почечную функцию

Для пациентки М.: N ≈ 50/10 = 5

Необходимо измерять функцию почек ≈1 раз в 5 месяцев

Стабильный КлКр не является основанием для более редкого контроля функции почек^{2,3}



Что может быть причиной вариабельности значений КлКр и должна ли она приводить к коррекции плана наблюдения за пациентом?

Возможные вмешивающиеся факторы²⁷⁻³²

- Измерение креатинина сыворотки в разных лабораториях
- Измерение креатинина сыворотки в разное время суток
- Прием пищи перед лабораторными анализами
- Физическая нагрузка перед лабораторными анализами
- Потребление большого количества мясосодержащих продуктов

Приведенный список не является исчерпывающим: внутрииндивидуальная вариабельность значений КлКр может превышать 15%³¹

Лабораторные данные следует интерпретировать в клиническом контексте: вариабельность КлКр в отсутствие изменения симптомов/признаков и новых факторов прогрессирования поражения почек не требует более частого лабораторного контроля^{2,4,32,33}

КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ М.

- ✓ Замена варфарина на Ксарелто® 15 мг/сут
- ✓ Отмена диклофенака с назначением препаратов витамина D и кальция и антирезорбтивной терапии
- ✓ Усиление антигипертензивной (замена эналаприла на периндоприл/индапамид 8/2,5 мг/сут) и липидснижающей (увеличение дозы аторвастатина с 20 до 40 мг) терапии

ПОВТОРНЫЙ ВИЗИТ ЧЕРЕЗ 5 МЕСЯЦЕВ

- ✓ Ишемических событий и кровотечений не было, ощущения сердцебиения и перебоев в работе сердца не беспокоят
- ✓ АД сидя 128/74 мм рт.ст., креатинин 96 мкмоль/л, КлКр 54 мл/мин
- ✓ Доза Ксарелто® увеличена до 20 мг/сут

* У пациентки М. 5 баллов по шкале CHA2DS2-VASc (возраст ≥75 лет – 2 балла, артериальная гипертензия – 1 балл, сахарный диабет – 1 балл, женский пол – 1 балл), 3 балла по шкале HAS-BLED (возраст ≥65 лет, лабильное МНО, сопутствующий прием НПВС).

† Согласно доле пациентов с высоким риском инсульта в регистрационном исследовании ROCKET AF, доступны по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1

** По сравнению с варфарином при назначении с целью профилактики ишемического инсульта.

†† У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15-29 мл/мин) или пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30-49 мл/мин), одновременно получающих препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови, а также у пациентов с повышенным риском кровотечений Ксарелто® следует применять с осторожностью. У пациентов с КлКр <15 мл/мин применение Ксарелто® противопоказано (инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 16.11.2022).

‡ Ксарелто® не показан в качестве препарата для улучшения функции почек, профилактики и лечения ишемической болезни сердца. Компания АО «Байер» рекомендует применять Ксарелто® только в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

††† У широкого круга пациентов, получавших ривароксабан по различным показаниям; по сравнению с разными препаратами контроля (варфарин, энноксапарин, плацебо).

§ Среди ПОАК только Ксарелто® (ривароксабан) в форме гранул для приготовления суспензии имеет зарегистрированное показание к применению у доношенных новорожденных, младенцев, детей и подростков в возрасте до 18 лет для лечения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и профилактики рецидивов ВТЭ (по состоянию на 01.06.2023). Среди ПОАК только ривароксабан был изучен в отдельном проспективном наблюдательном исследовании у пациентов с ФП старческого возраста с опубликованными результатами, а также в отдельном РКИ у пациентов с нарушением функции почек (по состоянию на 01.06.2023).

АД – артериальное давление, КлКр – клиренс креатинина, МНО – международное нормализованное отношение, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек.

1. Rohla M, et al. ВМЖ Орен. 2019;9(3):e022478.

2. Рубриктор клинических рекомендаций Минздрава России: «Артериальная и трепетная предсердия у взрослых». 2020. Доступны по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1

3. Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.

4. Рубриктор клинических рекомендаций Минздрава России: Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. Доступны по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2

5. Patel MR, et al. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.

6. Martinez BK, et al. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008643.

7. Coleman CI, et al. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018;4(4):328-329.

8. Марцевич С.Ю. и соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):48-52.

9. Sherwood MW et al. J Am Coll Card. 2015;66(21):2271-81.

10. Lopes RD, et al. Lancet. 2012;380(9855):1749-58.

11. Eikelboom JW, et al. J Am Coll Card. 2013;62(10):900-8.

12. Kirchhof P, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):141-153.

13. Туров АН и соавт. Рациональная фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16:10-18.

14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 от 16.11.2022

15. Mak K.-H. ВМЖ Орен. 2012; 2: e001592

16. Loke YK, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(4):707-717

17. Chatterjee S, et al. Coron Artery Dis. 2013;24(8):628-635.

18. Kreutz RH, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79 (9 Supplement):201.

19. Perez Gonzalez A, et al. Int J Cardiol. 2022;352:165-171.

20. Yao X, et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2621-2632.

21. Vatsisakhovich T, et al. Curr Med Res Opin. 2022;38(6):937-945.

22. Coleman CI, et al. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:1076029619868535.

23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксарелто® (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) ЛП-008677 от 24.11.2022.

24. Nanon O, et al. Heart. 2021;107(17):1376-1382.

25. Чашкина Е.М. и соавт. Кардиология. 2020;60(11):94-100.

26. Fox KA, et al. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-94.

27. Preiss DJ, et al. Ann Clin Biochem. 2007;44(Pt 1):35-42.

28. Carter JL, et al. Clin Chem. 2016;62(6):876-83.

29. Hoste L, et al. ВМС Nephrol. 2015;16:21.

30. Hilderink JM, et al. Clin Chem. 2018;64(5):851-860. 31. Levey AS, et al. Nat Rev Nephrol. 2020;16(1):51-64.

32. Fischbach FT, Fischbach MT, Stout K. LWW. Eleventh edition. 2021. 1192 pp.

33. Рекомендации Евразийской Ассоциации Терапевтов. 2018. Доступны по ссылке: <https://euat.ru/upload/recommendation/1578581191.pdf>

