

## DOAC a eGFR: drobne zamieszanie czy poważny problem?

### DOAC and eGFR: a little confusion or a serious problem?

Leczenie tzw. nowymi doustnymi antykoagulantami o działaniu bezpośrednim (NOAC, DOAC), pomimo stosunkowej krótkiej historii, staje się postępowaniem rutynowym. Należy przypuszczać, że leki te staną się już wkrótce najpowszechniej stosowanymi preparatami w profilaktyce/leczeniu różnych chorób o charakterze zakrzepowo-zatorowym.

Jednym z ograniczeń w stosowaniu dabigatranu (D), rywaroksabanu (R) i apiksabanu (A), najdokładniej przebadanych i najczęściej stosowanych leków z grupy DOAC, jest niewydolność nerek (szczególnie często w przebiegu przewlekłej choroby nerek). Według informacji dostępnych na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://leki.urpl.gov.pl/>, stan na 28 sierpnia 2017), wymieniane są następujące wartości graniczne klirensu kreatyniny, powodujące wskazania do zaprzestania/modyfikacji leczenia powyższymi lekami przeciwwzakrzepowymi:

- D: 30 ml/min; 30 – 50 ml/min...;  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_PRADAXA\\_kap\\_tw.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_PRADAXA_kap_tw.pdf)
- R: 15 ml/min; 15 – 29 ml/min...;  
<http://leki.urpl.gov.pl/files/Xarelto.pdf>
- A: 15 ml/min; 15 – 29 ml/min;  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/28\\_Eliquis.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Eliquis.pdf)

Nie wszyscy Czytelnicy, analizując powyższe dane, będą się z nimi zgadzać; materia należy do dynamicznie zmieniających się i aktualne rekomendacje różnych towarzystw naukowych niekoniecznie muszą być idealnie spójne z powyższymi liczbami. Naszkicowany dalej problem nie ogranicza się jednak do konkretnych liczb.

W praktyce klinicznej, przynajmniej w Polsce, w zakresie modyfikacji leczenia różnymi lekami (DOAC są tu tylko spektakularnym przykładem), rutynowym postępowaniem większości klinicystów jest bezpośrednia aplikacja eGFR wyliczanego przez laboratoria diagnostyczne i podawanego na formularzu wyniku. Trudno krytykować takie podejście – jest ono domyślne i łatwe do rutynowego stosowania. Jest ono też – choć tu mogą powstawać wątpliwości – bezpieczne pod względem ew. odpowiedzialności prawnej (wynik eGFR raportowany „na piśmie” przez laboratorium skutkuje ewentualną reakcją w postaci modyfikacji dawki przez lekarza). Powszechność takiego podejścia jest tym większa, że jako pracownicy laboratoriów jesteśmy od wielu lat zachęcani przez towarzystwa naukowe i konsultantów do obliczania i podawania wartości eGFR na formularzu wyniku laboratoryjnego; lekarze natomiast z rzadka dociekają w jaki sposób ten szacowany GFR został obliczony.

Praktyka jest taka, że jedyną możliwością obliczania eGFR na poziomie laboratorium (przynajmniej na skalę masową) jest zastosowanie wzorów, w których zmiennymi, poza osoczym stężeniem kreatyniny, są: wiek, płeć (ew. rasa). Należą tu dwie podstawowe formuły: MDRD i CKD-EPI, z których w laboratoryjnych systemach informatycznych wdrażana jest przede wszystkim ta pierwsza. Tymczasem w trakcie badań klinicznych DOAC wykorzystywano najczęściej inny sposób obliczania eGFR: wzór Cockrofta – Gaulta (C-G), który uwzględnia również masę ciała pacjenta, albo też stosowano równoległe różne formuły obliczania eGFR (w tym również w oparciu o surowicze stężenie cystatyny C). Wiadomo, że różne wzory stanowią tylko pewne przybliżenie rzeczywistej wartości przesączania kłębuszkowego i dają wyniki dość istotnie między sobą się różniące.

Ciekawe, lecz – niestety – rozbieżne informacje, można uzyskać śledząc popularne (ale przeznaczone dla fachowców) portale medyczne. Przykład z powszechnie używanej strony „Medycyny Praktycznej”: „Wzór Cockrofta i Gaulta służy do szacowania bezwzględnej wielkości klirensu kreatyniny w ml/min (bez odniesienia do powierzchni ciała). Należy się nim posługiwać podczas stosowania leków, których dawkowanie zależy od czynności nerek. Posługiwanie się w tym celu wzorami MDRD lub CKD-EPI może prowadzić do istotnych błędów dawkowania u pacjentów, których powierzchnia ciała różni się od 1,73 m<sup>2</sup>.” (<http://www.mp.pl/kalkulatory/159322,ocena-czynnosci-nerek-wzor-cockrofta-i-gaulta>). W tym kontekście lektura uwag zamieszczonych np. na stronie [www.kidney.org](http://www.kidney.org) (w części przeznaczony dla profesjonalistów) brzmi niemal jak zaprzeczenie powyższego fragmentu. Przynotuj tu jedynie tytuł: „Why isn't the Cockcroft-Gault formula recommended for clinical use?”, zachęcając Czytelników do zapoznania się z całością: [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculatorCoc](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorCoc) Firmy farmaceutyczne – producenci leków z grupy DOAC zwracają uwagę, że optymalnym sposobem obliczania GFR jest ten, który stosowano w trakcie badań klinicznych przed rejestracją leków – najczęściej, jak wspomniano wyżej, była to formuła C-G.

Jak jest skala ewentualnych zagrożeń związanych z tym tematem? Biorąc pod uwagę gwałtownie rosnącą popularność DOAC i z pewnością niemającą populację chorych z przewlekłą chorobą nerek, należy spodziewać się, że problem będzie narastał. Natomiast pomimo dość licznych publikacji na ten temat, jednolitych zaleceń trudno się doszukać. Może więc wartościowym działaniem byłoby podjęcie przez najbardziej zainteresowane towarzystwa naukowe wysiłku porządkującego to zagadnienie, choćby w formie krótkiej rekomendacji? Tym bardziej, że aktualnie

leczeniem preparatami z grupy DOAC nie zajmuje się już tylko wąska grupa specjalistów, ale tysiące lekarzy reprezentujących różne dyscypliny medyczne, również bez specjalizacji.

A na razie apel do przedstawicieli medycyny laboratoryjnej: ze względów merytorycznych, ale i dla własnego bezpieczeństwa,

formułujcie wynik eGFR z jednoznacznym opisem formuły obliczeniowej, np. po prostu: eGFR (MDRD).

Poniżej kilka przykładów różnic w obliczonych wartościach GFR, w zakresach szczególnie istotnych z punktu widzenia leczenia DOAC – dla zobrazowania, że zagadnienie nie jest marginalne.

Kobieta lat 50 eGFR „z pogranicza” 30 ml/min	
• <u>Kreatynina 2 mg/dl</u>	
• eGFR MDRD:	<b>28</b>
• eGFR CKD – EPI:	<b>28</b>
• eGFR C-G, 40 kg:	<b>25</b>
• eGFR C-G, 50 kg:	<b>31</b>
• eGFR C-G, 60 kg:	<b>37</b>
• eGFR C-G, 70 kg:	<b>44</b>

Kobieta lat 50 eGFR „z pogranicza” 15 ml/min	
• <u>Kreatynina 3,5 mg/dl</u>	
• eGFR MDRD:	<b>14</b>
• eGFR CKD – EPI:	<b>14</b>
• eGFR C-G, 40 kg:	<b>12</b>
• eGFR C-G, 50 kg:	<b>15</b>
• eGFR C-G, 60 kg:	<b>18</b>
• eGFR C-G, 70 kg:	<b>21</b>

Mężczyzna lat 50 eGFR „z pogranicza” 30 ml/min	
• <u>Kreatynina 2,5 mg/dl</u>	
• eGFR MDRD:	<b>27</b>
• eGFR CKD – EPI:	<b>29</b>
• eGFR C-G, 60 kg:	<b>30</b>
• eGFR C-G, 70 kg:	<b>35</b>
• eGFR C-G, 80 kg:	<b>40</b>
• eGFR C-G, 90 kg:	<b>45</b>

Mężczyzna lat 50 eGFR „z pogranicza” 15 ml/min	
• <u>Kreatynina 4,5 mg/dl</u>	
• eGFR MDRD:	<b>14</b>
• eGFR CKD – EPI:	<b>14</b>
• eGFR C-G, 60 kg:	<b>17</b>
• eGFR C-G, 70 kg:	<b>19</b>
• eGFR C-G, 80 kg:	<b>22</b>
• eGFR C-G, 90 kg:	<b>25</b>

dr n. med. Włodzimierz Pawłowski  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Mikrobiologicznej  
Szpital Wojewódzki w Poznaniu  
60-473 Poznań, ul. Juraszów 7/19  
e-mail: pawlowski@lutycka.pl