

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. ПРЯМЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ. ВЛИЯНИЕ РИВАРОКСАВАНА НА ГЕМОСТАЗ ПРИ ХБП

Аймурзаева Г.Б
Жаббаров О.О
Ходжанова Ш.И

Резюме: *Хроническая болезнь почек затрудняет течение практически всех болезней, ухудшая исходы и обременяя адекватное лечение. В наибольшей степени сложности медикаментозной терапии при хронической болезни почек и клинических состояниях относятся к группе антикоагулянтов. До недавнего времени практически единственными доступными препаратами были антагонисты витамина К, среди которых наибольшее распространение получил варфарин. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств — ингибиторов факторов Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и II (дабигатран) значительно расширило возможности антикоагулянтной терапии.*

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, гемостаз, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, тромбозы,*

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции. [1].

Под ХБП в настоящее время понимают любое структурное или функциональное отклонение почек от нормы, сохраняющееся на протяжении более 3 мес. Для унификации подходов к оценке стадии хронических заболеваний почек в странах Европы и США ассоциациями нефрологов, трансплантологов и врачей гемодиализа — NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease - Outcomes Quality Initiative) в 2002 г. принята классификация хронической болезни почек [2]. Эксперты рабочей группы NKF преследовали ряд целей по созданию концепции ХБП: определение понятия ХБП и ее стадий; выбор лабораторных показателей, адекватно характеризующих течение ХБП; изучение связи между степенью нарушения функции почек и осложнениями ХБП; стратификация факторов риска прогрессирования ХБП и возникновения сердечнососудистых заболеваний. В 2005 г. самая авторитетная организация — KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes) — подтвердила инициативу K/DOQI широкого использования термина ХБП. В МКБ-10 ХБП не классифицируется. Вместе с тем в международной классификации ICD-9-CM, начиная с 1 октября 2005 г., всем пяти стадиям ХБП присвоены свои коды. Критерии определения ХБП у взрослых и детей идентичны [3].

Снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у людей трудоспособного возраста это явление отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [4]. Первой формулой расчета функции почек, получившей широкое применение в нефрологии, клинической фармакологии и других областях медицины, стала формула Кокрофта–Голта, оценивающая клиренс креатинина. Она проста, однако полученное значение желательнее стандартизировать по поверхности тела пациента, что значительно усложняет расчеты. В 2009–2011 гг. был разработан наиболее универсальный и точный метод расчета СКФ, работающий на любой стадии ХБП и у представителей всех 3 рас – уравнение СКD-EPI. Накопленные данные позволяют рекомендовать формулу СКD-EPI оценки расчетной СКФ (рСКФ) как оптимальную для амбулаторной клинической практики в наше время [5]. Таким образом, для уточнения факта наличия и степени ХБП используются не только отклонения структуры, но и расчет нарушений функции почек.

Таблица 1. Классификация стадий ХБП по уровню СКФ.

Стадий ХБП	Характеристика функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3а	Умеренно сниженная	45-59
C3б	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

ХБП и гемостаз. Одним из основных патологических явлений, сопутствующих ХБП, является нарушение системы гемостаза. Известно, что изменения коагуляции развиваются задолго до формирования собственно развернутых стадий ХБП, например, на фоне активности гломеруло- или пиелонефрита при сохранной функции почек. Так, у пациентов с ХБП отмечаются дисфункция тромбоцитов и нарушения ферментативного каскада коагуляции, в результате у них могут отмечаться как кровотечения, так и тромботические осложнения. Именно функция тромбоцитов является важным фактором, ответственным за повышение риска кровотечений [6]. Во-первых, снижение экспрессии рецепторов гликопротеина Ib приводит к нарушению адгезии тромбоцитов к субэндотелию. Во-вторых, снижение экспрессии рецепторов гликопротеина IIb/IIIa приводит к нарушению агрегации тромбоцитов. Кроме того, у пациентов с ХБП отмечается нарушение способности тромбоцитов синтезировать АДФ, тромбомодулин, арахидоновую кислоту, тромбоксан А2. Таким образом, при ХБП имеются патогенетические основания для повышения риска развития геморрагических осложнений, реализуемого

увеличением количества и тяжести кровотечений. При этом у пациентов с ХБП отмечается усиление генерации тромбина, увеличение экспозиции фосфатидилсерина и повышение концентрации фактора Виллебранда и тромбоцитарных микрочастиц, которые представляют собой небольшие везикулы с прокоагулянтной активностью, выделяемые активированными тромбоцитами. Эти везикулы снабжены мембранными рецепторами к фактору коагуляции Va, благодаря чему вносят вклад в генерацию тромбина. У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, отмечены возрастание активности факторов XII, XI, IX, VIII, VII, X, II и снижение активности протеина С, протеина S, плазминогена, тканевого активатора плазминогена, повышение уровня D-димера, фибриногена, протромбина. Все это приводит к повышенному риску развития тромботических осложнений при ХБП. Кроме непосредственно коагуляционных и гемодинамических причин тромбообразования при ХБП клиническое значение имеют полиорганная дисфункция и системное воспаление, особенно ярко проявляющиеся при сочетании ХБП и острых гемодинамических осложнений.[9,10]

Увеличение числа пациентов с нарушением функции почек в последнее время привело к повышенному вниманию медицинской общественности и вызвало разработку специальных стратегий по ведению таких пациентов в рамках клинических рекомендаций различных нозологий. Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) отягощает течение практически всех болезней, ухудшая исходы и затрудняя адекватное лечение. Особенности выведения различных лекарственных препаратов почками с изменением параметров их фармакокинетики и фармакодинамики, возможные нефротоксические эффекты препаратов, тактика лекарственной терапии в условиях ХБП, терминальной стадии почечной недостаточности и диализа – все это находится в фокусе внимания врачей терапевтических специальностей, и прежде всего, когда это касается назначения лечения на длительный срок или пожизненно.

Для уменьшения развития тромботических осложнений при ХБП необходимо использовать антикоагулянтную терапию. В большинстве случаев профилактика тромботических осложнений в этой когорте пациентов включает применение АВК (варфарин) или НПОАК. ППОАК, ингибирующие Ха фактор или тромбин, представляют собой альтернативу варфарину у таких пациентов. Однако, в отличие от варфарина, данные препараты частично выводятся почками, вследствие чего при назначении их пациентам с патологией почек необходимо соблюдать осторожность.

Одним из препаратов этой подгруппы, применяемых у пациентов с тяжелой сочтенной патологией, является ривароксабан. Ривароксабан – первый селективный прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови. Этот фактор играет ключевую роль в коагуляционном каскаде, образуя протромбиназный комплекс с Va фактором,

ионами кальция и тромбоцитарными фосфолипидами, который преобразует протромбин в тромбин. Особенностью действия ривароксабана является способность регулировать образование тромбина за счет блокирования активности Ха фактора, не оказывая на тромбин прямого действия. Такой механизм действия обеспечивает более эффективное предотвращение фибринообразования, чем инактивация тромбина, поскольку одна молекула Ха фактора приводит к образованию около 1000 молекул тромбина. Регулярное применение ривароксабана в фиксированной дозировке позволяет добиться стабильной гипокоагуляции, не требующей регулярного лабораторного контроля и постоянной коррекции дозы [8]. У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 50-80 мл/мин), средней (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) тяжести наблюдалось 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным. У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза соответственно. Следует отметить, что именно в отношении больных с ХБП у этого препарата изучалась уменьшенная дозировка – 15 мг. Согласно инструкции по применению ривароксабана, для пациентов с нарушением функции почек (КлКр 49–30 мл/мин) следует уменьшить дозу до 15 мг один раз в день, а при лечении пациентов с КлКр 29–15 мл/мин – соблюдать осторожность, поскольку они подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования. Сравнение эффективности и безопасности дозы ривароксабана 15 мг у больных с КлКр 30–49 мл/мин и дозы ривароксабана 20 мг у пациентов с КлКр более 50 мл/мин проведено в подгруппах больных в исследовании ROCKET-AF. Уменьшение дозы ривароксабана у больных с ФП при КлКр от 30 до 49 мл/мин было вызвано тем, что назначение дозы 20 мг у данной категории пациентов в более ранних исследованиях вызывало повышение концентрации препарата в сыворотке крови на 25–30%. Результаты данного подгруппового анализа показали более высокую частоту первичной конечной точки (инсульт и системная тромбоэмболия) и кровотечений у больных с КлКр 30–49 мл/мин по сравнению с пациентами с КлКр более 50 мл/мин вне зависимости от принимаемого антикоагулянта. Анализ частоты развития инсультов/системных эмболий, как и анализ частоты больших кровотечений, не обнаружил достоверных различий в группах больных с КлКр менее и более 50 мл/мин.[7].

Оценка функции почек у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию независимо от исходного КлКр у больных, принимающих ППОАК, необходимо тщательное наблюдение за функцией почек (не реже 1 раза в год) для выявления изменений клубочковой фильтрации с соответствующей коррекцией дозы

антикоагулянта в случае необходимости. У пациентов с КЛКр ≤ 60 мл/мин, у пожилых или ослабленных пациентов функцию почек необходимо оценивать не менее одного раза в 6 мес. Следует, однако, помнить, что функция почек может ухудшаться непредсказуемо в течение короткого срока, и поэтому причину развития болезни почек и наличие сопутствующих заболеваний, которые могут усугубить течение ХБП, следует учитывать при выборе схемы наблюдения за СКФ. Так, остро развившиеся заболевания (инфекции, и др.) часто обуславливают преходящее нарушение функции почек, следовательно, развитие таких состояний должно становиться основанием для внеплановой и повторной оценки функции почек, кратность которой устанавливается индивидуально.

Заключение. Пациенты с нарушением функции почек имеют повышенный риск развития как тромботических осложнений, так и кровотечений. Прямые пероральные антикоагулянты, ингибирующие Ха фактор или тромбин, представляют собой реальную альтернативу варфарину у таких пациентов. Однако, в отличие от варфарина, данные препараты частично выводятся почками, вследствие чего при назначении таких препаратов пациентам с патологией почек необходимо правильно подбирать дозу и выбирать препарат, который в наименьшей степени выводится почками и характеризуется хорошим профилем безопасности. Результаты анализа в подгруппах исследования показали хороший профиль эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с нарушением функции почек, что позволяет с уверенностью использовать ривароксабан для долговременной профилактики тромботических осложнений у пациентов с дисфункцией почек без значительного увеличения риска больших кровотечений.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. 2021 г.
2. Хроническая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек: соотношение терминов. А.А. Бова. . 2000; 365 с.
3. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005;67:2089-2100.
4. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Санкт-Петербург: Левша; 2012. 52 с.
5. Hallan S., Asberg A., Lindberg M., Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004;44 (1):84–93.
6. Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-Петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ* 2015;17 (1):34–51.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457 [Интернет]. [цитируется по 1 июля 2017 г.].
8. Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G. et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deepvein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011.
9. Joist J.H., Remuzzi G., Mannucci P.M. Abnormal bleeding and thrombosis in renal disease. In: Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Salzman E.W., eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott; 1994:921–935. 29.
10. Vaziri N.D., Gonzales E.C., Wang J., Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:828–835.