



DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA FUNKCJI NEREK I JEJ ROLA W MONITOROWANIU PACJENTÓW PRZYJMUJĄCYCH NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY LUB ŚRODKI KONTRASTOWE

Laboratory diagnostics of kidney function and its role in the monitoring of patients taking new oral anticoagulants or contrast agents



Ewa Janiszewska¹, Estera Matter², ppłk rez. Jacek Majda¹

1. Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Polska
2. Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kaliszu, Polska

Ewa Janiszewska – 0000-0003-0221-7177
ppłk rez. Jacek Majda – 0000-0003-4225-4722

Streszczenie: Ocena funkcji nerek jest jednym z kluczowych laboratoryjnych elementów określających stan ogólny pacjenta, bez względu na rozpoznanie chorobowe. Stężenie kreatyniny w surowicy jest zazwyczaj wstępnym badaniem oceniającym stan tego narządu. W oparciu o jego wynik wylicza się szacunkową filtrację kłębuszkową (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), będącą podstawą m.in. do ustalenia dawki środków kontrastowych wykorzystywanych w badaniach obrazowych. Badaniami, które w bardziej adekwatny sposób oceniają przesączanie kłębuszkowe, są tzw. klirensy. Należy jednak mieć świadomość, że żadne z dotychczas oferowanych badań nie jest pozbawione wad. Niniejsza praca stanowi przegląd dostępnej literatury na temat metod oceny funkcji nerek i ich użyteczności klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem przydatności w diagnostyce obrazowej oraz u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwe.

Abstract: Evaluation of kidney function is one of the key laboratory elements determining the general condition of a patient, regardless of a disease diagnosis. Serum creatinine concentration usually poses a preliminary assessment of kidney condition. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) – calculated from creatinine concentration – is important among others when determining doses of contrast agents used in medical imaging. Tests that most adequately assesses glomerular filtration are so-called clearances. However one should be aware that none of the tests proposed so far is flawless. This study reviews available literature in terms of kidney function assessment methods and their clinical utility. In particular, the emphasis is put on their usefulness in imaging diagnostics and for anticoagulants taking patients.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, kreatynina, klirens kreatyniny.

Key words: chronic kidney disease, creatinine, creatinine clearance.

DOI 10.53301/lw/151582

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.12.2021

Zaakceptowano do druku: 24.06.2022

Autor do korespondencji:

Jacek Majda
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej 4,
Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu
e-mail: jacek_majda@interia.pl
tel.: 261 660 298

Ocena funkcji filtracyjnej nerek to jeden z niezbędnych elementów wchodzących w skład badań zlecanych pacjentom bez względu na wiek, płeć czy rozpoznanie chorobowe. Podstawowym parametrem służącym do wstępnego oszacowania wydolności tego narządu jest stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

Kreatynina stanowi ostateczny produkt metabolizmu kreatyny, której substratami syntezy są aminokwasy: arginina, glicyna oraz S-adenozylometionina. Kreatyna ulega fosforylacji do fosfokreatyny – źródła energii w komórkach. Oba te związki są spontanicznie i nieodwracalnie przekształcane do kreatyniny, której stężenie we krwi zależy od wieku, płci, rasy oraz rodzaju diety. Narastające stężenie tego związku w organizmie może być przyczyną

przewlekłej choroby nerek (*Chronic Kidney Disease*, CKD), która stanowi poważny problem medyczny i społeczny [1]. Ponadto, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z 2012 r., gwałtowny wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 0,3 mg/dl lub więcej w ciągu 48 h lub zmniejszenie diurezy < 0,5 ml/kg/h przez 6 h jest rozpoznawane jako ostre uszkodzenie nerek (*Acute Kidney Injury*, AKI), będące stanem bezpośredniego zagrożenia życia [2].

Należy zaznaczyć, że mimo powszechnego zlecenia oznaczeń kreatyniny w surowicy krwi zarówno w celach profilaktycznych, jak i diagnostycznych, parametr ten nie ma wystarczającej czułości i swoistości diagnostycznej do ostatecznego potwierdzenia rozpoznania CKD lub AKI.

Wskaźnik ten stanowi jednak istotne uzupełnienie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań obrazowych.

Przygotowanie pacjenta do badania

Oznaczenie stężenia kreatyniny można wykonać w surowicy, osoczu, bądź w moczu przy zastosowaniu odpowiedniego rozcieńczenia. Krew winna być pobrana na czczo między godziną 7.00 a 10.00, po co najmniej 8-godzinnym odpoczynku nocnym, przy ograniczeniu palenia papierosów oraz intensywnego wysiłku fizycznego na dobę przed badaniem. Nie zaleca się pobierania krwi do probówki z heparyną amonową, jeżeli stężenie kreatyniny w osoczu ma być wykonane metodą pomiaru stężenia amoniaku. Nie wykazano, aby inne antykoagulanty zmieniły wyniki oznaczeń stężenia kreatyniny w osoczu [3]. Ocenę wydalania kreatyniny wykonuje się w dobowej zbiórce moczu (DZM). Błędne wykonanie DZM stanowi główną przyczynę otrzymania niewiarygodnego wyniku. Każde laboratorium wykonujące tego typu badania winno dysponować odpowiednio sformułowanymi instrukcjami dla pacjenta (Ryc. 1). Kluczowe jest, aby osoba przygotowująca się do zbiórki moczu, nie zmieniała nawyków żywieniowych oraz korzystała z dedykowanych pojemników do DZM. Lekarz zlecający badanie winien uświadomić choremu podczas wizyty, jak istotne jest postępowanie zgodne z wytycznymi laboratorium.

Rycina 1. Instrukcja wykonania dobowej zbiórki moczu.



Metody oceny filtracji kłębuszkowej nerek

Wśród dostępnych metod wyróżnia się:

- badania klirensowe:
 - nerkowe,
 - osoczowe.
- wskaźniki matematyczne, obliczane na podstawie stężenia danego markera w surowicy krwi.

Badania klirensowe

Klirens danej substancji, czyli objętość osocza oczyszczonego z tej substancji w jednostce czasu, jest miarą filtracji kłębuszkowej (*Glomerular Filtration Rate, GFR*). Wskaźnik ten jest obecnie uznawany za najlepsze narzędzie oceniające upośledzenie funkcji filtracyjnej nerek, a także za podstawę określenia stadium CKD [4]. Ze względu na rodzaj związku oczyszczanego przez organizm, wyróżnia się klirensy substancji egzogennej oraz endogennej.

Inulina, będąca jedną z substancji egzogennych podawanych dożylnie we wlewie ciągłym, jest złotym standardem oceny GFR, jednak – z uwagi na małą dostępność oraz inwazyjną procedurę – jest rzadko stosowana w praktyce klinicznej. Innymi markerami są związki radioaktywne, takie jak ⁵¹Cr-EDTA i ¹²⁵I-jodotaleminian oraz nieradioaktywne, jak joheksol i jotalamat. Stosowanie związków radioaktywnych w rutynowej pracy szpitala jest nieco łatwiejsze, jednak utylizacja tego typu odpadów może stanowić problem [5].

Badania klirensowe substancji endogennej są łatwiejsze w wykonaniu, ze względu na brak konieczności stosowania wlewów dożylnych. W Polsce najczęściej oznaczanym związkiem wewnątrzpochođnym jest kreatynina, głównie z powodu łatwości wykonywania analizy oraz niskich kosztów badania. Wiarygodność wyników zależy jednak w dużym stopniu od fazy przedanalizy, obejmującej m.in. przygotowanie pacjenta do badania. Należy podkreślić, że pojęcia GFR oraz klirens kreatyniny nie są tożsame, ponieważ związek ten w ok. 5% ulega sekrecji kanalikowej [6]. W Tabeli 1. przedstawiono markery wykorzystywane w badaniach klirensowych.

Tabela 1. Markery wykorzystywane w badaniach klirensowych.

Klirens	Nerkowy	Osoczowy
Materiał badany	surowica/osocze mocz	osocze
Substancje egzogenne	złoty standard: inulina we wlewie stałym	● srebrny standard: inulina w bolusie ● związki radioaktywne
Substancje endogenne	brązowy standard: kreatynina w DZM	● kreatynina do wyliczenia eGFR ● cystatyna C

Wskaźniki matematyczne szacujące szybkość filtracji kłębuszkowej nerek

W związku z licznymi problemami technicznymi dotyczącymi prawidłowego przeprowadzenia badań klirensowych, a także z uwagi na komfort pacjenta, pod koniec lat 90. XX w. wprowadzono pojęcie szacowanej wielkości filtracji kłębuszkowej (*Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR*), które jest powszechnie stosowane w praktyce klinicznej i ambulatoryjnej.

Wzory uwzględniające stężenie kreatyniny w surowicy krwi

W 1976 r. Cockcroft i Gault zaproponowali pierwszy wzór do obliczania eGFR na podstawie stężenia kreaty-

Tabela 2. Najczęściej stosowane wzory do szacowania wielkości filtracji kłębuszkowej [13].

Nazwa wzoru	Równanie [ml/min/1,73 m ²]
MDRD (<i>Modification of Diet Renal Disease</i>) – pełny	$eGFR = A \times B \times 170 \times Alb^{+0,318} \times P_{kreat}^{-0,999} \times \text{wiek}^{-0,176} \times BUN^{-0,170}$ <p> P_{kreat} – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dL]; BUN – stężenie azotu mocznika [mg/dL]; Alb – stężenie albuminy w surowicy [g/dL]; A=1 dla mężczyzn; 0,762 dla kobiet; B=1,18 dla rasy czarnej; B=1 dla pozostałych ras </p>
MDRD uproszczony	$eGFR = A \times B \times 175 \times P_{kreat}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203}$ <p> P_{kreat} – stężenie kreatyniny w surowicy lub osoczu [mg/dL]; A=1 dla mężczyzn; 0,742 dla kobiet; B=1,21 dla rasy czarnej; B=1 dla pozostałych ras </p>
Schwartz (2009) – dotyczy dzieci z CKD od postaci łagodnej do ciężkiej (eGFR między 15 a 75 ml/min/1,73 m ²)	$eGFR = \frac{k \times A}{P_{kreat}}$ <p> A – długość ciała [cm] k – współczynnik zależny od wieku dziecka i jego masy urodzeniowej P_{kreat} – stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dL] </p>

niny w surowicy krwi oraz wieku, płci, rasy i masy ciała badanego. Warto zwrócić uwagę na fakt, że przy opracowywaniu tego wzoru stężenie kreatyniny w surowicy krwi było oznaczane metodą Jaffégo, obarczoną dużym błędem systematycznym oraz podatną na interferencje (m.in. ze strony glukozy, ketonów, kwasu askorbinowego, białek). Czynniki ograniczające stosowanie tego wzoru są: wiek (wzór nie sprawdza się u małych dzieci), otyłość, zaburzenia gospodarki wodnej, dieta wysoko-białkowa (sportowcy).

W 1999 r. KDGIO zaproponowała równanie MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), który pomija masę ciała pacjenta. Do obliczania eGFR na podstawie tego równania oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi powinno być wykonane metodą enzymatyczną, mniej podatną na interferencje. Istotne klinicznie są wartości wyników poniżej 60 ml/min/1,73 m² przedstawiane w postaci dokładnej wartości liczbowej, natomiast każdy wynik powyżej tej granicy opisywany jest jako > 60 ml/min/1,73 m² [7].

W 2009 r. organizacja *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) zaproponowała wzór uwzględniający te same zmienne. Do jego opracowania zebrano licznější grupę badaną, o bardziej zróżnicowanym statusie zdrowotnym. Standaryzację oznaczeń stężeń kreatyniny w surowicy krwi przeprowadzono z zastosowaniem metody referencyjnej, jaką jest spektrometria mas rozcieńczenia izotopowego (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*, IDMS). W metaanalizach porównujących wzory Cockcrofta-Gaulta (CG), MDRD oraz CKD-EPI

wykazano, że równanie MDRD ma wyższą od równania CKD-EPI czułość diagnostyczną, rozumianą jako odsetek wyników dodatnich u wszystkich chorych [8]. Zatem wśród uzyskanych wyników przeważać będą prawdziwie oraz fałszywie dodatnie, co zmniejsza ryzyko przeoczenia osób chorych. Natomiast CKD-EPI charakteryzuje się najlepszą dokładnością analityczną, czyli zgodnością uzyskanego oznaczenia z wartością rzeczywistą [9].

Ocena czynności nerek wśród dzieci, u których filtracja kłębuszkowa zmienia się wraz z wiekiem, nie jest łatwym zadaniem. Spośród kilku wzorów matematycznych równanie Schwartz – opracowane w latach 80. – jest nadal powszechnie wykorzystywane w praktyce klinicznej, bowiem uwzględnia znajomość stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz wzrost pacjenta. Pierwotnie w równaniu wykorzystywano stężenie kreatyniny oceniane metodą Jaffégo. W 2002 r. skorygowano ten wzór o stężenie kreatyniny oznaczone metodą enzymatyczną (Tab. 2) [10].

Michels i wsp. porównali wzory na szacowaną wielkość filtracji kłębuszkowej tj. MDRD, CKD-EPI oraz CG z metodą referencyjną GFR na podstawie substancji egzogennej, tj. jodotaleminianu znakowanego radioaktywnie. Największą dokładnością charakteryzował się wzór MDRD (Tab. 3) [11].

Wzory uwzględniające stężenie cystatyny C w surowicy krwi

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie oznaczaniem cystatyny C (CysC) inhibitora proteaz cysteino-

Tabela 3. Porównanie wzorów na szacowaną wielkość filtracji kłębuszkowej do wyższego standardu oceny funkcji nerek badania klirensowego w oparciu o klirens 125I-jodotaleminianu [13].

Wzór	Średnie całkowite obciążenie [%]	Całkowita precyzja [%]	Średnie bezwzględne obciążenie [%]	Bezwzględna precyzja [%]	Dokładność w obrębie 30%* [%]
Cockcroft-Gault	9,9	19,2	15,3	15,2	74,2
MDRD	0,8**	24,7	14,6	19,9	81,2
CKD-EPI	4,5	16,7	12,3**	12,1	84,5***

* odsetek pacjentów, u których szacowana czynność nerek mieściła się w granicach 30% zmierzonego GFR

** $p \leq 0,01$ vs. pozostałe wzory

*** $p < 0,01$ vs. wzór Cockcrofta-Gaulta, $P=0,14$ vs. wzór MDRD

wych jako markera estymacji GFR. Cystatyna C ulega w 99% resorpcji w kanalikach nerkowych, a jej stężenie w surowicy krwi nie zależy od płci, wzrostu, masy ciała i masy mięśniowej, diety oraz pochodzenia etnicznego. W związku z tym eGFR CysC znalazł zastosowanie, jako badanie potwierdzające obniżenie filtracji kłębuszkowej nerek i wykryte wcześniejszym badaniem eGFR polegającym na oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Na podstawie oznaczeń stężenia CysC w surowicy metodami immunochemicznymi, tj. nefelometryczną PENIA bądź turbidymetryczną PETIA, opracowano wzory służące do wyliczenia eGFR, m.in. Hoeka, Larsona i Grubba. Wzory te podlegają wciąż modyfikacjom. Wielu badaczy preferuje zastosowanie tych wzorów do oznaczenia GFR u dzieci i u osób w podeszłym wieku [12].

Kontrola jakości wyników oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy krwi

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia RP z dnia 23 marca 2006 r. każde medyczne laboratorium diagnostyczne jest zobowiązane do prowadzenia stałej wewnętrznej kontroli jakości wykonywanych badań laboratoryjnych. W przypadku oznaczeń stężenia kreatyniny w surowicy wszystkie metody powinny być spójne metrologicznie z metodą definitywną IDMS. Dopuszczalna nieprecyzyjność metody wynosi < 8% a błąd systematyczny (względem IDMS) < 5% [13]. Ponadto, laboratoria medyczne są zobowiązane do udziału w programie zewnętrznej laboratoryjnej kontroli jakości organizowanym przez Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej. Wyniki oznaczeń wykonanych w danej placówce są odnoszone do innych laboratoriów z uwzględnieniem metody oznaczenia, stosowanych odczynników oraz aparatury laboratoryjnej. Na podstawie uzyskanych wyników ośrodek otrzymuje świadectwo uczestnictwa, ale tylko wówczas, gdy wyniki uzyskane z oznaczeń wytypowanych parametrów są zadowalające [14].

Monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy krwi u pacjentów stosujących nowe, doustne leki antykoagulatoryjne

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe dotyczą większości społeczeństwa i częściej występują wśród osób w podeszłym wieku, u których również obserwuje się przewlekłą chorobę nerek [15].

Tabela 4. Wpływ leków przeciwzakrzepowych na wyniki podstawowych badań koagulologicznych.

Badanie	Dabigatran	Rywaroksaban
PT (czas protrombinowy)	↑	↑↑↑
APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji)	↑↑	↑↑
TT (czas trombinowy)	↑↑↑	Bez zmian

Nowe doustne leki antykoagulatoryjne obejmują bezpośrednie inhibitory trombiny, takie jak: dabigatran oraz bezpośrednie inhibitory aktywnego czynnika X jak rywaroksaban i apiksaban, niebędące antagonistami witaminy K, do których należy acenokumaryl i warfaryna [16]. NOAC (*Non-vitamin K antagonist Oral AntiCoagulants*), w odróżnieniu od antagonistów witaminy K, nie wymagają monitorowania dawek leków oznaczaniem czasu protrombinowego (PT) wyrażanym jako INR (*International Normalised Ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Warto jednak nadmienić, że wyżej wymienione preparaty poprzez wpływ na układ krzepnięcia krwi zmieniają wyniki podstawowych badań koagulologicznych (Tab. 4). W wyborze optymalnej dla pacjenta terapii, należy mieć na uwadze drogi eliminacji obu leków nowej generacji [17].

Eliminacja dabigatranu w 85% odbywa się drogą nerkową, stąd zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności w stosowaniu tego leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min [18], natomiast rywaroksaban jest eliminowany drogą nerkową w 35%, wobec czego zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu tego leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny w zakresie 15-29 ml/min. U osób z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min stosowanie tego leku nie jest zalecane. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem funkcji filtracyjnej nerek (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) oraz/lub przyjmujących leki zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu, należy również zachować szczególną ostrożność [16, 17]. Nowojorska *National Kidney Foundation* zaleca, aby

Tabela 5. Decyzje dotyczące terapii dabigatranem u pacjentów z migotaniem przedsionków, podejmowane na podstawie oceny funkcji nerek z wykorzystaniem wzoru MDRD [20].

Terapia dabigatranem na podstawie wzoru MDRD	Wartości uzyskane za pomocą wzorów CG oraz MDRD	Pacjenci < 80. r.ż.		Pacjenci ≥ 80. r.ż.	
		N	%	N	%
Nieprawidłowo zidentyfikowane przeciwwskazanie na podstawie wzoru MDRD	CG ≤ 30 oraz MDRD < 30	41	1,5	13	0,9
Niewłaściwa w sytuacji klinicznej redukcja dawki na podstawie wzoru MDRD	CG ≥ 50 oraz MDRD 30 -< 50	149	5,5	-	-
Prawidłowe leczenie		2351	86,9	1190	84,1
Przedawkowanie – brak redukcji dawki na podstawie wzoru MDRD	CG 30 -< 50 oraz MDRD ≥ 50	144	5,3	-	-
Przedawkowanie- omińnięcie przeciwwskazania na podstawie wzoru MDRD	CG < 30 oraz MDRD ≥ 30	21	0,8	211	14,9
Razem		2706		1404	

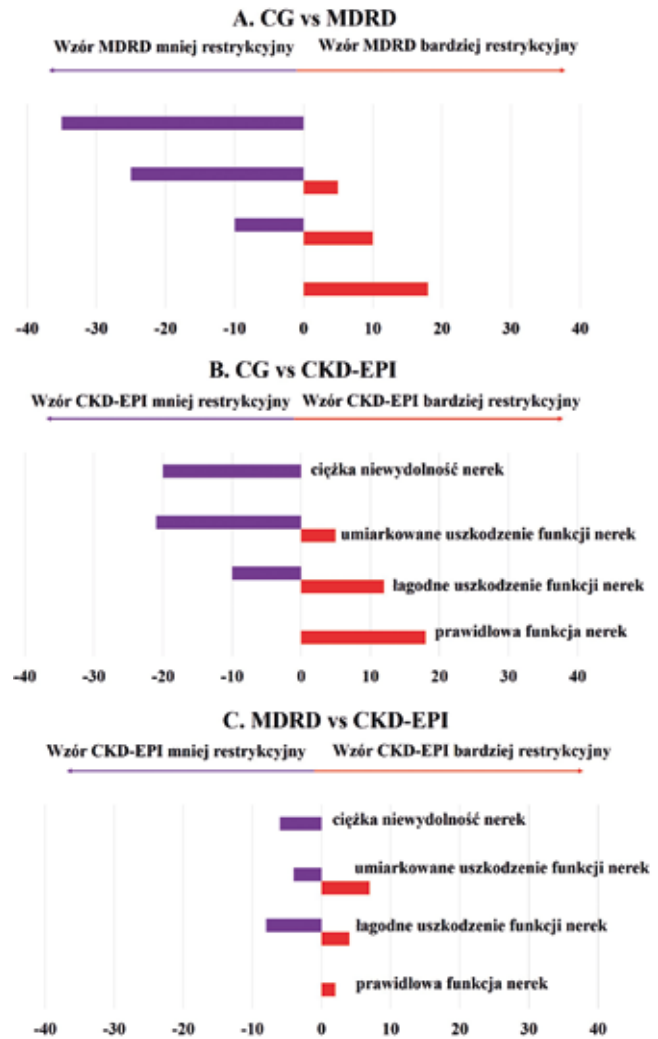
do określania zdolności filtracyjnej nerek na podstawie obliczeń szacunkowych uwzględniających stężenie kreatyniny w surowicy krwi, stosować wzór CKD-EPI. Wykazano bowiem, że wyniki uzyskiwane za pomocą tego wzoru dobrze odzwierciedlają wszystkie stadia PChN [19]. Jednak w wyborze odpowiedniej doustnej terapii przeciwzakrzepowej zaleca się wykorzystanie wzoru Cockcrofta-Gaulta, który był stosowany w badaniach klinicznych tych leków. Ostatnio porównano skuteczność doboru dawkowania nowych doustnych antykoagulantów w zależności od wzoru (MDRD, CKD-EPI, CG) użytego do oceny funkcji filtracyjnej nerek. MacCallum i wsp. wykazali, że kwalifikowanie na podstawie wzoru MDRD zamiast CG, u pacjentów z migotaniem przedsionków stosujących NOAC, w przypadku osób po 80. roku życia w niemal 15% przypadków doprowadziło do błędnej kwalifikacji do leczenia dabigatranem, a wśród badanych < 80. roku życia w 5% przypadków do zalecenia nieodpowiedniej dawki preparatu (Tab. 5) [20].

Wiele badań poświęcono również analizie częstości występowania PChN u pacjentów stosujących NOAC ze wskazań kardiologicznych. Wykazano, że zaburzenia filtracji kłębuszkowej nerek nasilają się w trakcie stosowanego leczenia przeciwzakrzepowego, wobec czego niezbędne staje się monitorowanie funkcji filtracyjnej nerek podczas terapii NOAC [21]. Zgodność wzorów MDRD i CG w ocenie funkcji filtracyjnej nerek sięgała ok. 80%, jednakże w miarę pogarszania się filtracji kłębuszkowej, zgodność ta istotnie obniżała się, podobnie jak w przypadku porównania wzoru CKD-EPI ze wzorem CG. Wykazano natomiast wysoką zgodność wzorów MDRD i CKD-EPI (Ryc. 2) [22].

Manzano-Fernandez i wsp. wykazali, że w przypadku pacjentów kardiologicznych, osób starszych lub osób z obniżonym klirensiem kreatyniny endogennej, niezgodność wzorów MDRD, CKD-EPI w porównaniu ze wzorem CG sięgała nawet 30%, co przekładało się na nieodpowiednie dawkowanie dabigatranu (Ryc. 3) [23].

Freyburger i wsp. wykazali, że zarówno dabigatran, jak i rywaroksaban wydłużają czas częściowej aktywacji tromboplastyny (*Activated Partial Thromboplastin Time*, APTT) oraz czas protrombinowy (*Prothrombin Time*, PT). Rywaroksaban wydłuża APTT oraz PT średnio 1,5-krotnie, natomiast dabigatran odpowiednio 2-krotnie oraz 1,2-krotnie. Wyniki oznaczeń koagulologicznych charakteryzowały się bardzo dużą zmiennością międzypersonalną, co uniemożliwia ustalenie odpowiednich przedziałów wartości referencyjnych dla pacjentów stosujących NOAC, u których filtracja kłębuszkowa nerek była upośledzona [24]. Wykazano, że upośledzona filtracja kłę-

Rycina 2. Odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków przeklasyfikowanych do różnych stadiów Europejskiej Agencji Leków na początku badania podczas szacowania eGFR za pomocą wzorów: Cockcrofta-Gaulta, MDRD oraz CKD-EPI [21].



buszkowa nerek wydłuża czas eliminacji tego leku z 12 do nawet 34 godzin [25]. Pacjenci po 75. roku życia, którzy regularnie stosowali ten lek w dawce 150 mg/dobę, mieli ponad 5% wyższe ryzyko masywnego krwawienia w skali roku. U osób z eGFR rzędu 30-50 ml/min, które stosowały dabigatran, stężenia leku we krwi osiągały wartości dwu- a nawet trzykrotnie wyższe w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją filtracyjną nerek, a ryzyko masywnego krwawienia było o 5,3% wyższe. W Tabeli 6 przedstawiono proponowane dawkowanie leku w zależności od szacunkowego klirensu kreatyniny. W Tabeli 7 przedstawiono proponowany schemat postępowania

Rycina 3. Rozbieżności w zaleceniach odnośnie dawkowania nowych doustnych antykoagulantów dla wzoru MDRD oraz CKD-EPI w porównaniu z dawkowaniem opartym na wzorze Cockcrofta-Gaulta. A- dabigatran, B-rywaroksaban, C-apiksaban [22].

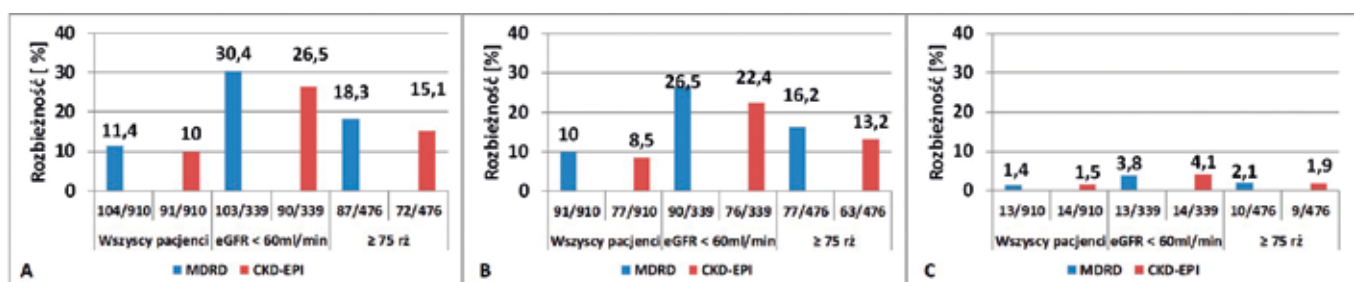


Tabela 6. Proponowane dawkowanie dabigatranu w zależności od klirensu kreatyniny pacjenta [24].

Klirens kreatyniny	Dawkowanie
> 30 ml/min	150 mg dwa razy na dobę, doustnie
15-30 ml/min	75 mg dwa razy na dobę, doustnie
< 15 ml/min lub pacjenci hemodializowani	nierekomendowane

około zabiegowego u pacjentów przyjmujących dabigatran, w zależności od funkcji filtracyjnej nerek oraz ciężkości planowanych zabiegów [25].

Hassan i wsp. wykazali, że stosowanie NOAC u pacjentów poddawanych zabiegom na otwartym sercu, zwłaszcza w przypadku upośledzonej funkcji filtracyjnej nerek, jest czynnikiem istotnie przedłużającym ich pobyt w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Badacze ci sugerują odstawienie NOAC na 10 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym [26].

W przypadku wystąpienia ostrej niewydolności nerek należy bezwzględnie zrezygnować z leczenia przeciwzakrzepowego lekiem z grupy NOAC. Pacjenci z chorobami nerek, poddani terapii NOAC, winni pozostać pod stałą kontrolą lekarską. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wydało rekomendację, w których zaleca w tej grupie chorych kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz wyliczenie wielkości eGFR minimum raz na 12 miesięcy. W przypadku wartości eGFR < 60 ml/min eksperci sugerują ustalenie częstotliwości kontroli klirensu kreatyniny w ciągu roku poprzez podzielenie ostatniego wyniku eGFR przez 10. W przypadku dodatkowych czynników ryzyka, takich jak podeszły wiek oraz liczne choroby współistniejące, należy dodatkowo rozważyć zwiększenie częstotliwości wykonywania oznaczeń stężenia tego parametru, szczególnie w przypadku stosowania dabigatranu [27].

Tabela 7. Proponowany schemat postępowania okołozabiegowego u pacjentów przyjmujących dabigatran, w zależności od funkcji nerek oraz ciężkości planowanych zabiegów [24].

Klirens kreatyniny	Okres półtrwania dabigatranu [godziny]	Zabiegi o niskim ryzyku krwawienia	Zabiegi o wysokim ryzyku krwawienia
≥ 50 ml/min	15 (12-34)	Ostatnia dawka leku 24 h przed zabiegiem	Ostatnia dawka leku 48-72 h przed zabiegiem
30-49 ml/min	18 (13-23)	Ostatnia dawka leku 48-72 h przed zabiegiem	Ostatnia dawka leku 96 h przed zabiegiem
< 30 ml/min	27 (22-35)	Ostatnia dawka leku 96 h przed zabiegiem	Ostatnia dawka leku 96 h przed zabiegiem

Tabela 8. Wzór CKD-EPI do obliczenia eGFR zalecany do stosowania u pacjentów przed podaniem gadolinowych i jodowych środków kontrastowych [27].

Płeć	Stężenie kreatyniny w surowicy (sCr) [μmol/L]	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Uwagi
Kobiety	≤ 62	$144 \times (sCr/62)^{-0,329} \times 0,993^{\text{wiek}}$	<ul style="list-style-type: none"> wiek w latach u osób pochodzenia afroamerykańskiego należy pomnożyć wartości równań przez 1,159 przelicznik stężenia kreatyniny: 1 mg/dL=88,4 μmol/L
	> 62	$144 \times (sCr/62)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$	
Mężczyźni	≤ 80	$141 \times (sCr/80)^{-0,411} \times 0,993^{\text{wiek}}$	
	> 80	$141 \times (sCr/80)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$	

Ocena filtracji kłębuszkowej nerek przed podaniem środków kontrastowych

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Radiologii Urogenitalnej (*European Society of Urogenital Radiology*, ESUR) przed podaniem gadolinowych lub jodowych środków kontrastowych osobom ≥ 18. roku życia, należy ocenić funkcję filtracyjną nerek przez oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi i oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej za pomocą wzoru CKD-EPI. Wzór ten ma różne współczynniki w zależności od rasy, płci oraz stężenia kreatyniny w surowicy krwi. U kobiet wartością graniczną jest stężenie 62 μmol/L (0,70 mg/dL), u mężczyzn 80 μmol/L (0,90 mg/dL). U dzieci należy stosować zmodyfikowany wzór Schwartza, pamiętając o tym, aby w miarę możliwości oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi wykonać metodą enzymatyczną [13, 28]. Wzory te zostały szczegółowo przedstawione w Tabeli 8. Zazwyczaj pacjent zgłaszający się na badanie rezonansu lub tomografii komputerowej jest informowany odpowiednio wcześniej, że w dniu badania powinien zgłosić się z aktualnym wynikiem oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Podsumowanie

Poszukiwania optymalnego markera oceny funkcji filtracyjnej nerek trwają od dziesięcioleci. Mimo że endogenna kreatynina nim nie jest, to niski koszt uzyskania wyniku oraz powszechność badania sprawiają, że większość decyzji klinicznych uwzględnia właśnie ten parametr. Ocena GFR na podstawie klirensu kreatyniny w dobowej zbiorce moczu jest najbardziej zbliżona do wartości uzyskanych metodą referencyjną, ale tylko w przypadku wykonania prawidłowej zbiórki moczu. W celu uniknięcia wystąpienia błędu przedanalizycznego stopień przesączania kłębuszkowego nerek najczęściej oblicza się za pomocą równań matematycznych.

U pacjentów diagnozowanych w kierunku CKD oraz poddawanych badaniom obrazowym z użyciem środków kontrastowych ocena funkcji filtracyjnej nerek powinna opierać się na obliczeniu eGFR z zastosowaniem wzoru CKD-EPI. Zarówno doustne antykoagulanty, takie jak dabigatran i rywaroksaban, jak i środki kontrastowe są w dużej mierze wydalane przez nerki. Stąd też pacjenci, szczególnie kardiologiczni oraz przygotowujący do zabiegów operacyjnych, powinni być przebadani w kierunku wydolności nerek. Należy jednak pamiętać, że badania kliniczne prowadzone nad lekami przeciwwązkrzepowymi wykorzystywały jedynie wzór Cockcrofta-Gaulta do oszacowania zdolności filtracyjnej nerek.

Coraz częściej przepisywane pacjentom doustne leki antykoagulacyjne grupy NOAC cieszą się dużą popularnością, m.in. z uwagi na to, że nie wymagają dostosowania dawki leku do wartości regularnego pomiaru INR. Jednakże fakt eliminacji tych preparatów drogą nerkową sprawia, że okresowa ocena wydolności nerek powinna stać się rutynowym postępowaniem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym w tej grupie chorych.

Współpraca lekarza-klinicyisty z diagnostą laboratoryjnym oraz personelem wykonującym badania jest kluczowa dla postawienia prawidłowej diagnozy i terapii pacjentów, u których niezbędna jest ocena funkcji filtracyjnej nerek.

Piśmiennictwo

1. Levey S. A, Coresh J, Chronic kidney disease, *Lancet*, 2012; 379; 165-180
2. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K. U, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 2013; 3, 20-22
3. Sapa A, *Chemia kliniczna dla studentów analityki medycznej. Podstawy walidacji metody. Metody oznaczania wybranych parametrów biochemicznych*, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, 2015; 218-219
4. Stevens L. A, Coresh J, Greene T, Levey A. S, Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate, 2006; 354, 23, 2474-2483
5. Qi Z, Whitt I, Mehta A et al. Serial determination of glomerular filtration rate in conscious mice using FITC-inulin clearance, *AJP-Renal Physiol*, 2004; 286, 594-596
6. Niemczyk S, Piotrowska M, Szamotulska K, Przydatność oznaczeń stężeń kreatyniny i cystatyny C w ocenie funkcji filtracyjnej nerek w przewlekłej chorobie nerek i schorzeniach współistniejących, *Pol Merk Lek*, 2012; 32: 313-317
7. Sztefko K, *Badania laboratoryjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie tętnicze*, 2009; 13, 2, 125-130
8. Sztefko K, *Medyczne laboratorium diagnostyczne w praktyce*, Warszawa, PZWL, 2021; 288-309
9. Błazucka U, Iwanowska M, Bobilewicz D, Zakres stężeń kreatyniny w odniesieniu do wartości szacowanego przezszacowania kłębuszkowego (eGFR), *Diagn Lab*, 2016; 52 (3): 197-200
10. Ziółkowska H, *Przewlekła choroba nerek u dzieci*, *Nowa Pediatria*, 2010; 2, 50-66
11. Michels W. M, Grootendorst D. C, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD- EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 1003-1009, doi: 10.2215/CJN.06870909
12. Sodolska M, Walczak K, Krysicka A, Moczulski D, Użyteczność cystatyny C w ocenie funkcji nerek u osób po roku życia bez cukrzycy, *Gerontologia Polska*, 2010; 18, 3, 120-125
13. Kieć-Dembińska A, Naskalski J. W, Solnica B, *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*, Urban&Partner, 2017; 489-492
14. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych z późn. zm. Dz. U. z 2016 r. poz. 1665
15. Huang M-J, Wei R-bao, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study, *BMJ Open* 2017; 7: e014294, doi:10.1136/bmjopen-2016-014294
16. Janiec W, *Kompendium farmakologii*, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, 2015; 259-260
17. Raszeja-Szpecht A, *Badania układu hemostazy w praktyce laboratoryjnej*, *Bio-Ksel*, 2015; 83-84
18. Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Implications of Dabigatran, a Direct Thrombin Inhibitor, for Oral Surgery Practice, *J Can Dent Assoc*, 2013; 79, d74: 1-7
19. Levey A. S, Stevens L. A, Schmid C. H, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612
20. MacCallum P. K, Mathur R, Hull SA, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study, *BMJ Open*, 2013; 3: e003343, doi:10.1136/bmjopen-2013-003343
21. Cayuelas JMA, Martínez C. C, Flores Blanco P. J, et al. Kidney function monitoring and nonvitamin K oral anticoagulant dosage in atrial fibrillation, *Eur. J. Clin. Invest*, 2018; 48, 0-2
22. Hawkins N. M, Jhund P. S, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment, *EJHF*, 2016; 18: 1162-1171
23. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas J. M, Marín F, et al. Comparison of Estimated Glomerular Filtration Rate Equations for Dosing New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation, *Rev Esp Cardiol*, 2015; 68 (6): 497-504, <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.06.026>
24. Freyburger G, Macouillard G, Labrouche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement, *Thrombosis Research*, 2011; 127: 457-465
25. Ganetsky M, Babu K. M, Salhanick S. D, et al. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant, *Journal of Medical Toxicology*, 2011; 7: 281-287
26. Hassan K, Bayer N, Schlingloff F, et al. Bleeding Complications After Use Of Novel Oral Anticoagulants In Patients Undergoing Cardiac Surgery, *The Annals of Thoracic Surgery*, 2018; 105, 3, 702-708
27. Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation, *European Heart Journal*, 2018; 39, 1348-1350
28. Wytyczne ESUR dotyczące środków kontrastowych, wersja polska 10.0, 2018; 18-32