

Antikoagulačnou liečbou podmienená nefropatia

Doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mim. prof.¹, MUDr. Lucia Tichá^{1,2}

¹Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra všeobecného lekárstva

²Interná klinika SZU, Univerzitná nemocnica – Nemocnica sv. Michala, Bratislava

Predávkovanie antikoagulačnou (AK) liečbou môže viesť k nefropatii charakterizovanej akútnym obličkovým poškodením (AKI) podmieneným výraznými intraglomerulárnymi hemorágiami s erytrocytárnou obštrukciou tubulov. Medzi jej klinické prejavy patrí aj hematuria. Antikoagulačnou podmienená nefropatia (ARN) sprevádza liečbu antagonistami vitamínu K (VKA), ako aj novými orálnymi antikogulanciami (NOAK). Predstavuje závažnú, poddiagnostikovanú klinickú komplikáciu sprevádzajúcu liečbu AK, ktorá zvyšuje mortalitu a morbiditu. Významne skracuje 1-ročné (68,9 % s ARN vs 81,1 % bez ARN; $p = 0,049$), ako aj 5-ročné prežívania (58 % s ARN vs 73 % bez ARN, $p < 0,001$) pacientov s hodnotami INR (International Normalized Ratio) > 3 . Okrem toho je aj rizikovým faktorom rozvoja a progresie chronickej obličkovej choroby (CKD). Epizódy ARN sa vyskytujú až u 20,5 % pacientov liečených warfarínom. Medzi rizikové faktory rozvoja ARN patria predchádzajúca CKD, vek, artériová hypertenzia, diabetická nefropatia, glomerulonefritída a srdcové zlyhávanie. Chronická obličková choroba je najdôležitejším rizikovým faktorom rozvoja ARN (33 – 37 % vs 16,5 % u pacientov bez CKD), nakoľko vyššie hodnoty INR môžu byť, vďaka nerenálnemu klírensu, dosiahnuté už pri nižších dávkach warfarínu. Diagnóza ARN sa stanovuje na základe vzniku AKI bez inej známej renálnej etiológie, prítomnosti makroskopickej alebo mikroskopickej HU, ktorá však môže aj absentovať, a súčasne zvýšenej hodnoty INR. Základom liečby ARN je vysadenie AK liečby s normalizovaním hemokoagulačných parametrov (INR), čím sa ovplyvní glomerulárne krvácanie a poškodenie obličiek, a podávanie N-acetylcysteínu s využitím jeho antioxidačného účinku v prevencii rozvoja AKI.

Kľúčové slová: antikoagulačná liečba, antikoagulačnou liečbou podmienená nefropatia, chronická obličková choroba, INR

Anticoagulation-related nephropathy

Anticoagulant (AC) overdose may lead to nephropathy, characterized by acute renal impairment (AKI) due to marked intraglomerular haemorrhages with erythrocyte tubule obstruction and clinical manifestations include hematuria. Anticoagulation-related nephropathy (ARN) accompanies treatment with vitamin K antagonists (VKA) as well as novel oral anticoagulants (NOAC). It is a serious, underdiagnosed, clinical complication accompanying AC treatment that increases mortality and morbidity. Significantly reduces 1-year (68.9 % with ARN vs 81.1 % without ARN; $p = 0.049$) as well as 5-year survival (58 % with ARN vs 73 % without ARN, $p < 0.001$) in patients with higher INRs (International Normalized Ratio) > 3 . It is also a risk factor for the development and progression of chronic kidney disease (CKD). ARN episodes occur in up to 20.5 % of patients treated with warfarin. Risk factors for the development of ARN include previous CKD, age, arterial hypertension, diabetic nephropathy, glomerulonephritis, and heart failure. Chronic renal disease is the most important risk factor for the development of ARN (33 – 37 % vs 16.5 % in patients without CKD), as higher INR values can be achieved at lower doses of warfarin due to non-renal clearance. AKI without any other known renal aetiology, presence of macroscopic or microscopic HU, which may, however, also be absent and increased INR. The basis of ARN therapy is discontinuation of AC therapy with normalization of hemocoagulation parameters (INR), thereby affecting glomerular bleeding and kidney damage and administration of N-acetylcystein using its antioxidant effect to prevent the development of AKI.

Key word: anticoagulant treatment, anticoagulant-related nephropathy, chronic kidney disease, INR

Via pract., 2020;17(1):17-22

Antitrombotiká a ich rozdelenie

Antitrombotiká patria celosvetovo k najviac používaným liekom. Ich liečba je sprevádzaná mnohými závažnými nežiaducimi účinkami, medzi ktoré nepochybne patrí krvácanie vrátane hematurie. Preto je nevyhnutné pri ich indikáciách zvážiť prínos a riziko liečby, ako aj monitorovať prípadné nežiaduce účinky počas ich podávania (1).

Podľa mechanizmu účinku sa klasifikujú na protidoštičkové lieky, antikoagulanciá (AK) a fibrinolytiká (trombolytiká) (1).

Protidoštičkové lieky – inhibujú aktiváciu a agregáciu krvných doštičiek.

Sú účinné najmä v prevencii vzniku artériových trombov bohatých na krvné doštičky. Patria sem kyselina acetylsalicylová (ASA), tienopyridíny (tiklopidín, klopidogrel, prasugrel) a non-tienopyridíny (tikagrelor).

Antikoagulanciá – sú dostupné v parenterálnej alebo perorálnej forme. Medzi parenterálne patria heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), nefrakcionovaný heparín (UFH) a syntetické inhibitory faktora Xa (pentasacharidy, najmä fondaparín). Klasickými perorálnymi AK sú antagonisti vitamínu K (VKA), ktoré sú kumarínovými derivátmi a patria medzi nepriame

antikoagulanciá, inhibujúce biosyntézu koagulačne aktívnych faktorov závislých od vitamínu K (faktor II, VII, IX a X) v pečeni. Najčastejšie používaným je warfarín. Indikované sú v terapii a prevencii tromboembolických a vaskulárnych, potenciálne fatálnych, komplikácií kardiovaskulárnych (KV) ochorení. K ich nevýhodám patrí variabilita v odpovedi na dávku, oneskorený nástup aj odznenie účinku, úzke terapeutické okno, genetické variácie metabolizmu a interakcie s potravinami a liekmi, ktoré vyžadujú časté monitorovanie a úpravy dávok.

Postupne sa do klinickej praxe zavádzajú perorálne AK druhej gene-

rácie, nové orálne antikoagulanty (NOAK), ktoré priamo inhibujú faktor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) alebo trombín (dabigatran) (tabuľka 1) (2, 3). Priame antagonizovanie jediného cieľa v koagulačnej kaskáde sa celkom odlišuje od mechanizmu pôsobenia VKA. Ich skupinovú výhodou je, že si nevyžadujú pravidelné monitorovanie laboratórnych hemokoagulačných parametrov.

Fibrinolytiká – podávajú sa pri akútnych stavoch v urgentnej medicíne alebo u hospitalizovaných pacientov.

Porovnanie účinku a nežiaducich účinkov warfarínu a nových orálnych antikoagulantov

Väčšina experimentálnych a klinických štúdií porovnávajúcej klinickú účinnosť NOAK s warfarínom dokazuje podobné, resp. lepšie klinické účinky NOAK v porovnaní s VKA bez zvýšenia rizika závažných krvácajúcich komplikácií (4). Ich výhodou je aj skutočnosť, že si nevyžadujú pravidelný monitoring laboratórnych parametrov ani ovplyvnenie diietických zvyklostí, ktoré vo výraznej miere obmedzuje pacientov a znižuje kvalitu ich života, čo ich v porovnaní s VKA favorizuje. Nové orálne antikoagulanty vykazujú aj pozitívne účinky na aterosklerózu a na rozdiel od VKA neindukujú kalcifikáciu (5).

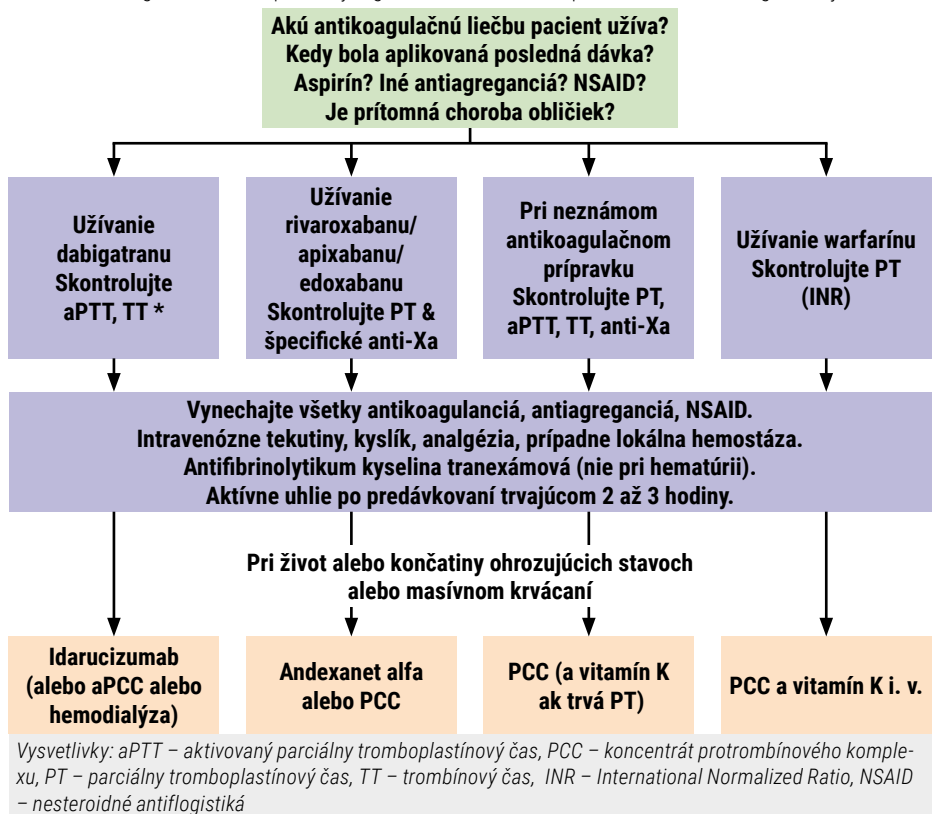
Medzi najčastejšie nežiaduce účinky AK a protidoštičkovej liečby patrí závažné až život ohrozujúce intrakraniálne a gastrointestinálne (GI) krvácanie, a preto sa väčšina klinických štúdií zameriava práve na tieto komplikácie a možnosť ich ovplyvnenia, resp. podávanie alternatívnych liekov vysokorizikovým pacientom. Signifikantne nižší výskyt, hlavne závažných a intrakraniálnych krvácajúcich komplikácií bol zaznamenaný pri liečbe NOAK v porovnaní s VKA. Na rozpoznanie krvácajcej príčiny spôsobenej AK slúži pri VKA vyšetrenie INR, pri dabigatrane na semikvantitatívne posúdenie slúži vyšetrenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) a pri apixabane a rivaroxabane kalibrovaný kvantitatívny antiXa test, ktorý však nie je univerzálne dostupný (6).

Tabuľka 1. Charakteristika jednotlivých antikoagulantov

	Warfarín	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Prípravok	Warfarín	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana
Na trhu	od roku 1954	od roku 2010	od roku 2011	od roku 2012	od roku 2015
Miesto účinku	faktory závislé od vitamínu K II, VII, IX a X	trombín – reverzibilne sa viaže na aktívne miesto IIa	faktor Xa – reverzibilná väzba na aktívne miesto faktora Xa	faktor Xa – reverzibilná väzba na aktívne miesto faktora Xa	priamy reverzibilný inhibitor faktora Xa, inhibuje voľný Xa
Nástup účinku	4 – 5 dní	1 – 3 hod.	2 – 4 hod.	1 – 2 hod.	1 – 2 hod.
Biologický polčas	40 hod.	14 – 17 hod.	7 – 11 hod.	8 – 14 hod.	10 – 14 hod.
Renálny klírens	0 %	80 % (KI pri ClKr < 30 mL/min.)	33 %	27 %	35 %
Dávkovanie	1x denne – titrovanie do terapeutického rozmedzia INR 2 – 3	2x denne	1x denne (2x denne)	2x denne (úprava podľa ClKr)	1x denne 60 mg (úprava podľa ClKr)
Laboratórny monitoring	áno – INR	nie predávkovanie – aPTT	nie	nie	Nie
Antidotum	vitamín K	idarucizumab	nie je	nie je	nie je

Vysvetlivky: KI – kontraindikácia, ClKr – klírens kreatinínu, aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, INR – International Normalized Ratio

Schéma 1. Diagnosticko-terapeutický algoritmus krvácania u pacientov na antikoagulačnej liečbe



Vysvetlivky: aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, PCC – koncentrát protrombínového komplexu, PT – parciálny tromboplastínový čas, TT – trombínový čas, INR – International Normalized Ratio, NSAID – nesteroidné antiflogistiká

Diagnostický algoritmus pri podozrení na krvácanie podmienené podávaním AK liečby je zobrazený na schéme 1.

Antikoagulačnou podmienená nefropatia

Predávkovanie antikoagulačnou liečbou môže viesť k nefropatii charak-

terizovanej akútnym obličkovým poškodením (AKI) podmieneným výraznými intraglomerulárnymi hemorágiami s obštrukciou tubulov erytrocytmi. Takéto zmeny boli prvýkrát opísané pri liečbe warfarínom, a preto sa ochorenie označilo ako warfarínom podmienená nefropatia (7). Viaceré štúdie potvrdili,

že rovnaké poškodenie obličiek môže sprevádzať aj liečbu NOAK, napr. dabigatranom, a preto sa názov skorigoval na v súčasnosti používané pomenovanie liečbou podmienená nefropatia (anticoagulant-related nephropathy – ARN) (8).

ARN je veľmi závažnou, poddiagnostikovanou klinickou komplikáciou sprevádzajúcou liečbu AK, ktorá zvyšuje mortalitu a morbiditu, a preto je potrebné pri ich nasadzovaní zohľadniť faktory zvyšujúce riziko jej rozvoja (7).

Epidemiológia ARN

Na základe dostupných dát až u 20,5 % pacientov dochádza počas liečby warfarínom k rozvoju epizód ARN (9). V klinickom sledovaní 103 pacientov liečených warfarínom došlo u 37 % pacientov zo 49 pacientov s hodnotami INR > 3 k epizóde nevysvetliteľného AKI (vzostup S-kreat o 26,5 $\mu\text{mol/l}$) v priebehu prvého týždňa predávkovania a následne u nich v prvom roku došlo aj k progresii chronickej obličkovej choroby (CKD) oproti pacientom bez epizódy AKI (10). K podobným výsledkom dospeli aj autori väčšej klinickej štúdie s 4 006 pacientmi, u ktorých bolo AKI zaznamenané v 20,5 % a v 33 % došlo k rozvoju CKD. V tejto kohorte sa dokázalo aj významne kratšie 5-ročné prežítie u pacientov s ARN oproti pacientom bez rozvoja ARN (58 % vs 73 %, $p < 0,001$), pričom skracovanie života bolo asociované s hodnotami INR 3. Jednoročné prežítie bolo 68,9 % v ARN skupine oproti 81,1 % v skupine bez ARN ($p = 0,049$) (11).

Metaanalýza publikovaná v roku 2019 uvádza prevalenciu ARN 31 % (95 % CI 22,0 – 42,0), s heterogenitou až 96 %, ktorá bola podmienená nejednotnosťou inklúzných kritérií použitých v jednotlivých štúdiách, ako aj výskytom komorbidity pacientov. Pri vyhodnotení štúdií s porovnateľnými inklúznymi kritériami bola opísaná 20 % prevalencia s iba 12 % heterogenitou. V štúdiách vyhodnocujúcich vysoko rizikových pacientov bola prevalencia ARN až 63 % vrátane vyššej frekvencie hospitalizácií u týchto pacientov (12).

Alarmujúcimi sú dáta týkajúce sa 5-ročného prežítia u pacientov na AK s rozvojom alebo bez rozvoja ARN. Riziko úmrtia je u pacientov s ARN až o 91 % pravdepodobnejšie než bez ARN (12).

Definícia ARN

Klasicky sa ARN definuje ako AKI bez inej zrejmej diagnózy u pacientov s INR > 3,0, čo zohľadňuje skutočnosť, že prvýkrát bola opísaná počas liečby warfarínom. V súčasnosti existuje viacero dôkazov, že ARN sa môže vyskytovať aj u pacientov liečených NOAK a vtedy nie je možné aplikovať kritérium INR. Preto sa v súčasnosti odporúča definícia ARN ako AKI bez predchádzajúceho poškodenia obličiek vyskytujúce sa u pacientov s predávkovaním warfarínom alebo iným AK liekom, prejavujúce v renálnej biopsii glomerulárnym krvácaním (13).

Patogenéza ARN

Patomechanizmus ARN je komplexný a predpokladá porušenie glomerulofiltrácie bariéry s následnými opakovanými zakrváceniami do Bowmanovho puzdra a renálnych tubulov vedúcimi k ich obštrukcii a následnej ischémii (8, 7).

Bowmanovo puzdro je vyplnené dysmorfnými erytrocytmi (ale nie Tamm-Horsfallovým proteínom), pričom časť z nich lyzuje a uvoľňuje sa z nich katalytické železo s nadmernou lokalizovanou produkciou hydroxylových radikálov, ktoré môžu poškodiť lipoproteínové zložky membrán tubulárnych buniek a následne viesť k apoptóze/nekróze. Biologickým znakom tohto procesu je depozícia hemosiderínu v tubuloch (14). Podobne boli u pacientov na AK liečbe dokázané aj malé množstvá hemosiderínu v mozgu, ktorý vedie k degeneratívnej vaskulopatii malých ciev s následným krvácaním s potenciálnym rizikom masívneho spontánneho krvácania, ktoré je možné terapeuticky ovplyvniť stabilizáciou hemostatických mechanizmov prostredníctvom vysadenia AK liečby. Podobne u 80 % pacientov s GI krvácaním bolo endoskopicky dokázané aj mukozálne krvácanie (15, 16).

Okrem glomerulárneho krvácania je ďalším dôležitým faktorom v rozvoji ARN intersticiálna hemorágia, ktorá vedie k zvýšeniu oxidačného stresu v obličkách s rozvojom tubulárneho a intersticiálneho obličkového poškodenia (17, 18, 19). Tubulárne bunky priamo poškodzuje aj oxidačný stres, ktorý vedie k disociácii na receptory viazaného hemoglobínu na

globín a hém a k aktivácii reaktívnych foriem kyslíka, peroxidácii lipidov a prozápalovým dejom (12, 20).

Absencia Tamm-Horsfallového proteínu v Bowmanovom puzdre poukazuje na skutočnosť, že za AKI pri ARN je zodpovedný priamy toxický účinok na tubuly bez intranefrálnej obštrukcie. Pri ARN zohrávajú úlohu aj receptory aktivujúce hypertenziu a proteázu (14).

Molekulárny mechanizmus vzniku ARN nie je ešte dostatočne vysvetlený. Trombín, jediný koagulačný faktor závislý od vitamínu K, stimuluje signalizačnú kaskádu, viaže a aktivuje rodinu proteínázovo aktivovaných receptorov exprimovaných v mnohých bunkách vrátane endotelových buniek (21). Predpokladá sa, že aktivácia PAR zabezpečuje endoteliálnu celistvosť, takže zníženie hladín trombinu navodené AK (VKA a dabigatranom) vedie k rozpadu endoteliálnej bariéry, k vaskulárnej permeabilite a migrácii a adhézii leukocytov, s následným glomerulárnym krvácaním (7, 17, 18, 19) (obrázok 1). Túto hypotézu podporujú aj experimentálne výsledky na zvieracích modeloch, keď u potkanov s 5/6 nefrektómiou podávanie antagonistov PAR viedlo k rozvoju niektorých znakov ARN a podaním vitamínu K sa tieto zmeny upravili (17). Na zvieracích modeloch bola liečba warfarínom a dabigatranom komplikovaná aj hypertenziou, ktorá môže taktiež participovať na poškodzovaní obličiek (20).

Na druhej strane, existujú aj dáta polemizujúce s uvedeným mechanizmom. Po prvé, aktivácia PAR vyvolaná trombínom vedie k retrakcii endotelu, zvýšeniu priechodnosti a paracelárneho prietoku. U myši knokautovaných PAR sa nezistilo glomerulárne krvácanie ani iné postihnutie obličiek. Použitie antagonistu PAR vorapaxaru nebolo spojené s vyššou incidenciou AKI alebo iným poškodením obličiek v porovnaní s placebom. Z novších mechanizmov sa diskutuje účinok na proteín C, ktorého aktivácia charakterizujú trofické a antiapoptotické účinky na kultúrach podocytov (7, 12, 22, 23, 24). Na zvieracích modeloch sa zistilo, že podávanie AK priamo poškodzuje glomeruly inhibíciou aktivácie od vitamínu K závislých receptorov, ako je trombín, čím bráni aktivácii receptora

aktivovaného proteínázou, a následne destabilizuje kapilárny endotel a vyvoláva glomerulárne krvácanie (12).

Patofyziologické mechanizmy participujúce na vzniku ARN sú uvedené na obrázku 2 (25).

Rizikové faktory antikoaguláciou podmienenej nefropatie

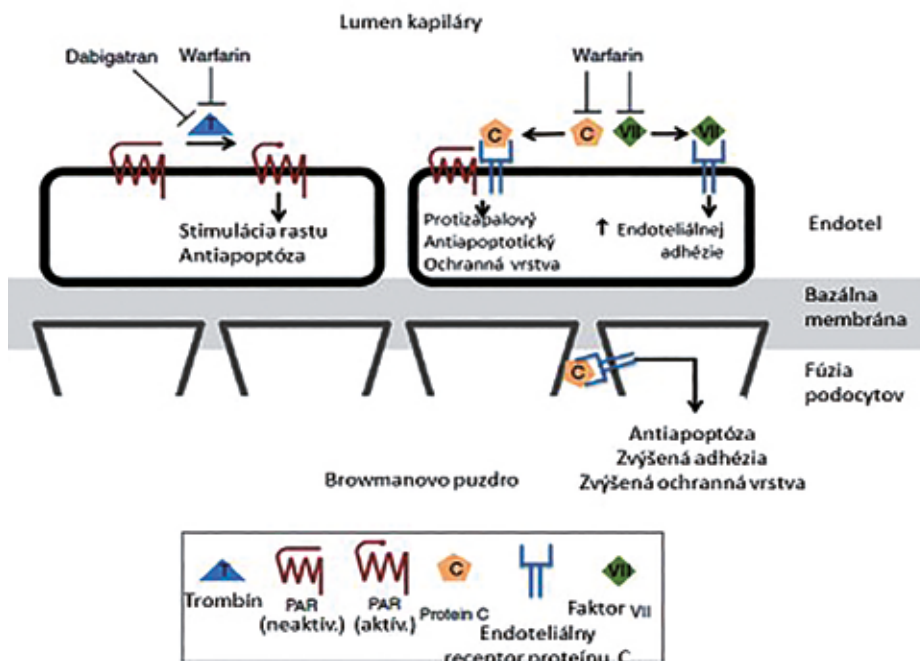
Medzi rizikové faktory rozvoja ARN patria preexistujúca CKD, vek, arteriálna hypertenzia, diabetická nefropatia, glomerulonefritída, kardiovaskulárne ochorenia a srdcové zlyhávanie (10, 11, 12, 18, 26, 27).

Chronická obličková choroba je najdôležitejším rizikovým faktorom pre rozvoj ARN. Vyskytuje sa u 33 – 37 % pacientov s CKD v porovnaní s 16,5 % pacientov bez CKD. Okrem toho je potrebné zohľadniť aj skutočnosť, že u starších ľudí sa na udržanie normálnych obličkových funkcií zapájajú adaptačné mechanizmy aj pri reálne zníženej funkcii obličiek podmienenej vekom (7).

Podľa odhadov až u 20,5 % pacientov liečených warfarínom sa počas liečby vyvinula najmenej jedna epizóda ARN (9, 11). Vzhľadom na nedostatok údajov z biopsii si interpretácia týchto údajov vyžaduje opatrnosť, nakoľko sa touto diagnózou môžu pokrývať aj iné príčiny AKI. Jasným rizikovým faktorom ARN pri liečbe warfarínom je neprimerane vysoká antikoagulácia dokladovaná hodnotami INR > 3 pri prítomnosti hypoalbuminémie a zvýšených koncentráciách AST. Mierne formy IgA nefropatie zvyšujú riziko vzniku ARN, čím nepriaznivo ovplyvňujú prognózu pacientov (14). Zvýšené riziko krvácania sa vyskytuje aj v prítomnosti genetického variantu CYP2C9*3 (12).

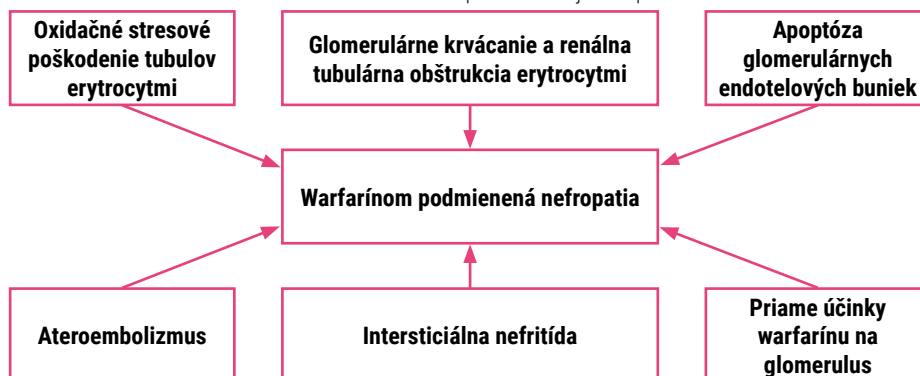
Užívanie antibiotík často sprevádzajú supratherapeutické hodnoty INR, pričom kombinácia elevácie kreatinínu a hodnôt INR > 3 môže byť dôsledkom samotnej infekcie alebo tubulointersticiálnej nefritídy podmienenej podávaným antibiotikom a navzájom môžu viesť až k rozvoju AKI. Ďalšou príčinou AKI pri liečbe warfarínom môže byť spontánna ateroembolická choroba a kalcifylaxia s jej mikrovaskulárnou kalcifikáciou, proliferáciou intimy a vaskulárnymi mikrotrombami.

Obrázok 1. Molekulárny mechanizmus vzniku antikoaguláciou podmienenej nefropatie (podľa 7)



Vysvetlivky: PAR – proteázovo-aktivované receptory

Obrázok 2. Patomechanizmus vzniku warfarínom podmienenej nefropatie



Histologické známky antikoaguláciou podmienenej nefropatie

Histologickým podkladom ARN sú glomerulárne hemorágie, dysmorfne erytrocyty v glomeruloch, erytrocytárne oklúzie, akútna tubulárna nekróza a intersticiálna hemorágia, pričom absentujú prejavy akútnej glomerulonefritídy alebo iných zápalových zmien vysvetľujúcich glomerulárne hemorágie (7, 8, 26).

Patognomickými bioptickými znakmi ARN sú (tabuľka 2):

- dysmorfne erytrocyty v glomeruloch dokázané elektrónovou mikroskopiou, čo svedčí o porušení glomerulárnej filtračnej bariéry,
- rovnomerne prítomné hemorágie v celej vzorke, nielen na okrajoch,

- absencia aktívnej glomerulonefritídy a iných zápalových zmien typických pre glomerulárne hemorágie.

Erytrocytárnymi odliatkami podmienená obštrukcia vedúca k ischemii spôsobuje permanentné znížovanie počtu nefrónov v obličke a ischemické tubuly navodzujú hyperfiltráčne poškodenie, ktoré akceleruje progresiu do CKD (15). Prognóza obličkového postihnutia závisí od prítomnosti glomerulosklerózy a stupňa tubulointersticiálnej fibrózy, a stavu obličkových funkcií (18).

Klinické prejavy antikoaguláciou podmienenej nefropatie a jej diagnostika

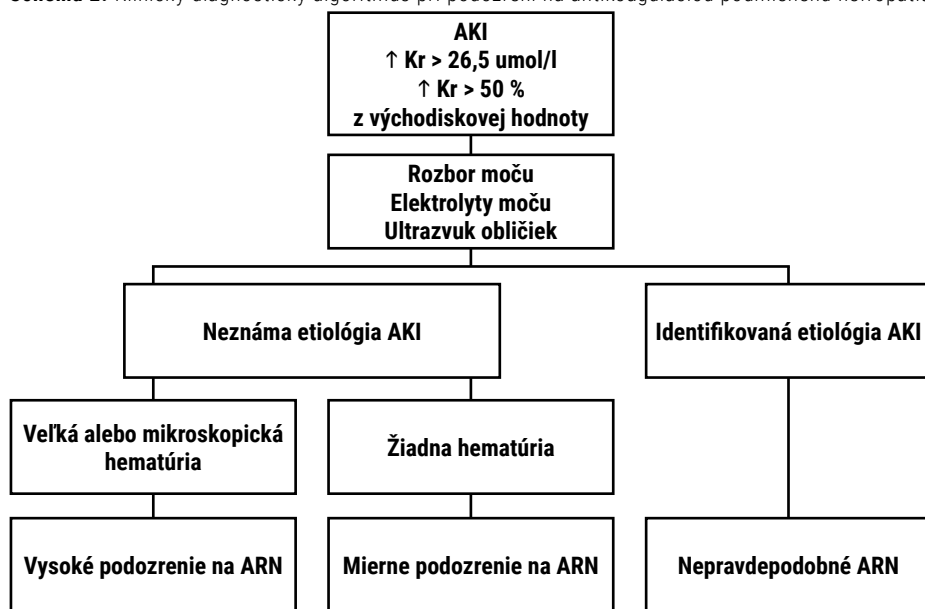
Klinicky sa ARN prejavuje AKI s/ bez hematúrie a sprevádza ju riziko rozvoja do CKD (tabuľka 2) (14).

Tabuľka 2. Klinické a bioptické známky antikoaguláciou podmienenej nefropatie

Klinické nálezy poukazujúce na možnosť ARN	Bioptické potvrdenie diagnózy ARN po normalizácii INR
Hematúria (bez zrazenín) kombinovaná s AKI alebo zhoršenie známej CKD	Prítomnosť dysmorfných erytrocytov v Browmanovom puzdre (elektrónovou mikroskopiou alebo inými metódami)
Liečba warfarínom (alebo inými AK) začína pred nástupom hematúrie a AKI	Rozsiahla tvorba erytrocytov v distálnych segmentoch nefrónov (neobsahujúcich mukoproteín Tamm-Horsfall)
Zvýšenie INR > 3,0 IU (iba u pacientov liečených warfarínom)	Akútne poškodenie tubulárnych buniek s intracytoplazmatickými tubulárnymi depozitmi železo/hemosiderín depozitmi železa (Perl's Prussian Blue stain)
Žiadny záznam o akútnom krvácaní	Vylúčenie iných príčin AKI a hematúrie u pacienta užívajúceho AK (napr. ateroembolické ochorenie)
Vylúčenie iných príčin AKI a hematúrie (napr. akútna glomerulonefritída, vaskulitída, ateroembolická choroba, precitlivosť na lieky)	

Vysvetlivky: ARN – antikoaguláciou podmienená nefropatia, INR – International Normalized Ratio, AKI – akútne poškodenie obličiek, CKD – chronická obličková choroba

Schéma 2. Klinický diagnostický algoritmus pri podozrení na antikoaguláciou podmienenú nefropatiu



Vysvetlivky: ARN – antikoaguláciou podmienená nefropatia, AKI – akútne poškodenie obličiek; Kr – kreatinín

Diagnostika ARN sa zakladá na:

- prítomnosti kritérií AKI – elevácia sérového kreatinínu o viac 26,5 umol/l bez inej nefrologickej etiológie,
- prítomnosti makroskopickej alebo mikroskopickej hematúrie, ktorá však môže aj absentovať,
- INR > 3,
- histologických známkach ARN.

V prípade kontraindikácie obličkovej biopsie, ktorej využitie je limitované jej rizikami pri elevovaných hodnotách INR pri liečbe warfarínom, postačujú aj kritériá AKI a INR > 3 (7, 11).

Klinický a diagnostický algoritmus pri podozrení na ARN je zobrazený na schémach 2 a 3 (7, 11, 28).

Špecifickými prípadmi sú pacienti s CKD, u ktorých je vylúčovanie liekov podmienené aj nerenálnym klírensom, a to selektívnym poklesom aktivity cytochrómu P450 (CYP)2C9 (29). U nich sú cieľové hodnoty INR 2 – 3 dosiahnuté pri nižších dávkach warfarínu (30).

Experimentálne práce, s potvrdením aj klinickými sledovaniami, dokázali vznik nefrotoxicity podmienenej obštrukciou erytrocytárnymi odliatkami prejavujúci sa AKI s hematúriou aj pri podávaní vyšších dávok NOAK (dabigatranu) (17).

V štúdií RE-LY analyzujúcej podávanie 2 terapeutických dávok dabigatranu (110 a 150 mg 2-krát denne) vykazo-

vali štatisticky významne relevantnejší pokles glomerulárnej filtrácie oproti warfarínovému ramenu ($p = 0,0009$) (31).

Problémom diagnostiky ARN je podhodnotenie jej výskytu u pacientov na AK liečbe, nakoľko obličkové funkcie nebývajú pravidelne monitorované.

Liečba

Základom liečby ARN je vysadenie AK liečby s normalizovaním hemokoagulačných parametrov (INR) do referenčného rozmedzia, čím sa ovplyvní glomerulárne krvácanie a následné poškodenie obličiek, a podávanie N-acetylcysteínu v prevencii rozvoja AKI, využívajúc jeho antioxidantný účinok (18, 20).

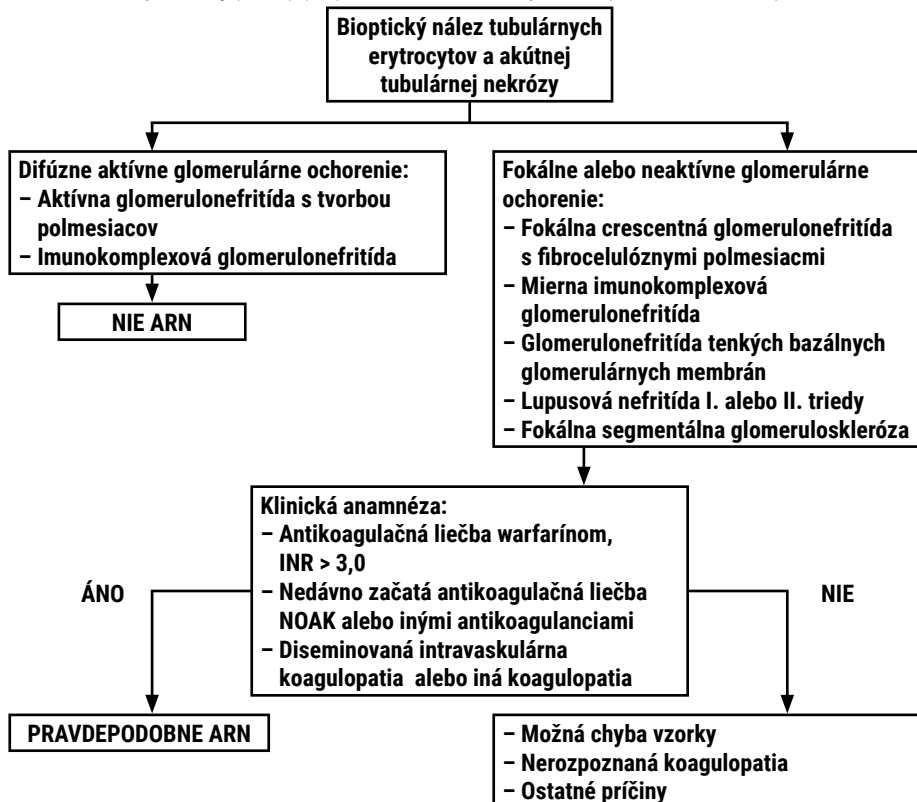
Záver

Antikoaguláciou podmienená nefropatia predstavuje závažnú, poddiagnostikovanú komplikáciu AK liečby, a preto je potrebný správny manažment tejto liečby, ktorý umožní promptné rozpoznanie komplikácií, dokáže ich minimalizovať, resp. im až predchádzať.

Antikoagulačná liečba by mala byť manažovaná nasledovne:

1. Monitorovanie INR a obličkových funkcií v 3 – 4-týždňových intervaloch počas prvých 3 mesiacov AK liečby, nakoľko ARN sa najčastejšie rozvinie v prvých 6 – 8 týždňoch od nasadenia liečby warfarínom. Pre nové antikoagulačné existuje len limitované množstvo dát o ich renálnej toxicite vedúcej k vzniku ARN, liečba im mala byť nastavená uvažlivo, s cieľom dosiahnuť terapeutické rozmedzie pri zníženom riziku ich predávkovania.
2. Monitorovanie obličkových funkcií á 3 – 6 mesiacov počas AK liečby u pacientov so stredne a závažne zníženou funkciou obličkových funkcií (klírens kreatinínu < 60 ml/min.).
3. Vyšetrenie obličkových funkcií u každého pacienta so supraterapeutickou hodnotou INR a ich monitoring až do dosiahnutia terapeutických hodnôt INR.
4. Nefrologické vyšetrenie vrátane analýzy moču, elektrolytov a ultrazvuku obličiek u každého pacienta na AK liečbe s akútnym zhoršením obličkových funkcií. V prípade ich negativity

Schéma 3. Diagnostický postup pri podozrení na antikoagulačiou podmienenú nefropatiu



Vysvetlivky: ARN – antikoagulačiou podmienená nefropatia, NOAK – nové antikoagulanty

zvážiť diagnózu antikoagulačiou podmienenou nefropatiou.

- Základné urologické vyšetrenie pozostávajúce z ultrazvuku obličiek, intravenózne urografie a v indikovaných prípadoch rozšírené aj o cystoskopiu, resp. počítačovú tomografiu a magnetickú rezonanciu pri náleze makroskopickej alebo mikroskopickej hematurie, zamerané na vylúčenie alebo potvrdenie urologickej príčiny hematurie (7).

Dodržanie správnej indikácie AK liečby so zvážením a monitorovaním jej nežiaducich účinkov je základom pre účinnosť a bezpečnosť tejto liečby.

Literatúra

- Remková A, Remko M. Antitrombotiká v klinickej praxi. Bratislava: Samedy; 2014:318.
- Gazdíková K. Antikoagulačná liečba a hematuria. Lek Obzor (Med Horizon). 2018;67(10-11):321-327.
- Jain N, Reilly, RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:278-287. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02170218>.

- Rajaratnam D, Rajaratnam R. Stroke prevention with novel oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. J Neurol Neurorehabil Res. 2017;2(1):1-2.
- Van Gorp RH, Schurgers LJ. New insights into the pros and cons of the clinical use of Vitamin K Antagonists (VKAs) versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Nutrients. 2015;7:9538-9557.
- Grandtnerová B, Benková I. Minulá a súčasná podoba orálnej antikoagulačnej liečby. Akú úlohu v nej má všeobecný praktický lekár? Lek Obzor. 2017;3:104-112.
- Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. J Thromb Haemost. 2016;14:461-467.
- Escol R, Santos P, Andrade S. Dabigatran-related nephropathy in a patient with undiagnosed IgA Nephropathy. Case Rep Nephrol. 2015;2015:298261.
- An JN, Ahn SY, Yoon CH, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. PLoS One. 2013;8:e57661.
- Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. Nephron Clin Pract. 2010;115:c142-6.
- Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011;80:181-189.
- de Aquino Moura KB, Prates Behrens PM, Pirolli R, et al. Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 2019;12(3):400-407. doi: [10.1093/ckj/sfy133](https://doi.org/10.1093/ckj/sfy133).
- Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. Thromb J. 2013;11:11;73:475-7.

- Glasscock RJ. Anticoagulant-Related Nephropathy It's the Real McCoy. CJASN. 2019;14:935-937. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02470319>.
- Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, et al. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2010;298:F1078-94.
- Pichette V, Leblond FA. Drug metabolism in chronic renal failure. Curr Drug Metab. 2003;4:91-103.
- Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2228-34.
- Góis M, Azvrdo A, Carvalho F. Anticoagulant-related nephropathy in a patient with IgA Nephropathy. BMJ Case Rep. 2017. doi: [10.1136/bcr-2016-218748](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218748).
- Krishna VN, Warnock DG, Saxena N, et al. Oral anticoagulants and risk of nephropathy. Drug Saf. 2015;38(6):527-533. doi: [10.1136/bcr-2016-218748](https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218748).
- Ware KM, Vance JC, Muni N, et al. Oral warfarin and the thrombin inhibitor dabigatran increase blood pressure in rats: hidden danger of anticoagulants? Am J Hypertens. 2015;28:182-9.
- Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. Nature. 2000;407:258-64.
- Christians SC, Wagener BM, Esmo CT, et al. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2013;305:L455-66.
- Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, et al. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes. Blood. 2012;119:874-83.
- Malik AB, Fenton JW. 2nd. Thrombin-mediated increase in vascular endothelial permeability. Semin Thromb Hemost. 1992;18:193-9.
- Yang Y, Liu T, Zhao J, et al. Warfarin-related nephropathy: prevalence, risk factors and prognosis. Int J Cardiol. 2014;176(3):1297-8. doi: [10.1016/j.ijcard.2014.07.166](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.166).
- Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. Am J Kidney Dis. 2009;54:1121-6.
- Reilly EB, Perry A, Fujita K, et al. Haematuria and anticoagulants. Lancet. 1964;1:554-6.
- Brodsky SV, Satoskar A, Hemminger J, et al. Anticoagulant-Related Nephropathy in Kidney Biopsy: A Single-Center Report of 41 Cases. Kidney Med. 2019;1(2):51-56.
- Dreisbach AW, Japa S, Gebrekal AB, et al. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. Clin Pharmacol Ther. 2003.
- Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. J Am Soc Nephrol. 2009;20:912-21.
- Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2481-93.

Doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mim. prof.

Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra všeobecného lekárstva
Limbová 12, 833 03 Bratislava
katarina.gazdikova@szu.sk

