

# Warfarinem indukovaná nefropatie

Bronislav Janek

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Warfarinem indukovaná nefropatie je relativně nová nosologická jednotka. Je definována akutním poškozením ledvinové funkce při hyperwarfarinizaci do týdne od jejího zachycení. Je častější u chronického onemocnění ledvin a dalšími riziky jejího vzniku jsou současná léčba kyselinou acetylsalicylovou, vyšší věk, diabetes mellitus, proteinurie, hypertenze a srdeční selhání. Léčba je především podpůrná a reverzibilita renálního poškození zpravidla jen částečná. Proto je nutná prevence a časná detekce warfarinem indukované nefropatie dle navržených postupů.

**Klíčová slova:** warfarinem indukovaná nefropatie, supratherapeutická hodnota INR, léčba, prevence.

## Warfarin-related nephropathy

Warfarin-related nephropathy is a relatively new nosological entity. It is characterized by an acute kidney injury due to over-warfarinization within a week of its detection. It more frequently occurs in chronic kidney disease, and other risks for developing the condition include concurrent treatment with acetylsalicylic acid, older age, diabetes mellitus, proteinuria, hypertension, and heart failure. Treatment is mainly supportive and reversibility of renal injury is usually partial only. Therefore, prevention and early detection of warfarin-related nephropathy, while using the proposed procedures, are essential.

**Key words:** warfarin-related nephropathy, supratherapeutic INR level, treatment, prevention.

Warfarin je od svého uvedení do terapie v roce 1954 zatím stále nejčastěji předepisovaným antikoagulačním lékem na světě. Jeho užívání je však spojeno s řadou problémů, protože mnoho faktorů potenciálně ovlivňuje jeho farmakokinetiku i farmakodynamiku. Má relativně úzké terapeutické okno s velkou inter-individuální variabilitou, vyžaduje těžkopádnou monitoraci INR (international normalized ratio) k předcházení stavům „přestřelené“ antikoagulace (INR nad 3,0) a přitom jsou dobře známa další úskalí této léčby (nutnost dietních opatření, interakce s dalšími léky a řadou doprovodných chorob, nemožnost okamžitého zrušení účinku apod.). Nadměrná antikoagulace je spojena s vysokým rizikem krvácení, přičemž krvácení samo o sobě představuje nejzávažnější komplikaci warfarinizace. Výše uvedené skutečnosti jsou důvodem, že warfarin patří mezi deset léků s nejčastějším výskytem nežádoucích účinků (1).

Warfarin je metabolizován v játrech. V písemnictví jsou nicméně doklady o častějších

epizodách supratherapeutického INR u pacientů s onemocněním ledvin. Z praxe je rovněž známo, že těmto nemocným zpravidla stačí nižší dávky warfarinu k udržení terapeutické hladiny INR, ta se rovněž hůře udržuje. Nemocní s chronickým onemocněním ledvin (CKD – chronic kidney disease) mají podstatně vyšší riziko krvácení při epizodě vyššího INR a rovněž vykazují známky pomalejší normalizace koagulačních parametrů při léčbě vitamínem K, čímž se prodlužuje perioda zvýšeného rizika krvácení (3).

### Warfarinem indukovaná nefropatie (WIN)

je relativně nově popsána nosologická jednotka, která je charakterizována jako akutní poškození ledvinové funkce do týdne od zachycené hyperwarfarinizace (INR na 3,0) bez klinického krvácení (4). Arbitrární hranicí pro doklad akutního ledvinového poškození je vzestup hladiny sérového kreatininu o  $>26,5 \mu\text{mol/l}$  nebo o 50 % proti referenční hodnotě.

Byla popsána poprvé v roce 2009 u devíti nemocných bez klinické evidence o krvácení, přičemž u nich došlo k akutnímu renálnímu poškození do týdne po detekci  $\text{INR} > 3,0$ . Nemocným s předávkováním warfarinem, hematurií a akutním poškozením ledvinové funkce provedli biopsii a ve všech případech našli známky krvácení do glomerulů, akutní poškození tubulů s jejich obstrukcí válcí složenými z červených krvinek. Všichni postižení pacienti měli pre-existující renální onemocnění, i když žádný z nich nikdy dříve neměl hematurii ani evidenci o tubulárních válcích složených z erytrocytů (4). Autoři rovněž vytvořili zvířecí model WIN ke studiu této nově zavedené klinické jednotky (5).

## Patofyziologie

**V patofyziologii** se však asi jedná o složitější problematiku, než je prostá tubulární obstrukce. Předně i bez obstrukce tubulů sama přítomnost červených krvinek v tubulech vede k poškození oxidativním stresem (6). Pacienti s CKD mají redu-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Bronislav Janek, CSc., brja@ikem.cz

Klinika kardiologie IKEM, Vídeňská 1 958/9, 140 21 Praha 4

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(1): 34–35

Článek přijat redakcí: 10. 12. 2017

Článek přijat po přepracování: 24. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 2. 2. 2018

kovanou plasmatickou aktivitu antioxidantních enzymů jako glutathion-peroxidázy a katalázy, což může přispívat k vyššímu riziku vzniku WIN. Z dalších faktorů se může jednat o intersticiální nefritidu, apoptózu glomerulárních endoteliálních buněk a přímý efekt warfarinu na glomerulus. Dalšími příčinami mohou být spontánní ateroembolizace do glomerulů nebo kalcifylace (2) s doprovodnými mikrovaskulárními kalcifikacemi, intimální proliferací a vaskulárními mikrotromby. Bylo ukázáno, že warfarin ovlivňuje glomerulární mesangální buňky interferencí s aktivací produktu genu specifického pro zastavení růstu (6). To vede k ovlivnění glomerulární hemodynamiky a zhoršení existujícího onemocnění glomerulů (7).

## Rizikové faktory

Nejsilnějším **rizikovým faktorem** vzniku WIN je CKD (incidence 33–37 % oproti 16,5 % u pacientů bez CKD) (7).

Dalšími rizikovými faktory vzniku WIN jsou vyšší věk, souběžná léčba kyselinou acetylsalicylovou, diabetes mellitus, proteinurie, arteriální hypertenze a kardiovaskulární onemocnění, především srdeční selhání. Přestože jde o stav, který se častěji vyskytuje u pacientů s nefropatií, může se warfarinem indukovaná nefropatie manifestovat i u pacientů s normální renální funkcí (8, 12).

## Klinické projevy

Na WIN myslíme vždy u antikoagulovaného nemocného s recentním záchytém INR nad 3,0 a současně zjištěným akutním renálním poškozením. Přítomnost mikro- či makrohematurie při absenci jasné etiologie akutního poškození ledvin činí diagnózu WIN vysoce pravděpodobnou. Kromě laboratorního vyšetření moči a séra je základní vyšetřovací metodou ultrazvukové zobrazení k vyloučení jiného onemocnění ledvin a močových cest. Nicméně nemalá část nemoc-

ných s WIN nevyvine hematurii, proto jinak nevysvětlitelné akutní renální poškození u antikoagulovaného pacienta bychom měli považovat za WIN a jako takovou ji léčit (9). Rutinní provádění biopsie ledviny není všeobecně doporučováno, při podezření na koincidenci s dalším onemocněním ledvin bychom ji po poklesu INR však měli v diagnostickém schématu vzít v úvahu.

## Léčba

**Léčba** je hlavně podpůrná a zahrnuje především návrat INR do terapeutických mezí. Nejsou doklady o tom, že co nejrychlejší pokles INR vede k omezení poškození ledvin, nicméně se zdá být logickým, že prodloužené období vysokého INR vede k pokračujícímu krvácení do glomerulů a k dalšímu poškození tubulů. Pokud je to možné, omezujeme podávání kyseliny acetylsalicylové a snažíme se o co nejlepší kompenzaci hypertenze. K dispozici jsou nejednoznačné zprávy o příznivém efektu léčby steroidy, spíše se však jedná o modifikaci jiné současně přítomné příčiny akutního renálního poškození (10).

Protrahované akutní poškození ledvinové funkce bývá jen parciálně reverzibilní, a proto nejlepším přístupem k WIN je její časná detekce a prevence. Z tohoto důvodu bychom měli u monitorace INR rovněž monitorovat kratninemii a močový nálezy vždy, když je zaznamenána hodnota INR nad 3,0.

## Prevence

Souhrnné **doporučení** lze tedy shrnout takto (modifikace dle (9)):

- Během prvních tří měsíců zavádění antikoagulace warfarinem je vhodné monitorovat nejméně každé 3–4 týdny nejen hodnotu INR, ale i renální funkce. WIN se totiž nejčastěji objevuje během prvních 6–8 týdnů od zahájení léčby.

- Pokud jsou pacienti s CKD s clearance kreatininu pod 60 ml/min (tj. pod 1,0 ml/s/1,73m<sup>2</sup>) antikoagulováni, kontrolujeme jejich renální funkce každý 3–6 měsíc.

- Pacientovi se zachyceným supratherapeutickým INR vyšetříme ledvinové funkce co nejdříve a monitorujeme je do poklesu INR do terapeutických hodnot.

- Pokud u jakéhokoliv antikoagulovaného nemocného zachytíme akutní zhoršení ledvinových funkcí, provedeme ihned podrobnější vyšetření ledvin. Vyšetřovací postup by měl zahrnovat vyšetření moči, elektrolytů v séru a moči a ultrazvuk ledvin. Pokud je ve výsledku nález v pořádku nebo je zachycena pouze izolovaná hematurie, pak v diferenciálních úvahách musíme velmi silně předpokládat diagnózu WIN.

## Přímá perorální antikoagulancia

Údaje o bezpečnosti nových perorálních antikoagulancií (NOAK) se zřetelem k renální toxicitě jsou ne zcela dostatečné. Na jedné straně z analýzy studie RE-LY (studie srovnávala dva režimy antikoagulace u nemocných s fibrilací síní) vyplynul menší pokles funkce ledvin u nemocných léčených dabigatranem etexilátem (DE), než léčených warfarinem (11). Na druhé straně na zvířecím modelu CKD byl pozorován nález dávkově dependentního poškození funkce ledvin nejenom u krys s CKD (relativně srovnatelný mezi DE a warfarinem), ale i u zdravých kontrol léčených DE na rozdíl od warfarinu (12). Do doby získání jednoznačnějších výsledků u NOAK můžeme zatím extrapolovat z dat průběhu a vzniku WIN získaných u warfarinu. Zdá se být rozumným kontrolovat častěji renální funkce v prvních třech měsících po zahájení antikoagulační léčby pomocí NOAK, kdy WIN vzniká nejčastěji, a pak vždy, když je zaznamenáno klinicky významné extrarenální krvácení.

## LITERATURA

1. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365(21): 2002–2012.
2. Souhrn údajů o přípravku Warfarin Orion 3 a 5 mg tablety. Revize z 6. 10. 2016.
3. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic International Normalized Ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(5): 701–709.
4. 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: 1121–1126.
5. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 1856–1862.

6. Ware K, Qamri Z, Ozcan A, et al. N-acetylcysteine ameliorates acute kidney injury but not glomerular hemorrhage in an animal model of warfarin-related nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(12): F1421–1427.
7. Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Inter Med J* 2008; 38(4): 281–283.
8. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. 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.
9. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(3): 461–467.
10. Di Maso V, Carraro M, Bevilacqua E, et al. Warfarin-related nephropathy: possible role for the warfarin pharmacogenetic profile. *Clin Kidney J*. 2014; 7(6): 605–608.
11. Böhm M, Ezekovitz MD, Conolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015; 65: 2481–2493.
12. 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: 2228–2234.