Problematika antikoagulace z pohledu nefrologa

Jan Vachek^{1,2}, Adéla Maříková², Vladimír Tesař¹

¹Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

²Interní oddělení s hemodialyzační jednotkou, Klatovská nemocnice, a. s., Klatovy

Zavedení tzv. nových či direktních antikoagulancií do praxe (NOAC, resp. DOAC) znamenalo velký pokrok v antikoagulační terapii. Nejen s ohledem na rozdílnou míru eliminace jednotlivých antikoagulancií ledvinami je tato léková skupina předmětem zájmu nefrologů. Vztah ledvin a antikoagulancií však nelze redukovat na problematiku vlivu renální dysfunkce na eliminaci léčiv: ukazuje se, že i antikoagulancia mohou přímo či nepřímo ovlivňovat renální funkci. Ke zvýšení povědomí o dlouhodobých (nejen renálních) komplikacích terapie warfarinem vedlo jednak zavedení alternativ (NOAC), tak i pokrok ve znalosti fyziologie vitaminu K. Poškození ledvin bylo nicméně pozorováno i u některých pacientů léčených NOAC, proto byl název této nosologické jednotky aktualizován – místo o nefropatii asociované s warfarinem (Warfarin Related Nephropathy, WRN) hovoříme v současnosti o nefropatii po antikoagulanciích (anticoagulant related nephropathy). Cílem sdělení je podat ucelený přehled o vztahu antikoagulancií a renální funkce a porovnat dostupná antikoagulancia z hlediska možného poškození ledvin.

Klíčová slova: warfarin, nová antikoagulancia (NOAC), antagonisté vitaminu K (VKA), nefropatie asociovaná s warfarinem (WRN), glomerulární filtrace (GFR), kalcifikace.

The issue of anticoagulation from a nephrologist's perspective

The introduction of novel or direct oral anticoagulants (NOAC or DOAC) into the practice represented a major progress in anticoagulant therapy. It is not only with regard to the different elimination rates of individual anticoagulants by the kidneys that this drug class has been the subject of interest of nephrologists. However, the relationship of the kidneys and anticoagulants cannot be limited to the issue of the effect of renal dysfunction on drug elimination: it turns out that even anticoagulants can directly or indirectly affect renal function. An increased awareness of long-term (not only renal) complications of warfarin treatment has resulted from both the introduction of alternatives (NOAC) and the progress in the knowledge of vitamin K physiology. Kidney injury has also been observed in some patients treated with NOAC; therefore, the name of this nosological entity has been updated – instead of being called warfarin-related nephropathy (WRN), it is currently referred to as anticoagulant-related nephropathy. The aim of the article is to provide a comprehensive review of the relationship of anticoagulants and renal function as well as to compare available anticoagulants in terms of possible kidney injury.

Key words: warfarin, novel oral anticoagulants (NOAC), vitamin K antagonists (VKA), warfarin-related nephropathy (WRN), glomerular filtration rate (GFR), calcification.

Je všeobecně přijato, že dlouhodobá antikoagulační terapie vyžaduje pravidelné sledování renální funkce s cílem odhalit poruchu renální funkce a tím i možné snížení eliminace antikoagulancií a z toho vyplývající riziko krvácení. Vztah ledvin a antikoagulačních preparátů je však při určitém zjednodušení dvoustranný: i antikoagulační léčba může vést přímo i nepřímo k poškození renálních funkcí.

Vliv renální funkce na antikoagulaci

Zejména před zahájením terapie novými antikoagulancií je třeba stanovit renální funkci (1). Nejjednodušším způsobem je vyšetření sérového kreatininu a poté výpočet odhadované glomerulární filtrace (eGFR) pomocí některého z doporučených vzorců (CKD-EPI, MDRD-2, Lund-Malmö) (2). Tento výsledek poskytuje většina la-

boratoři v dnešní době automaticky. Minimálními požadavky na vstupní hodnoty jsou koncentrace kreatininu v séru, věk a pohlaví, k přesnějšímu posouzení renální funkce je třeba korigovat získané hodnoty na antropometrické parametry a popřípadě i na rasu. Výsledek je v tuzemských podmínkách dodáván v ml/sec, přičemž ve světové i české odborné literatuře (a zdrojích typu SPC) zcela převažuje udávání eGFR v ml/min.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Vachek, jan.vachek@vfn.cz

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(3): 134–136

Článek přijat redakcí: 23. 4. 2019

Článek přijat po přepracování: 13. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2019

Obr. 1. Zjednodušené zobrazení stadií renálního onemocnění (1, 2)

K přepočtu hodnoty v ml/sec na ml/min stačí vynásobit, resp. vydělit výsledek bezrozměrnou konstantou 60. Zjednodušené zobrazení stadií renálního onemocnění je patrné z obrázku 1:

- GFR nad 60 ml/min – normální nebo ještě přijatelná renální funkce (odpovídá stadiím CKD G1 a G2)
- GFR 60–15 ml/min – snížená renální funkce, renální onemocnění bez ohledu na vyvolávající příčinu již nabývá autonomní povahy. Tj. již nezáleží na primárním renálním onemocnění (glomerulonefritida, diabetická nefropatie, polycystické ledviny ...), snížená funkce ledvin vede k přetížení zbývajících nefronů a jejich rychlejšímu zániku (circulus vitiosus), hovoříme o progresivním charakteru renální insuficience. Řada nemocných nemusí mít ani při eGFR 15 ml/min žádné příznaky; toto rozmezí odpovídá stadiím CKD G3a, G3b a G4
- GFR pod 15 ml/min, tj. stadium CKD G5 – je již zpravidla nutné zahájit náhradu funkce ledvin (hemodialýza, peritoneální dialýza, transplantace ledviny)

Samotné stanovení koncentrace sérového kreatininu nepostačuje ke zhodnocení renální funkce – normální hodnotu sérového kreatininu nelze interpretovat jako „normální renální funkci“. Ke zvýšení koncentrace kreatininu v séru dochází až po ztrátě cca 60 % renální funkce. Jinými slovy – i po unilaterální nefrektomii u pacienta bez renální insuficience (a tím ztrátě 50 % renální funkce) obvykle nedochází ke zvýšení koncentrace sérového kreatininu. Je třeba si uvědomit, že v některých případech (kachetický pacient se sarkopenií, pacientka vyššího věku, abnormálně nízká hmotnost) může být koncentrace sérového kreatininu „normální“, i když je již přítomna klinicky významná porucha renální funkce s nutností úpravy farmakoterapie, např. i dávkování nových antikoagulancií.

V registračních studiích s NOAC byla k posouzení renální funkce místo parametru eGFR užitá odhadovaná clearance kreatininu (CrCl) s užitím vzorce Cockrofta a Gaulta, nicméně v běžné praxi není chybou tyto údaje zaměňovat. Protože hodnoty odhadované GFR vycházejí s použitím doporučených vzorců nižší než odhady CrCl dle Cockrofta a Gaulta (jsou tedy „pesimističtější“), nemůže nastat situace, kdy by takový výsledek s použitím novějšího vzorce vedl k neindikované indikaci NOAC (3).

Z pohledu nefrologa je nutné připomenout, že renální insuficience má progresivní charakter, který však není lineární. Renální funkce může kolísat následkem různých vlivů (např. hemodynamické faktory, stav hydratace, změny komedikace – např. zvýšení dávky diuretika, podávání nesteroidních antiflogistik (NSA), perioperačně). Příkladem opačné situace, kdy se může renální funkce zlepšit, je např. úspěšná léčba glomerulonefritidy nebo zlepšení oběhové situace po implantaci kardiostimulátoru (4).

Z tohoto důvodu doporučené postupy týkající se dávkování NOAC doporučují stanovení renální funkce nejen periodicky podle úrovně výchozích hodnot, ale při jakýchkoli stavech, které mohou renální funkci ovlivnit. Zde odkazujeme na doporučené postupy EHRA z roku 2018 (19).

Z výše uvedeného vyplývají i limitace některých skupin antikoagulancií při snížené renální funkci vlivem jejich rozdílné farmakokinetiky. Např. u dabigatranu dochází při poklesu eGFR k 30 ml/min k cca pětinasobnému zvýšení expozice (plochy pod křivkou – AUC), čímž se výrazně zvyšuje riziko krvácení, dojde-li ke zakolísání renální funkce – proto je jejich podávání kontraindikováno při poklesu eGFR pod 30 ml/min (5). Naopak u inhibitorů faktoru Xa se zvyšuje expozice pouze nevýznamně, což umožňuje jejich podávání i do 15 ml/min – z kazuistických zkušeností a na základě znalosti farmakokinetiky je velmi pravděpodobně bezpečné i při ještě významnějším poklesu do stadia CKD G5 (tedy při poklesu eGFR pod 15 ml/min) (6).

Vliv antikoagulancií na renální funkci

Poškození ledvin warfarinem bylo popsáno již opakovaně, nejdříve u pacientů s glomerulární lézí manifestující se mikroskopickou hematurií (např. IgA nefropatie, v principu však může jít o jakékoli glomerulární poškození s proliferací mesangia,

například i pozdější stadium diabetické nefropatie) (7, 8). V histologickém nálezu dominuje léze tubulárních struktur a jejich obstrukce erytrocyty a erytrocytovými srpkami. Tento obraz byl nejprve nazýván „warfarinem indukovaná nefropatie“, avšak po zjištění, že k prokrvácení glomerulů a tubulů může docházet po jakékoli antikoagulaci, je preferováno v současnosti pojmenování „antikoagulancii indukovaná nefropatie“ (ARN) (9, 10).

Incidenci ARN lze odhadnout jen obtížně z více důvodů: zpravidla jde o polymorbidní nemocné s lékovou polypragmazií (antikoagulační jsou často indikována u nemocných s onemocněním srdce, u nichž je častý kardiorenální syndrom). Tito nemocní jsou prakticky vždy léčeni terapeutickými postupy, jejichž následkem může docházet k poškození ledvin (např. ACE inhibitory). Dalším důvodem je problematické stanovení diagnózy: především při léčbě warfarinem může INR kolísat a močový nález (tíže erytrocyturie) se měnit. Při nálezu erytrocyturie je nutné zvažovat celou řadu dalších diagnóz, např.: tumor močového měchýře, renální karcinom, urolitiázu, trauma, infekce močových cest, progresi renálního onemocnění, vaskulitidu a další (11). Definitivní diagnózu pomůže určit renální biopsie, jejíž provedení je však u antikoagulovaných pacientů problematické pro vyšší riziko krvácení a nutnost „bridgingu“ nízkomolekulárním heparinem, což je spojeno s organizační náročností. Z těchto všech důvodů je tedy často akutní poškození ledvin (AKI) vlivem antikoagulace přisouzeno multifaktoriálním příčinám a správná diagnóza tak ujde pozornosti.

Pro rozvoj ARN svědčí

- Rozvoj AKI během osmi týdnů od zahájení antikoagulace.
- Zvýšení INR, resp. prodloužení trombinového času (dabigatran) nebo zvýšení antiXa (xabany).
- Přítomnost hematurie (přestože nepřítomnost hematurie ARN nevylučuje). Leukocyturie a proteinurie nepatří do typického klinického obrazu ARN.
- Histologický nález obstrukce tubulů erytrocyty, normální struktura glomerulů (světelná a elektronová mikroskopie, negativní imunofluorescence).
- Nález v zobrazovacím vyšetření (sonografie) je obvykle normální, sonografické vyšetření je však nutné provést v rámci dif. dg. AKI vždy – k odhalení případné subrenální blokády.

Epizody akutního poškození ledvin (AKI) s následnou normalizací renálních parametrů nelze v rozporu s rozšířeným přesvědčením považovat za benigní reverzibilní jev. Bylo prokázáno, že nemocní s AKI (jakékoli etiologie) mají vyšší riziko chronického onemocnění ledvin a terminálního selhání ledvin (12). AKI zásadním způsobem ovlivňuje i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu: např. nemocní s AKI po koronarografii měli v recentní práci dvakrát vyšší riziko mortality ve srovnání s pacienty bez AKI a nemocní po akutním infarktu myokardu s AKI (definovaném jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o více než 30 $\mu\text{mol/l}$) měli vyšší mortalitu dokonce i po čtyřech letech od koronární příhody ve srovnání s pacienty bez AKI (4, 13, 14). Podobné významné zvýšení mortality bylo pozorováno u nemocných s AKI vyvolaným ARN (10).

Rovněž méně známé jsou dlouhodobé cévní komplikace užívání warfarinu, zejména jeho nepříznivý účinek na stav tepen (kalcifikace), což zčásti podmiňuje jeho nefrotoxický efekt. Kromě zhoršování renální funkce dochází i k progresi CKD-MBD (chronického onemocnění ledvin – minerálové a kostní poruchy). Poškození tepen je difúzní a týká se i koronárního řečiště. Je zřejmé, že rizikovým faktorem progresu kalciového skóre, jako ukazatele koronární aterosklerózy, je i délka užívání warfarinu – nejpokročilejší aterosklerotické změny vyjádřené jako kalciové skóre byly patrné u osob s nejdelší anamnézou léčby warfarinem (15).

Subanalýzou studie s rivaroxabanem (16) bylo zjištěno, že léčba tímto NOAC je spojena s po-

malejší progresí renální dysfunkce ve srovnání s warfarinem. Rozdíl byl statisticky signifikantní. Podobné problematice se věnovala i další meta-analýza, která srovnávala vliv NOAC s warfarinem na dlouhodobý vývoj renální funkce, i zde docházelo u nemocných na NOAC k pomalejšímu poklesu renální funkce (17).

Antikoagulační terapie u pacientů s renálním onemocněním je spojena s krátkodobými i dlouhodobými riziky. Volbou vhodného antikoagulancia, správným dávkováním a v případě warfarinu také eliminací předávkování lze ovlivnit bezpečnost dlouhodobé terapie. Udržování cílového INR je však u pacientů s pokročilou renální insuficiencí ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) obtížnější (18).

Je nutné respektovat a kontrolovat úroveň renálních funkcí. Je třeba identifikovat pacienty ve vyšším riziku poškození ledvin antikoagulancii (zejména nemocní s IgA nefropatií, dalšími proliferativními glomerulonefritidami, epizodami hematurie například při renální polycystóze) a vzít v úvahu toto riziko při indikaci a vedení antikoagulační terapie. Také nezbytné pacienty podrobně poučit o prevenci úrazů, v tomto případě traumatu ledvin.

V případech, že dojde k rozvoji ARN, je základním opatřením úprava INR do terapeutických hodnot, resp. analogicky úprava dávky NOAC. Při volbě optimálního postupu (např. přerušeni antikoagulace, aplikace vitaminu K nebo protrombinového komplexu) je nutné zohlednit aktuální koagulační parametry, důvod k antikoagulaci a přítomnost klinicky významného krvácení. Dále by měla být zavedena obecná

podpůrná terapie AKI (např. normalizace volémie, ABR, minerálových poruch).

Závěr

Vztah problematiky koagulace a renálního onemocnění je velmi těsný. Snížená renální funkce se může projevovat jak krvácením, tak predisponovat k trombotickým příhodám. Přítomnost renální dysfunkce je třeba respektovat při léčbě antikoagulancii. Při terapii warfarinem je nutno mít na paměti riziko poškození ledvin, které se zvyšuje při nadměrné antikoagulaci. Toto riziko je vyšší u pacientů s mikro- i makroskopickou hematurií – nejen při IgA nefropatii, ale v principu při jakémkoli onemocnění ledvin, u něhož se může vyvinout mikrohematurie. Je nutné dbát rovněž na prevenci úrazů. Rovněž je třeba mít na paměti nepřímé poškození ledvin warfarinem následkem kardiovaskulárních kalcifikací, které jsou např. u pacientů s pokročilým onemocněním časté a jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou. S ohledem na nedostatek dat u nových antikoagulancii při použití u nemocných v terminálním stadiu renální insuficience jsou paradoxně jedinými „on-label“ antikoagulancii nefrakcionovaný heparin a warfarin, u nichž jsou prokazatelná rizika užití, ostatní antikoagulancia včetně široce užívaných nízkomolekulárních heparinů jsou užívána „off-label“. Nejdůležitějším preventivním opatřením k omezení rizika antikoagulancii indukované nefropatie je identifikace rizikových pacientů, udržování INR v účinném rozmezí s vyvarováním se excesů, resp. správné dávkování NOAC, a dále prevence traumat břicha a pánve.

LITERATURA

1. Zima T, Racek J, Tesáľ V, et al. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin. *Klin Biochem Metab* 2014; 22(43): 138–152.
2. Inker, AS. Frequently Asked Questions About GFR Estimates. New York: The National Kidney Foundation; 2011.
3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604–612.
4. Tesáľ V, Vachek J, Cardiorenal interactions, *Cor et Vasa* 2018; 60: e144–e147. Dostupné na <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001086501730200X> (23. 4. 2019).
5. García D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15–20. doi: 10.1182/blood-2009-09-241851.
6. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurnel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(1): 29–40.
7. Kabir A, Nadasdy T, Nadasdy G, Hebert LA. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 757–760.
8. Ware K, Brodsky P, Satooskar AA, Nadasdy T, et al. Warfarin-re-

- lated nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 1856–1862.
9. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-related nephropathy in a patient with undiagnosed IgA nephropathy. *Case Rep Nephrol*. 2015; 2015: 298261.
10. 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.
11. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163: 524.
12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International* 2012; 81: 442–448.
13. Amin AP, Spertus JA, Reid KJ, et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *American Heart Journal* 2010; 160: 1065–1071.
14. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal out-

- comes after coronary angiography. *Circulation* 2011; 123: 409–416.
15. Weijls B, Blaauw Y, Rennenberg RJ, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J*. 2011; 32(20): 2555–2562.
16. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKETS AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2018.
17. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 70: 2621–2632.
18. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(3) pii: 004925.
19. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2018; Mar 19: [Epub ahead of print].