Doustne antykoagulanty w przewlekłej chorobie nerek

Mirosława Kijko-Nowak¹, Małgorzata Marchelek-Myśliwiec¹, Tomasz Nowak², Violetta Dziedzicko³

¹ Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

² Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³ Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: Violetta Dziedzicko, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, e-mail: viola@pum.edu.pl

Wprowadzenie

Przewlekła choroba nerek (PCHN) to jednostka chorobowa o niejednolitej etiologii. Do jej najczęstszych przyczyn należą: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, kłębuszkowe zapalenia nerek, wady wrodzone układu moczowego czy choroby genetyczne w postaci autosomalnej, dominującej wielotorbielowatości nerek. Istotą w rozwoju PCHN jest uszkodzenie struktur nerki doprowadzające do spadku filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*). Powoduje to nie tylko nieefektywną eliminację wielu toksyn, ale ma również wpływ na rozwój licznych powikłań. Należą do nich również powikłania sercowo-naczyniowe, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonów w tej grupie chorych [1]. Przyczyną ich jest szybsza progresja miażdżycy oraz częściej występujące powikłania zatorowo-zakrzepowe, jak zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna [2].

Doustne antykoagulanty należą do grupy leków, których zadaniem jest spowolnienie krzepnięcia krwi. Według danych z bazy US Renal Data System: 2013, antykoagulanty znajdują się wśród piętnastu najczęściej przepisywanych leków. Jedyne dwa z nich, warfaryna i apixaban, zostały zaaprobowane przez FDA (ang. *Food and Drug Administration*) do stosowania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stadium III i IV oraz dializowanych [3].

Wskazania do zastosowania leków przeciwzakrzepowych u pacjentów z PCHN obejmują, podobnie jak w populacji ogólnej, zaburzenia rytmu serca – migotanie i trzepotanie przedsionków, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową oraz część skorygowanych operacyjnie wad zastawkowych serca [2, 4].

Oral anticoagulants in chronic kidney disease · Chronic kidney disease (CKD) is a disease with heterogeneous etiology. Kidney failure results in a decrease of glomerular filtration, which requires reducing the dose of many drugs. Cardiovascular complications are the most common cause of death in this group of patients. Since new oral anticoagulants (NOACs) have been available for use, the question is whether these drugs can be safely used in CKD patients.

Keywords: anticoagulants, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, chronic kidney disease.

© Farm Pol, 2018, 74(11): 641–644

Ze względu na mechanizm działania antykoagulantów można je podzielić na pośrednie i bezpośrednie inhibitory osoczowych czynników krzepnięcia (tabela 1).

Pośrednie inhibitory osoczowych czynników krzepnięcia

Stosowanie antagonistów witaminy K (VKA) – warfaryny i acenokumarolu obniża ryzyko udaru mózgu o 2/3 (60%), a umieralność o 1/4 (25%) w populacji ogólnej [5]. Dawkowanie VKA ustalane jest dla każdego pacjenta indywidualnie na podstawie oceny INR (ang. *International Normalized Ratio*, czyli międzynarodowy współczynnik znormalizowanego czasu protrombinowego – PT). Dla pacjentów z PCHN podczas farmakoterapii VKA wskazane jest utrzymanie współczynnika INR w przedziale 2–3 [3]. Cechą charakterystyczną tej grupy leków jest ich wąski indeks terapeutyczny, częste interakcje ze składnikami diety oraz z innymi

Tabela 1. Charakterystyka doustnych leków o działaniu antykoagulacyjnym

Antykoagulant	Mechanizm działania	Monitorowanie	Antidotum	PCHN
warfaryna	antagonista witaminy K	INR	witamina K, osocze, kompleks czynników zespołu protrombiny, rekombinowany czynnik VIIa	dawkowanie ustalane indywidualnie na podstawie oceny INR
acenokumarol	antagonista witaminy K	INR	witamina K, osocze, kompleks czynników zespołu protrombiny, rekombinowany czynnik VIIa	dawkowanie ustalane indywidualnie na podstawie oceny INR
dabigatran	inhibitor trombiny	ekarynowy czas krzepnięcia, czas trombinowy	idarucizumab	redukcja dawki w zależności od GFR, nie jest zalecany przy GFR <30 ml/min
rivaroksaban	inhibitor czynnika Xa	aktywność anty-Xa	rekombinowany czynnik Xa	redukcja dawki w zależności od GFR, nie jest zalecany przy GFR <15 ml/min
apixaban	inhibitor czynnika Xa	aktywność anty-Xa	rekombinowany czynnik Xa	redukcja dawki w zależności od GFR, wieku, masy ciała, w USA dopuszczony do stosowania u pacjentów dializowanych
edoksaban*	inhibitor czynnika Xa	aktywność anty-Xa	andexanet alfa**	redukcja dawki w zależności od GFR, nie jest zalecany przy GFR <15 ml/min

PCHN – przewlekła choroba nerek

INR – znormalizowany czas protrombinowy (*International Normalized Ratio*)

* lek niedostępny w Polsce

** rekombinowany ludzki czynnik Xa – w trakcie badań klinicznych

lekami [6]. Leki te są zaaprobowane do stosowania u pacjentów z PCHN i nie wymagają modyfikacji dawkowania w zależności od GFR. Na podstawie wielu badań udowodniono, że stosowanie warfaryny u pacjentów przewlekle dializowanych może zwiększać ryzyko kalcyfilaksji (zwapniająca arteriopatía mocznicowa), co jest jednym z czynników przyspieszających rozwój miażdżycy [3].

W przypadku przedawkowania VKA, jako antidotum wykorzystuje się witaminę K, świeżo mrożone osocze, kompleks czynników zespołu protrombiny oraz rekombinowany czynnik VIIa [7].

Bezpośrednie inhibitory osoczowych czynników krzepnięcia

Drugą grupę doustnych antykoagulantów stanowią tzw. nowe doustne antykoagulanty (ang. *novel oral anticoagulants*, NOACs), które, ze względu na mechanizm działania, dzielimy na dwie podgrupy: bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran) oraz bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (rivaroksaban, apixaban, edoksaban). Spośród wszystkich NOACs dabigatran charakteryzuje się największym odsetkiem eliminacji drogą nerkową (80%), w porównaniu do edoksanenu (50%), riwaroksabanu (35%) i apiksabanu (27%) [3].

W odróżnieniu od antagonistów witaminy K, nie można ich stosować u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca, co najmniej umiarkowaną stenozą mitralną i do trzech miesięcy po implantacji biologicznej zastawki serca [3].

Dabigatran jako bezpośredni inhibitor trombiny hamuje przekształcanie fibrynogenu w trombinę. Jest to prolek szybko ulegający przemianie do dabigatranu w osoczu i wątrobie, w 80%

usuwany przez nerki, jego czas półtrwania wynosi od 12 do 17 godzin [8]. Podstawowymi dawkami stosowanymi w praktyce klinicznej w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z migotaniem i trzepotaniem przedsionków oraz w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej są: 150 mg i 110 mg dwa razy dziennie. Dawkowanie jest zależne od aktualnego GFR, wieku pacjenta, stosowanych leków (np. werapamil) oraz ryzyka krwawienia. Dabigatran wpływa na czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), czas protrombinowy (PT) i INR, jednak nie są one zalecane do oceny skuteczności jego działania. Do oceny efektywności działania dabigatranu są używane ekarynowy czas krzepnięcia lub czas trombinowy (TT) [6]. Lek ten ma znacznie zwiększoną biodostępność, dlatego ważne jest, aby kapsułkę z dabigatranem spożyć w całości, nie wolno jej rozpuszczać i dzielić. Rodzaj diety nie wpływa na jego stężenie we krwi [3]. Z uwagi na swój metabolizm nerkowy stosowanie tego leku w grupie pacjentów z PCHN wymaga szczególnej ostrożności. Przy GFR >50 ml/min, dawki nie trzeba modyfikować (150 mg dwa razy dziennie). W przypadku GFR w przedziale 50–30 ml/min należy ocenić indywidualne ryzyko powikłań krwotocznych u każdego pacjenta i na tej podstawie ewentualnie zmniejszyć dawkowanie leku do 110 mg dwa razy dziennie. U pacjentów powyżej 80 roku życia należy zawsze zredukować dawkę dabigatranu do 110 mg, dwukrotnie w ciągu dnia. U osób z GFR <30 ml/min lek ten nie jest zalecany [3]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są dyspepsja i krwawienia z przewodu pokarmowego. Dabigatran, jako jedyny spośród NOACs, posiada swoje antidotum (idarucizumab) [9]. Jest to przeciwciało monoklonalne

stosowane w przypadku nagłego zabiegu operacyjnego lub istotnego krwawienia zagrażającego życiu pacjenta.

Riwaroskaban jako bezpośredni inhibitor czynnika Xa przerywa wewnątrzpochodną i zewnątrzpochodną kaskadę krzepnięcia krwi, hamując powstawanie trombiny. Eliminowany jest w postaci niezmienionej w 35% przez nerki. Czas półtrwania wynosi od 5 do 12 godzin [5]. Jego dawkowanie wymaga modyfikacji w zależności od aktualnego GFR pacjenta. W populacji ogólnej w migotaniu i trzepotaniu przedsionków stosowana jest dawka 20 mg lub 15 mg jeden raz dziennie. W żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej zalecana jest dawka 15 mg dwa razy dziennie przez pierwsze trzy tygodnie, następnie 20 mg lub 15 mg raz dziennie. Riwaroskaban, podobnie jak dabigatran, wpływa na APTT, PT i INR, jednak nie są one zalecane do oceny skuteczności działania. Należy go przyjmować w trakcie posiłku. Działanie riwaroksabanu można ocenić na podstawie aktywności anty-Xa. W przypadku pacjentów z PCHN i GFR > 50 ml/min dawkowanie riwaroksabanu nie ulega modyfikacji i wynosi 20 mg jeden raz w ciągu dnia. Natomiast u chorych z GFR mieszczącym się w przedziale 50–15 ml/min wymaga redukcji do 15 mg raz dziennie. Stosowanie riwaroksabanu przy GFR w zakresie 30–15 ml/min wymaga szczególnej ostrożności. Z uwagi na brak jednoznacznych danych, u osób z GFR < 15 ml/min riwaroksaban nie jest zalecany [3]. Do najczęstszych działań niepożądanych, tak jak w przypadku pozostałych NOACs, należą krwawienia z przewodu pokarmowego. Riwaroksaban nie posiada swoistego antidotum. W przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania leku wykorzystujemy rekombinowany czynnik Xa, który nie wykazuje aktywności czynnika Xa, ale silnie wiąże się z jego inhibitorami [10].

Apiksaban to także bezpośredni inhibitor czynnika Xa. Jego czas półtrwania wynosi 12 godzin, w około 27% jest eliminowany z ustroju przez nerki. Dawkowanie zależy od stężenia kreatyniny w surowicy, wieku oraz masy ciała pacjenta. Podstawowymi dawkami stosowanymi w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u osób z migotaniem i trzepotaniem przedsionków oraz w leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej są odpowiednio: 5 mg i 2,5 mg dwa razy dziennie. Apiksaban, tak jak riwaroskaban i dabigatran, wpływa na APTT, PT i INR, jednak i w tym przypadku nie są one zalecane do oceny skuteczności działania. Działanie apiksabanu można ocenić na podstawie aktywności anty-Xa. Spożywany posiłek nie wpływa na jego biodostępność [3]. U pacjentów z PCHN podstawowa dawka wynosi 5 mg dwa razy dziennie, jest ona jednak zredukowana u tych, którzy spełniają przynajmniej dwa z trzech kryteriów:

wiek powyżej 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg oraz stężenie kreatyniny ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l). U chorych z GFR w przedziale 30–15 ml/min stosowanie apiksabanu wymaga szczególnej ostrożności. Apiksaban w przypadku GFR poniżej 15 ml/min nie jest zalecany, choć w Stanach Zjednoczonych dopuszczono do stosowania dawkę 5 mg dwa razy dziennie u stabilnych chorych z PCHN, poddawanych dializoterapii [3]. Do działań niepożądanych, podobnie jak w pozostałych NOACs, należą krwawienia z przewodu pokarmowego. Apiksaban także nie posiada swoistego antidotum. Do odwrócenia jego działania wykorzystujemy rekombinowany czynnik Xa [10].

Edoxaban jest kolejnym przedstawicielem bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa. Czas półtrwania edoksabanu wynosi 8–10 godzin i jest eliminowany przez nerki w około 50%. Rekomendowana dawka leku to 60 mg raz dziennie. Dawka ta pozostaje niezmieniona dla chorych z GFR do 50 ml/min. U pacjentów z GFR w przedziale 50–15 ml/min dawka powinna być zredukowana do 30 mg jednorazowo w ciągu dnia. Wpływ leków takich jak wera-pamil, chinidyna, dronedaron, wymaga również redukcji dawki [11]. W opublikowanym w 2018 r. badaniu przeprowadzonym z udziałem 46 chorych z obniżonym GFR (w przedziale 30–15 ml/min) stwierdzono, że wstępne wyniki stosowania edoksabanu w dawce 30 mg raz dziennie są obiecujące. Nie obserwowano również groźnych dla życia działań niepożądanych [12]. Lek ten nie jest jednak dostępny w Polsce.

Podsumowanie

Na podstawie obserwacji i badań naukowych udowodniono, że VKA u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (GFR poniżej 15 ml/min) oraz u chorych dializowanych, zmniejszają ryzyko udaru mózgu i epizodów zatorowych, ale jednocześnie zwiększają znacząco ryzyko krwawienia. Spośród NOACs, tylko apiksaban został dopuszczony do zastosowania u pacjentów dializowanych. W przeprowadzonych do tej pory badaniach klinicznych: ROCKET-AF, ARISTOTLE oraz ENGAGE-AF analizowano wyniki leczenia, odpowiednio: rivaroxaban vs warfaryna, apixaban vs warfaryna oraz edoxaban vs warfaryna, u pacjentów z PCHN. Pierwsze analizy są dla NOACs korzystne, ale, biorąc pod uwagę stosunkowo małe grupy pacjentów, na ostateczne rekomendacje należy jeszcze poczekać [13]. Decyzję o zastosowaniu NOACs u pacjentów z PCHN należy podejmować w oparciu o indywidualne ryzyko wystąpienia powikłań, ewentualnych korzyści i preferencji pacjenta. Nie ma obecnie danych dotyczących zastosowania NOACs u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wydaje się, że dawka powinna

być ustalana w zależności od funkcji przeszczepionej nerki i ewentualnych interakcji lekowych [3].

Specyfika powikłań choroby nerek i występowanie zwapnień w przebiegu nadczynności przytarczyc mogą zachęcać do stosowania nowoczesnych leków, gdyż klasyczne leki z tej grupy nasilają kalcyfilaksję [8]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek istnieje większe ryzyko powikłań zarówno zakrzepowo-zatorowych, jak i epizodów istotnych krwawień, dlatego stosowanie u nich antykoagulacji wymaga dużej ostrożności i wnikliwej oceny ryzyka powikłań, co stanowi ciągle wyzwanie dla opiekujących się nimi lekarzy.

Nie jest wykluczone, że po zakończeniu badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem NOACs w PCHN stopniowo staną się akceptowane, a z czasem będą wręcz zalecane do stosowania u tych chorych w Europie.

Otrzymano: 2018.11.10 · Zaakceptowano: 2018.11.15

Piśmiennictwo

1. Das M., Aronow W.S., McClung J.A., Belkin R.N.: Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency. *Cardiol Rev.* 2006, 14(1): 14–17.
2. Dobrowolski C., Clark E., Sood M.: Venous thromboembolism in chronic kidney disease: epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics. *J Thromb Thrombolysis* 2017, 43(2): 241–247.
3. Jain N., Reilly R.F.: Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 May 25. pii: CJN.02170218. doi: 10.2215/CJN.02170218.
4. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S., Xie D., Lash J.P., Rahman M. et al.: Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010, 159(6): 1102–1107.
5. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al.: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Kardiol Pol.* 2016, 74(12): 1359–1469.
6. McCabe K., Adams M., Holden R.: Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2013, 5(11): 4390–4398.
7. Di Fusco S.A., Lucà F., Benvenuto M., Iorio A., Fiscella D., D'Ascenzo F. et al.: Major bleeding with old and novel oral anticoagulants: How to manage it. Focus on reversal agents. *Int J Cardiol.* 2018, 268: 75–79.
8. King B.J., El-Azhary R.A., McEvoy M.T., Shields R.C., McBane R.D., McCarthy J.T. et al.: Direct oral anticoagulant medications in calciphylaxis. *Int J Dermatol.* 2017, 56(10): 1065–1070.
9. Lutz J., Jurk K., Schinzel H.: Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017, 10: 135–143.
10. Heo Y.A.: Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs.* 2018, 78(10): 1049–1055.
11. Bounameaux H., Camm A.J.: Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs.* 2014, 74(11): 1209–1231.
12. Fazio G., Dentamaro I., Gambacurta R., Alcamo P., Colonna P.: Safety of Edoxaban 30 mg in Elderly Patients with Severe Renal Impairment. *Clin Drug Investig.* 2018 Sep 6. doi: 10.1007/s40261-018-0693-6.
13. Ashley J., Sood M.M.: Novel oral anticoagulants in chronic kidney disease: ready for prime time? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018, 27(3): 201–208.