



Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih s kronično ledvično okvaro - pogled specialista za žilne bolezni

Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) sta povečani tako tveganje za tromboembolične dogodke kot tveganje za krvavitve. Povečano tveganje za tromboembolične dogodke je posledica povečane aktivacije trombocitov, aktivacije vnetja, povečane koncentracije koagulacijskih faktorjev in fibrinogena ter aktivacije endotela. Povečano tveganje za krvavitve je predvsem posledica motenega delovanja trombocitov. Število bolnikov s KLB, ki prejemajo antikoagulacijsko (AK) zdravljenje, hitro narašča.

Izbira AK zdravljenja pri bolnikih s KLB je odvisna od tega, ali gre za zdravljenje ob akutnem tromboemboličnem dogodku, za dolgotrajno AK zdravljenje ali za preventivo venskih tromboembolizmov (VTE).

Akutno arterijsko ali venosno tromboembolijo (TE) v začetnem obdobju (7-10 dni po akutnem dogodku) praviloma zdravimo z nefrakcioniranim ali nizkomolekularnim heparinom (NMH). Zdravljenje potrebujejo vsi bolniki ne glede na stopnjo okvare ledvičnega delovanja.

Nefrakcionirani heparin se le v manjši meri (10 %) izloča skozi ledvice, zato ga uporabljamo pri bolnikih, pri katerih pričakujemo možne hitre spremembe ledvičnega delovanja (akutno ledvično okvaro, akutno poslabšanje KLB), ali če imajo bolniki še posebej veliko tveganje za krvavitve. Nefrakcionirani heparin se uporablja v obliki trajne infuzije, tako kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, odmerek prilagajamo glede na vrednost aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ).

NMH uporabljamo vse pogosteje tudi pri bolnikih s KLB, čeprav se NMH izločajo pretežno skozi ledvice. Osnovno pravilo je, da NMH uporabimo pri bolnikih s stabilno KLB, ki nimajo povečanega tveganja za krvavitve. Odmerek NMH prilagodimo ledvičnemu delovanju. Dnevni odmerek običajno razdelimo na dva odmerka. Prvi odmerek predpišemo glede na telesno težo kot pri normalnem delovanju ledvic, nadaljne odmerke pa je potrebno prilagoditi ledvičnemu delovanju. Prilagajanje odmerkov NMH glede na ledvično delovanje prikazuje Tabela 1.

PRILAGAJANJE ODMERKOV NMH GLEDE NA OCENJENO GLOMERULNO FILTRACIJO (oGF).

	oGF (mL/min/1,73 m ²)	Deljeni dnevni terapevtski odmerek
Dalteparin	> 60	100 i.e./kg TM/12 ur s.c.
	≤ 60	zmanjšamo za 25-30 %
Nadroparin	> 60	0,1 mL/10 kg TM/12 ur s.c.
	≤ 60	zmanjšamo za 25-30 %
Enoksaparin	> 60	1 mg/kg TM/12 ur sc.
	30-60	zmanjšamo za 25-30 %
	< 30	zmanjšamo za 45-50 %

TM - telesna masa.

Učinek NMH moramo spremljati z laboratorijskim testom anti-Xa. Štiri ure po drugem ali tretjem odmerku NMH določimo raven anti-Xa. Terapevtske vrednosti so med 0,6 in 1,0 i.e./mL. Kadar vrednosti niso v terapevtskem območju, novi prilagojeni odmerek izračunamo po enačbi:

$$\text{novi odmerek} = \text{predhodni odmerek} \times (\text{ciljni anti-Xa} / \text{izmerjeni anti-Xa})$$

Na enak način prilagodimo odmerke NMH ob kontroli anti-Xa pri bolnikih, zdravljenih z dializo. Bolnik naj odmerek NMH vedno prejme takoj po končani dializi.

Akutno arterijsko ali venosko TE praviloma zdravimo 3-6 mesecev. Za nadaljevalno zdravljenje uporabimo peroralno AK zdravilo; izjema so bolniki z VTE in rakom, pri katerih nadaljujemo z NMH.

Med peroralnimi AK zdravili obstajajo pomembne razlike v izločanju skozi ledvice. Najmanj oziroma skoraj nič se skozi ledvice izločajo kumarini. Rivaroksaban in apiksaban, zaviralca faktorja X, se v 25-30 % izločata skozi ledvice, medtem ko se dabigatran, zaviralec trombina, skozi ledvice izloči v 80 %. Odmerjanje neposrednih peroralnih antikoagulantov (NOAK) prikazuje

Tabela 2. Pri večini raziskav z NOAK so za oceno ledvičnega delovanja uporabili očistek kreatinina po Cockroft-Gaultu (CrCl). Pri CrCl > 50 ml/min odmerkov dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana ne spreminjamo. Pri CrCl 30-50 ml/min predpišemo zmanjšan odmerek dabigatrana, rivaroksabana in apiksabana (Tabela 2). Pri atrijski fibrilaciji (AF) so bili zmanjšani odmerki preizkušeni v raziskavah in so dokazano učinkoviti in varni. Pri zdravljenju venske tromboze zmanjšani odmerki NOAK niso bili preizkušeni, zato glede na rezultate podanaliz raziskav uporabljamo običajne odmerke. Pri CrCl < 30 ml/min zaenkrat predpisujemo kumarine. V bližnji prihodnosti pričakujemo rezultate raziskav, ki bodo odgovorile na nerazjasnjena vprašanja glede učinkovitosti in varnosti zdravljenja z NOAK pri bolnikih z napredovalo KLB in bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi.

Tabela 2

ODMERJANJE NOAK GLEDE NA INDIKACIJO IN OCENJENI OČISTEK KREATININA (CrCl, ENAČBA PO COCKROFT-GAULTU).

		Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
AF	osnovni odmerek	150 mg/12 ur	20 mg/24 ur	5 mg/12 ur
	zmanjšani odmerek	110 mg/12 ur (ob CrCl < 50 ml/min, starost > 75 let)	15 mg/24 ur (ob CrCl < 50 ml/min)	2,5 mg/12 ur (če sta prisotna vsaj 2 sledеča dejavnika: • starost > 80 let • kreatinin > 133 μmol/L • teža < 60 kg)
VTE	začetno zdravljenje	5 dni NMH	15 mg/12 ur 21 dni	10 mg/12 ur 7 dni
	nadaljevalno zdravljenje	150 mg/12 ur	20 mg/24 ur	5 mg/12 ur

AF – atrijska fibrilacija, VTE – venska trombembolija, CrCl – očistek kreatinina, NMH – nizkomolekularni heparin.

Dolgotrajno AK zdravljenje je tisto, ki traja več kot 6 mesecev in pri katerem uporabljamo izključno peroralna AK zdravila. Odločitev je odvisna od indikacije za AK zdravljenje.

Ob VTE se pri bolnikih s KLB odločimo za podaljšano zdravljenje le ob ponovitvi

dogodka in praviloma nadaljujemo z zdravilom, ki ga je bolnik prejemal v začetnem obdobju. Pri AF se za AK zdravljenje odločimo pri večini bolnikov. Pri CrCl > 30 mL/min lahko uporabljamo NOAK v prilagojenem odmerku ali varfarin, pri CrCl < 30 mL/min uporabljamo le varfarin. Za bolnike na dializnem zdravljenju ni prepričljivih dokazov, da je korist varfarina večja od tveganja. Pri bolnikih na dializi se zato za varfarin odločimo le po prebolelem TE dogodku ali ob AF in sočasni mitralni stenozi.

Ob umetnih srčnih zaklopkah pri vseh bolnikih z ledvično okvaro uporabljamo varfarin, enako tudi pri bolnikih z antifosfolipidnim sindromom.

Odmerjanje NMH za preprečevanje VTE pri bolnikih s KLB prikazuje Tabela 3.

Tabela 3

PRILAGAJANJE ODMERKOV NMH ZA PREPREČEVANJE VTE GLEDE NA OCENJENO GLOMERULNO FILTRACIJO (oGF).

	oGF (mL/min/1,73 m ²)	Preventivni odmerek
Dalteparin	> 30	5.000 i.e./24 ur s.c.
	≤ 30	5.000 i.e./24 ur s.c.
Nadroparin	> 30	0,3-0,6 mL/24 ur s.c.
	≤ 30	0,3 mL/24 ur s.c.
Enoksaparin	> 30	40 mg/24 ur s.c.
	≤ 30	20 mg/24 ur s.c.

Pri KLB lahko uporabljamo vsa AK zdravila. Odmerke večine zdravil pa je treba prilagoditi glede na ledvično delovanje. Pri bolnikih na dializi se za AK zdravljenje odločimo le v akutnem obdobju po TE dogodku ter ob ponovitvi dogodka, pri AF pa le, če je bolnik že doživel TE dogodek ali ima sočasno mitralno stenozo. Pri bolnikih na dializi so NOAK zaenkrat kontraindicirani.

PRIPOROČENA LITERATURA

- Antikoagulacijsko zdravljenje (urednica Mavri A), Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo; Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni, 2017.
- Tratar G, Mavri A, Gubenšek M, et al. Antikoagulacijsko zdravljenje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Zdrav Vestn. 2008; 77: 299–305.