



Protitrombotično zdravljenje pri končni ledvični odpovedi

ANTIKOAGULACIJA PRI HEMODIALIZI

Pri kontaktu krvi z umetno snovjo (kot so dializator, krvne linije, hemodializni katetri) po določenem času vedno pride do koagulacije krvi. Za preprečevanje koagulacije krvi v zunajtelesnem obtoku med hemodializo (HD) je trenutno na voljo več zdravil in postopkov: nefrakcionirani heparin (heparin), nizkomolekularni heparini (NMH), brezheparinska HD, prostaciklin (PGI₂) in trinatrijev citrat (citrat).

Zgodovinsko gledano so ob prvih hemodializah pri živalih (v letih 1913 in 1914) in pri človeku kot antikoagulant uporabljali hirudin, ki so ga pridobili iz pijavk. Hirudin je bil toksičen, njegovo odmerjanje je bilo nenatančno, postopek pa je bil v celoti zelo zapleten.

Leta 1928 je Nemeč Georg Haas (ki je leta 1924 opravil prvo HD pri človeku) v HD uvedel **heparin**. Njegov razpolovni čas je $\frac{3}{4}$ -1 ure, antikoagulantni učinek lahko preverimo s koagulacijskim časom na urnem stekelcu ali z določitvijo aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ). Metabolizira se v jetrih in retikuloendotelnem sistemu. Izloča se tudi preko ledvic, vendar kljub temu pri končni ledvični odpovedi prilagajanje njegovega odmerka ni potrebno. Ob normalni ledvični funkciji je njegovo izločanje pomembno le pri zelo velikih odmerkih. Deluje tako, da zavre trombin - faktor IIa (heparin se veže z antitrombinom in povzroči njegovo konformacijsko spremembo, ki omogoči vezavo na trombin in njegovo zavoro) in faktor Xa. Antidot je protaminijev sulfat; 1 mg protaminijevega sulfata nevtralizira 100 i.e. heparina, daje se i.v. v bolusu v 5-10 minutah, največji odmerek je 50 mg, učinkuje po 5 minutah.

Nizkomolekularni heparini (NMH) se vežejo na antitrombin in mu spremenijo konformacijo molekule, ki se odlično veže na faktor Xa, slabše pa na trombin (z daljšo molekulo NMH je vezava na trombin boljša, pri krajši pa slabša), najkrajša veriga, sestavljena samo iz pentasaharida (fondaparin) pa zavira samo faktor Xa. Razpolovni čas je 2- do 4-krat daljši kot pri standardnem heparinu, to je 2-4 ure pri i.v. in 3-6 ur pri s.c. aplikaciji. Antidot je protaminijev

sulfat, ki zavre 60-70 % učinka NMH, 1 mg protaminijevega sulfata zavre 100 i.e. NMH. Leta 1989 je J. Buturovič v okviru registracijske študije uvedla nizkomolekularni heparin v UKC Ljubljana kot antikoagulant pri HD. Kasneje smo pričeli uporabljati nadroparin (Fraxiparine): priporočeno je, da se pri telesni teži < 50 kg uporabi 0,3 ml, pri 50-70 kg 0,4 ml in pri > 70 kg 0,6 ml nadroparina (0,1 ml nadroparina = 950 i.e. anti-Xa), v praksi je njegov odmerek 0,1 ml/10 kg telesne teže pri 4-urni HD.

Brezheparinska hemodializa je HD brez antikoagulanta, vsakih 30 minut se zunajtelesni krvni obtok »izpere« s 100-250 ml fiziološke raztopine, koagulacija v sistemu pa je tem manjša, čim večja je hitrost toka krvi in čim manjši je hematokrit.

Prostaciklin (PGI₂) učinkovito preprečuje agregacijo trombocitov in se je v preteklosti uporabljal pri HD bolnikih z nevarnostjo za krvavitev. Uporablja se kontinuirana infuzija v odmerku 5 ng/kg/min. Razpolovni čas je 2-3 minute. Odkril ga je Anglež John Vane leta 1976. Sprva so ga zaradi izjemnega vazodilatatornega učinka uporabljali za zdravljenje pljučne hipertenzije. Po uvedbi citratne HD se pri HD skoraj ne uporablja več.

Trinatrijev citrat so kot antikoagulant pri HD prvič uporabili leta 1984, v Sloveniji pa v Centru za akutno in komplicirano dializo leta 1993 (J. Buturovič). Na voljo so različne koncentracije citrata, 4-, 8- in 15-odstotna. Za učinkovito antikoagulacijo se uporablja 2-6 mmol citrata na liter krvi, priporočena koncentracija ioniziranega kalcija pred hemodializatorjem pa je 0,2-0,4 mmol/L. Citratna HD, pri kateri se uporablja dializna raztopina brez kalcija in pri kateri je potrebno kalcij nadomeščati, je varna le pri strogem spoštovanju protokolov, ki natančno določajo HD postopek in določanje serumske koncentracije elektrolitov, predvsem ioniziranega kalcija. Citratna HD, hemodialfiltracija, kontinuirano nadomestno ledvično zdravljenje in plazmafereza se v Centru za akutno in komplicirano dializo v UKC Ljubljana izvajajo že 26. leto, v letu 2018 so jih izvedli več kot 12.000.

ATRIJSKA FIBRILACIJA (AF)

Prevalenca AF je v splošni populaciji enoodstotna, pri ljudeh, mlajših od 55 let, je 0,1-odstotna, pri starejših od 80 let pa 9-odstotna. Prevalenca pri dializnih bolnikih je 9-odstotna. Zanimivo je, da je prevalenca AF pri HD bolnikih, starejših od 75 let, v Združenih državah in Kanadi 22-odstotna, v Evropi, Avstraliji in Novi Zelandiji 27-odstotna, na Japonskem pa samo 9-odstotna.

Zaradi okvarjene trombocitne funkcije in hemostaze je do nedavnega veljalo, da dializni bolniki z AF, ki nimajo zapletov, antikoagulantne terapije ne potrebujejo. V literaturi so navedeni celo podatki o povečani umrljivosti in obolevnosti pri zdravljenju s kumarini, večja je tudi nagnjenost h kalcifikaciji žilja (Chan KE et al., JASN 2009). Pri bolnikih, starejših od 75 let, se je celo pomembno - za več kot dvakrat - povečalo tveganje za možgansko kap (Wizemann V et al., KI 2010). Drugi raziskovalci pa navajajo vsaj tendenco k boljšem preživetju HD bolnikov z AF, ki jemljejo kumarine (Genovesi S, NDT 2015). Burlacu et al. (NDT 2019) posreduje priporočila Evropskega združenja za kardiologijo, ki na osnovi dokazane koristi pri preživetju priporoča kumarine v soglasju z bolnikom, če ni prisotno veliko tveganje za krvavitev in če je bolnik skrben in uspešen pri vzdrževanju terapevtskega INR.

Razen kumarinov se pri bolnikih z AF postopoma uvajajo tudi neposredni peroralni antikoagulantni (NOAK).

KORONARNA BOLEZEN

Antiagregacijska zdravila se pri dializnih bolnikih za primarno preventivo ne priporočajo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s HD, ki imajo povečano tveganje za srčno-žilne bolezni (ob prisotnosti naslednjih dejavnikov: starost nad 50 let, družinska anamneza o zgodnji aterosklerozi ali srčno-žilni bolezni, dislipidemija, kajenje, albuminurija), je priporočen aspirin v odmerku 75-162 mg dnevno.

Pri stabilni koronarni bolezni je priporočen aspirin v odmerku 75-162 mg dnevno.

Pri akutnem koronarnem sindromu (AKS) je priporočeno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom ali aspirinom in ticagrelorjem (12-36 mesecev), če je nevarnost za krvavitev majhna. Odsvetujejo prasugrel.

Pri perkutani koronarni intervenciji (PCI) z vstavitvijo žilne opornice ob stabilni koronarni bolezni je priporočeno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom, pri AKS z majhno nevarnostjo za krvavitev z aspirinom v kombinaciji bodisi s klopidogetrelom, ticagrelorjem ali prasugrelom, če pa je nevarnost za krvavitev velika, pa z aspirinom v kombinaciji s klopidogetrelom ali ticagrelorjem.

Pri resorbilnih žilnih opornicah je priporočen aspirin v kombinaciji s prasugrelom ali ticagrelorjem.

Pri zdravljenju AF in AKS (z ali brez PCI) in izbiri antitrombotičnih zdravil upoševamo prevladujočo nevarnost bodisi za krvavitev oziroma za ishemijo.

Pri velikem tveganju za krvavitev ne uporabljamo trojnega protitrombotičnega zdravljenja, pač pa NOAK in klopidogetrel 12 mesecev, nato pa samo NOAK.

Pri zmerno velikem tveganju za krvavitev je priporočeno enomesečno trojno protitrombotično zdravljenje (z NOAK, aspirinom in klopidogetrelom), nato 12 mesecev zdravljenje z NOAK in aspirinom ter potem samo z NOAK.

Kadar je nevarnost za trombozo večja kot nevarnost za krvavitev, uvedemo za 6 mesecev trojno protitrombotično zdravljenje (z NOAK, aspirinom in klopidogetrelom), nato za nadaljnjih 6 mesecev dvojno zdravljenje (z NOAK in aspirinom), po 12 mesecih pa samo NOAK (Burlacu et al., NDT 2019).

ŽILNI PRISTOPI ZA HD

Edina priporočila za uporabo antiagregacijskih zdravil pri žilnih pristopih za HD so priporočila Multidisciplinarne španske skupine za žilne pristope (GEMAV), ki pri arteriovenskih fistulah priporočajo individualni pristop (antiagregacijska

zdravila zmanjšajo tveganje za trombozo), pri arteriovenskih presadkih pa antiagregacijskih zdravil ne priporočajo, ker ne preprečujejo tromboze, razen tega njihovi stranski učinki niso jasni (Burlacu et al., NDT 2019).

KAROTIDNA ARTERIJA IN ARTERIJE NOG

Pri stenozni karotidne arterije, asimptomatski ali po operaciji, svetujejo aspirin ali klopidogetrel. Kadar je zaradi stenoze vstavljena žilna opornica, je priporočeno enomesečno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom, nato pa bodisi z aspirinom bodisi s klopidogetrelom.

Pri periferni arterijski okluzivni bolezni (PAOB) nog, ki je asimptomatska, antiagregacijskih zdravil ne priporočajo. Pri simptomatski PAOB ali simptomatski PAOB po operaciji svetujejo aspirin ali klopidogetrel. Po vstavitvi žilne opornice je priporočeno enomesečno zdravljenje z aspirinom in klopidogetrelom, nato pa bodisi z aspirinom bodisi s klopidogetrelom (Burlacu et al., NDT 2019).

Protitrombotično zdravljenje izbire pri umetnih zaklopkah, v nosečnosti in pri ledvični odpovedi pa so še vedno heparini in antagonisti vitamina K.