

Antitrombotická profylaxe a léčba v mezních situacích: selhání ledvin

Petr Kessler

Odd. hematologie a transfuziologie

Nemocnice Pelhřimov

Změny hemostázy u pacientů s onemocněním ledvin.

■ Změny zvyšující riziko trombózy

- ↑ Fibrinogen, f. VIII, vWf
- ↑ trombocytární, monocytární a endoteliální mikropartikule
- Endoteliální dysfunkce
- Aktivace trombocytů na dialyzační membráně

■ Změny zvyšující riziko krvácení

- Uremická trombocytopatie
- Anemie

Komorbidity zvyšující riziko trombotických komplikací

- Diabetes mellitus
 - Mikro- a makroangiopatie
- Infekce
- Fibrilace síní
- Autoimunní choroby

Perorální protideštičkové léky

- Inhibitory COX-1
 - Acetylsalicylová kyselina
- Inhibitory receptoru P2Y₁₂
 - Thienopyridiny
 - Clopidogrel
 - Prasugrel
 - Ne-thienopyridinové inhibitory
 - Ticagrelor

Základní údaje v SPC

Léčivo	Vylučování ledvinami	Doporučení
acetylsalicylová kyselina	ASA → SA Metabolity vylučovány převážně ledvinami	KI při těžké poruše funkce ledvin*
clopidogrel	Biotransformace v játrech. Vylučování 1:1 játra/ledviny	nutná zvláštní opatrnost
prasugrel (Eliskardia)		žádná opatření
ticagrelor (Brilique)		žádná opatření

* Asi opisováno z indikace antipyretika, kde používána vyšší dávka.
Nízká dávka je běžně používána

Efekt protideštičkových léků na průchodnost a-v shuntu

Léčivo	OR	95% CI	P
acetylsalicylová kyselina	0,40	0,07-2,25	NS
clopidogrel	0,40	0,13-1,19	NS

Mohamed I, Kamarizan MFA, Da Silva A.: Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jul 23;7(7):CD002786.

Současná doporučení nejsou jednoznačná.

Perorální protideštičkové léky - souhrn

- Jsou – li indikovány, je podávána běžná dávka.

LMWH

- Parenterálně podávané.
- Mechanismus účinku: Zvýšení účinnosti přirozeného inhibitoru antitrombinu.
- Různá velikost molekul
 - Rozdílný poločas
 - Různý podíl vylučování ledvinami

LMWH při selhání ledvin

- Riziko kumulace LMWH
 - Riziko předávkování významné při použití léčebné dávky.
 - Při profylaxi je riziko nízké.

LMWH při renální insuficienci

	Redukce dávky dle SPC při GF < 30 ml/min	Před HD
Nadroparin	o 25-33%	2850-5700 j
Enoxaparin	100j/kg 1x denně	50-100j/kg
Bemiparin	o 25%	2500-3500j

Renální insuficience návrh postupu (podle vlastních zkušeností)

- $GF < 30 \text{ ml/min}$:
první 3 dávky bez redukce,
po 3. dávce vyšetření aXa a úprava
dávky podle výsledku.
- Při selhání ledvin s nutností dialýzy většinou
redukce dávky o 25-75%

Warfarin

- Mechanismus účinku: inhibice cyklu vitaminu K
 - zpomalení karboxylace zbytků gama-glutamátu
 - snížení posttranslační transformace PIVKA faktorů
 - snížení aktivity koagulačních faktorů II, VII, IX, X.

Warfarin - negativa

- Pomalý nástup a pomalé odeznění účinku.
- Významná interindividuální a intraindividuální variabilita účinku.
 - U dialyzovaných pacientů polymorbidita, polypragmazie, časté změny zdravotního stavu → vyšší nestabilita efektu warfarinu.
- Mnoho lékových interakcí a interakcí s potravou.
- *Kalcifylaxe – ne zcela jednoznačně.*

Warfarin - pozitiva

- Dostupné rychle účinkující antidotum.
 - Před transplantací ledviny.
- Není vylučován ledvinami.
- Jedinečná indikace – umělé chlopenní náhrady.

Dabigatran

- Přímý inhibitor trombinu.
- Významné vylučování ledvinami (80%)
- **Kontraindikován při GF <30 ml/min.**

Xabany

- Přímé inhibitory f. Xa.
 - Rivaroxaban (Xarelto)
 - Apixaban (Eliquis)
 - Edoxaban (Lixiana)
- Dle SPC se použití při GF <15 ml/min nedoporučuje.
 - Není však uvedena kontraindikace.

Farmakokinetika xabanů

antikoagulans	poločas	renální vylučování
rivaroxaban	9-13 hod.	33%
apixaban	12 hod	27%
edoxaban	10-14 hod.	35%

Xabany u pacientů se selháním ledvin

- pacienti s FS a CKD 4/5 nebo dialyzovaní:
- Apixaban+rivaroxaban x warfarin.
 - Mortalita: HR 0,82 (0,72-0,93)
 - Krvácení do GIT: HR 0,87 (0,80-0,95)
 - Intrakraniální krvácení: HR 0,73 (0,48-1,12)
 - Ischemická CMP: HR 0,62 (0,39-1,00)

Chen C, Cao Y, Zheng Y, et al.: Effect of Rivaroxaban or Apixaban in Atrial Fibrillation Patients with Stage 4-5 Chronic Kidney Disease or on Dialysis. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Apr;35(2):273-281.

Xabany u pacientů se selháním ledvin

- 18208 pacientů s CKD 4/5
- Velké krvácení:
 - Warfarin x apixaban HR1,85 (1,59-2,15)
 - Rivaroxaban x apixaban HR 1,69 (1,33-2,15)
- Intrakraniální krvácení:
 - Warfarin x apixaban HR 2,15 (1,42-3,25)

Fu EL, Desai RJ, Paik JM, et al.: Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2024 Mar;83(3):293-305.

Xabany - antidotum

- Andexanet – Ondexxya©
- Pozměněná neúčinná molekula f. Xa
- Indikace dle SPC: život ohrožující nebo nekontrolované krvácení.
- Efekt okamžitý, odeznívá cca 4 hod. po ukončení infuse.

Chronická antikoagulace u selhání ledvin

Vlastní zkušenosti:

- Umělé chlopně, antifosfolipidový sy: warfarin.
- TEN, fibrilace síní: Apixaban (Eliquis)
 - Vstupně 2x2,5 mg*
 - Po 5-7 dnech hladina před podáním ranní dávky (cíl: 40-230 ng/ml)
 - Podle hladiny úprava dávkování.

*Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2017 Jul;28(7):2241-2248.

Závěr:

Bez změn dávky oproti pacientům s normálními renálními funkcemi:

- Protidestičková léčba
- UFH
- LMWH v profylaktické dávce
- Warfarin
 - Častější kontroly INR

Závěr:

Redukce dávky podle monitorace

- LMWH v terapeutické dávce
- Apixaban
- (*Rivaroxaban*)

Závěr:

Kontraindikace

- Dabigatran při <30 ml/min.

Závěr:

Interdisciplinární týmový přístup!

- Antikoagulační léčba u chronicky dialyzovaných pacientů s fibrilací síní.
- Společné stanovisko České nefrologické společnosti a České kardiologické společnosti.

Děkuji za pozornost.