

Bubrežna funkcija i antikoagulansi

Kidney Function and Anticoagulants

INGRID PRKAČIN

KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK _____ Procjena bubrežne funkcije je nezaobilazna u bolesnika na antikoagulansima. Pojavnost pogoršanja bubrežne funkcije tijekom antikoagulantnog liječenja te predispozicija za neželjene štetne događaje povezana je s višom dobi, nižom tjelesnom težinom i povišenim CHADS2 skorom. Bolesnici liječeni antikoagulantnim lijekovima, a posebice oni s kroničnom bubrežnom bolesti, čine značajan postotak u svakodnevnom radu kao i u hitnoj službi. Njihovo je liječenje izazovno, s jedne strane zbog povišenog rizika od krvarenja, a s druge strane zbog povišenog rizika od tromboembolije, u slučaju prekida antikoagulantne terapije. Provođenje invazivnih postupaka često zahtijeva multidisciplinarni pristup te primjenu protokola za specifične situacije i primjenu metoda za reverziju antikoagulantnog učinka. Direktni oralni antikoagulantni lijekovi (DOAK-i) su lijekovi koji svoj antikoagulantni učinak ostvaruju izravnom inhibicijom trombina (dabigatran) ili izravnom inhibicijom aktiviranog čimbenika X (rivaroksaban, apixaban i edoxaban). Primjena DOAK-a znači iskorak u kvaliteti i sigurnosti liječenja te im smjernice u brojnim indikacijama daju prednost u odnosu na antagoniste vitamina K, koji su dugo bili antikoagulantni lijekovi prvog izbora. Na temelju rezultata dosadašnjih randomiziranih ispitivanja koja su uspoređivala učinke pojedinih DOAK-a i varfarina može se zaključiti da su DOAK-i superiorni varfarinu u prevenciji moždanog udara i sustavne embolije. Iako su DOAK-i povezani s manje interakcijama s drugim lijekovima u usporedbi s varfarinom i heparinom, kombinacija DOAK-a i mnogih lijekova zahtijeva oprez te u nekim slučajevima i klinički nadzor.

KLJUČNE RIJEČI: bubrežna funkcija, DOAK, krvarenje, hitna stanja, interakcije

SUMMARY _____ Renal function is crucial for patients using anticoagulants. The incidence of renal function deterioration during anticoagulation therapy and its impact of adverse events is higher in advanced age, lower body weight, congestive heart failure, and increased with the CHADS2 score. Patients treated with anticoagulant medication make up a significant percentage of everyday medicine as well as emergency room services. Their treatment is challenging on the one hand because of the increased risk of bleeding, and on the other, because of the increased risk of thromboembolism due to anticoagulant therapy interruption. Invasive procedures require a multidisciplinary approach and the use of protocols for specific situations. Direct oral anticoagulant drugs (DOACs) achieve their anticoagulant effect by the direct inhibition of thrombin (dabigatran) or by the direct inhibition of activated factor X (rivaroxaban, apixaban and edoxaban). The use of DOACs means a step forward in the quality and safety of the treatment, and the guidelines give them preference over the vitamin K antagonists, which have been first-choice anticoagulants for a long time. Based on the results of randomized studies which compared the effects of certain DOACs and warfarin, it can be concluded that DOACs are superior to warfarin in stroke and systemic embolism prevention. Although DOACs are associated with fewer interactions with other drugs compared to warfarin and heparin, the combination of DOACs and many drugs requires caution and, in some cases, clinical monitoring.

KEY WORDS: kidney function, DOACs, bleeding, emergencies, interactions



Bubrežna funkcija

Bubrezi eliminiraju lijekove putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) oba su puta eliminacije snižena te dolazi do akumulacije lijekova i potrebe smanjenja doze ili produženja intervala doziranja. Prije započinjanja antikoagulantnog liječenja obavezno je određivanje bubrežne funkcije procjenom glomerularne filtracije koristeći CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formulu iako se smjernice o doziranju antikoagulantnih lijekova temelje na procjeni bubrežne funkcije Cockcroft Gault formulom (klirens kreatinina, CrCl), kojom je ispitivana učinkovitost i sigurnost liječenja, a koja precjenjuje bubrežnu funkciju za minimalno 10 % na što treba misliti (1). Procjena bubrežne funkcije navedenim formulama koristi se samo kod stabilne bubrežne funkcije. U slučaju akutnog

oštećenja bubrežne funkcije (AOB) ista nije primjenjiva.

Definicija KBB-a uključuje abnormalnost bubrežne strukture ili funkcije u trajanju > 3 mjeseca s učinkom na zdravlje, a procjenjuje se kategorijom glomerularne filtracije (pGF, stadij G1 – G5) i albuminurije (A1 – A3) (2). KBB je globalni zdravstveni problem koji zahvaća 8 – 16 % populacije. KBB bolesnici su visokog rizika i za arterijski kao i venski tromboembolizam i aritmije. Prevalencija fibrilacije atrijske je 21 % u KBB-u G1 – G4 stupnja / predijalizni bolesnici, pa do 40 % u KBB-u G5 stupnja / dijalizni bolesnici, visoka je pojava undulacije, supraventrikularne tahikardije, ventrikularne tahikardije i iznenadne srčane smrti od koje najveći broj bolesnika s KBB-om umire prije nego što dostignu KBB G5 stadij i mogućnost nadomjesne bubrežne terapije dijalizom ili transplantacijom (2). Većina istraživanja nije uključila bolesnike s uznapredovalim KBB-om (stupanj G4 i G5) koji

su skloni neželjenim štetnim događajima i interrekcijama s lijekovima uslijed pridruženih bolesti i polifarmacije. U usporedbi s općom populacijom u bolesnika s KBB-om G4 i G5 (pGF < 30 ml/min) rizik krvarenja je dvostruko viši, rizik intracerebralnoga krvarenja je 6,2 – 10,2 na 1000 bolesnika i značajno je viši rizik VTE-a (1). Povišen rizik krvarenja je uslijed disfunkcije trombocita anemije, uzimanja antitrombocitnih lijekova i korištenja heparina tijekom nadomjesnog liječenja dijalizom. U bolesnika s KBB-om potreba za anti-koagulantnim liječenjem je značajno viša nego u općoj populaciji jer su mnogostruki uzroci povišenog rizika za VTE od kojih su najznačajniji: kronična inflamacija koja uzrokuje endotelnu disfunkciju i protrombinske promjene vaskularnog endotela, te povišene koagulacijske faktore (fibrinogen, F VIII, von Willebrandov faktor), povišeni antifibrinolitički faktor tipa inhibitora aktivatora plazminogena, hiperlipidemija i učinak postupaka hemodijalize u završnom stupnju KBB-a.

Antikoagulantni lijekovi

Antikoagulantni lijekovi obuhvaćaju sljedeće tri skupine:

A. Antagonisti vitamina K (VKA) desetljećima su bili jedina opcija oralnoga antikoagulantnog liječenja. Njihovom primjenom kod bolesnika s KBB-om uočene su neke specifičnosti: potrebne su **manje** doze za postizanje razine INR-a (*International Normalized Ratio*) u odnosu na osobe s urednom bubrežnom funkcijom. Preporučuje se smanjenje doze za 10 % kod KBB-a G3 bolesnika (pGF 30 – 59 ml/min/1,73 m²), a kod KBB-a G4 (pGF < 30 ml/min/1,73 m²) potrebno je smanjiti dozu za 20 %. Drugi je problem **labilni INR** s velikim vremenom izvan ciljnih INR-ova s rizikom za suprat terapijsku antikoagulaciju (INR > 4) i **višim rizikom krvarenja**. Treći je problem rizik **vaskularnih kalcifikacija** (KBB i hiperfosfatemija dovodi do kalcifikacije s trombozama i ulceracijama kože). Četvrti je mogući problem **nefropatija** (glomerularno krvarenje s opstrukcijom tubula eritrocitima, a definira se neobjašnjivim porastom kreatinina > 0,3 mg/dl unutar 7 dana od INR > 3,0 u bolesnika koji se liječi varfarinom (1). Antagonisti vitamina K indicirani su kod bolesnika s implantiranim mehaničkim srčanim zaliscima i kod teškog stupnja mitralne stenoze. Kliničke preporuke unatoč svemu navedenome i dalje preporučuju antagoniste vitamina K kod bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a. Antidot je vitamin K.

B. Heparini obuhvaćaju dvije skupine. Prva je nefrakcionirani heparin (engl. *unfractionated heparin*, UFH) koji djeluje antikoagulantno stvarajući kompleks s antitrombinom (AT) katalizirajući inhibiciju aktiviranih čimbenika zgrušavanja krvi (trombina / faktor (F) IIa, IXa, Xa, XI i XII), sprječava stvaranje fibrina te inhibira

aktivaciju trombocita, FV, VIII i XI izazvanu trombinom. Druga su skupina heparini niske molekularne težine (engl. *low-molecular-weight heparins*, LMWH) koji se dobivaju enzimski ili kemijski iz UFH-a depolimerizacijom te imaju smanjenu inhibitornu aktivnost protiv trombina (F IIa) u odnosu na FXa. LMWH imaju predvidljive farmakokinetičke karakteristike u usporedbi s UFH-om što omogućuje primjenu LMWH-a u fiksnim dozama i bez potrebe prilagodbe doze. Ograničenja primjene UFH-a su nepredvidljivost, često monitoriranje aPTTa, heparinom inducirana trombocitopenija (do 5 % bolesnika) i neželjeni učinci duge primjene poput osteoporoze i vrlo rijetko hiperkalijemija zbog supresije aldosterona. UFH i LMWH imaju povišen rizik krvarenja i akumuliraju se kod bubrežnog oštećenja, odnosno pGF ili CrCl < 30 ml/min, te je potrebno smanjiti dozu primjene za 50 %. Antidot ove skupine je protamin-sulfat. Fondaparinuks je antikoagulantni lijek koji je kemijski sličan heparinima niske molekularne težine i koji se ne smije primijeniti u bolesnika s CrCl < 20 ml/min. Dozu treba smanjiti na 1,5 mg jedanput na dan u bolesnika s CrCl 20 – 50 ml/min. U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (CrCl > 50 ml/min) nije potrebno smanjenje doze. Nema poznatog antidota za fondaparinuks.

C. Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi (engl. *direct oral anticoagulants*, DOAK) dijele se prema mehanizmu djelovanja u dvije skupine: 1. izravni inhibitor trombina (ili aktiviranog čimbenika zgrušavanja II) uključuje lijek dabigatran i 2. izravni inhibitori aktiviranog faktora zgrušavanja X (FXa) koji uključuju rivaroksaban, apiksaban i edoksaban (1). Svi su odobreni za prevenciju venske tromboembolije (VTE) u bolesnika podvrgnutih ortopedskom zahvatu ugradnje endoproteze koljena ili kuka, za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije, u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, za prevenciju i liječenje VTE-a uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i nekomplikiranu plućnu emboliju (PE) (1, 2). DOAK-i imaju brz početak i prestanak djelovanja, predvidiva farmakodinamička i farmakokinetička svojstva, dokazanu učinkovitost i sigurnost za bolesnika u usporedbi s antagonistima vitamina K (VKA) koji su prethodno desetljećima korišteni kao jedini oralni antikoagulansi u prevenciji i liječenju tromboembolijskih bolesti (3, 4). U tablici 1. prikazana su obilježja DOAK-a s naglaskom na bubrežnu funkciju.

Bubrežna funkcija i oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi (OAK) su lijekovi koji se propisuju u liječenju arterijskih i venskih tromboembolijskih incidenata (VTE) ili za prevenciju istih. Najčešće indikacije za njihovu primjenu su liječenje DVT-a i PE-a te prevencija ishemijsko-

TABLICA 1. Farmakološke karakteristike direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova

	DABIGATRAN	RIVAROKSABAN	APIKSABAN	EDOKSABAN
Mehanizam djelovanja	direktna inhibicija FIIa	direktna inhibicija FXa	direktna inhibicija FXa	direktna inhibicija FXa
Predlijek	abigatran eteksilat	–	–	–
Bioraspoloživost	6,5 %	> 80 %	50 %	62 %
Vežanje za proteine plazme (%)	> 35 %	> 90 %	87 %	55 %
Poluvijek života Oporavak koagulacije	12 – 17 h 2,5 – 3,5 dana	5 – 9 h 1 – 2 dana	8 – 15 h 1,5 – 3 dana	6 – 11 h 1,3 – 2 dana
Metabolizam	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
		CYP3A4/3A5 CYP2J2	CYP3A4	CYP3A4
Bubrežni klirens	> 80 %	35 %	25 %	50 %

P-gp – P-glikoprotein prijenosnik, CYP – citokrom koji je ključan za metabolizam lijeka
Prilagođeno prema ref. 4.

ga moždanog udara u bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom (1). Dolazi do povećanog propisivanja antikoagulantne terapije jer stanja koja zahtijevaju antikoagulantno liječenje postaju sve učestalija starenjem populacije koja ima i KBB te je potrebno prilagoditi dozu lijekova stupnju KBB-a (2). Rivaroksaban i apiksaban u bolesnika s blagom (CrCl 50 do 80 ml/min, odgovara KBB-u G2 i G3A) ili umjerenom (KBB G3B, CrCl od 30 do 45 – 49 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega mogu se primjenjivati u punoj dozi, dok se kod teškog oštećenja bubrega KBB G4 (CrCl < 30 mL/min) primjenjuju u reduciranoj dozi. Kod bolesnika s KBB-om G5 (CrCl < 15 mL/min ili u bolesnika u završnom stupnju kronične bubrežne bolesti koji se liječe dijalizom; engl. *end stage renal disease*, ESRD) postoje pojedinačna iskustva o primjeni ovih lijekova, no u smjernicama se preporučuje varfarin unatoč njegovim neželjenim učincima. Prema europskim smjernicama (*European Medicines Agency*, EMA), dabigatran je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega KBB G4 i G5 (CrCl < 30 mL/min), dok je kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega KBB G3 (CrCL 30 – 50 mL/min) te kod starijih osoba (> 75 godina) prilikom njegove primjene potrebno češće nadziranje bubrežne funkcije (3).

Usporedbom liječenja apiksabanom, dabigatranom, rivaroksabanom i varfarinom na 4 bubrežna ishoda, koja su uključivala sniženje procijenjene glomerularne filtracije (pGF) \geq 30 %, udvostručenje razine kreatinina, akutno bubrežno oštećenje (AOB) i kroničnu bubrežnu bolest, ustanovljeno je da su svi DOAK-i nefroprotektivni u odnosu na varfarin. Pojedinačna usporedba dabigatrana i varfarina pokazala je statistički značajno manju pojavnost AOB-a i sniženje pGF-a (2 ishoda), dok je za rivaroksaban u odnosu na varfarin bila statistički značajna razlika u 3 ishoda (značajno

manja pojavnost AOB-a, incidencija sniženja pGF-a i pojavnosti udvostručenja razine kreatinina) (5).

Antikoagulantno liječenje venske tromboembolije

Venska tromboembolija je hitno stanje koje se mora dijagnosticirati na vrijeme i ispravno zbrinuti. Uključuje dva entiteta – DVT, uglavnom vena nogu i zdjelice, manje vena ruku, te PE. U 90 % slučajeva ishodište PE-a je proksimalni DVT i to sinus valvule dubokih vena. DOAK-i su u kategoriji prve terapijske linije za najveći dio bolesnika u liječenju venske tromboze i imaju prednost nad primjenom antagonista vitamina K. Izuzetak čine trudnice i bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije KBB G5 (pGF < 15 mL/min/1,73 m²) kao i oni s aktivnom tumorskom bolesti (5). Liječenje venske tromboze odvija se u tri faze: inicijalno, nastavno te produženo liječenje. Inicijalno liječenje započinje odmah nakon verificirane dijagnoze venske tromboze, a najčešće traje 5 do 10 dana. Nastavak je liječenja tzv. nastavno liječenje koje se provodi najčešće u razdoblju od tri mjeseca. Nadovezuje se produženo liječenje koje se temelji na procjeni dobiti od liječenja s obzirom na rizik mogućih komplikacija i nuspojava, koje može biti i doživotno. DOAK-i, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban te edoksaban imaju značajnu ulogu kako u inicijalnom tako i u dugotrajnom liječenju venske tromboze (4, 6). U slučaju propisivanja dabigatrana ili edoksabana u početku liječenja, prije njihove primjene potrebno je provesti liječenje niskomolekularnim heparinom (NMH) u trajanju od 5 dana, a na temelju registracijskih studija. Rivaroksaban i apiksaban mogu se primijeniti kao monoterapija, odnosno nije potrebna farmakološka terapija premoštenja NMH-om (4, 6).

Antikoagulantno liječenje nevalvularne fibrilacije atrijske

Prilikom odabira antikoagulantnog liječenja fibrilacije atrijske, koja je najčešći poremećaj srčanog ritma koji se dijagnosticira u hitnoj službi, nužna je adekvatna klinička procjena bolesnika i izračun CHA₂DS₂-VASC bodovnog sustava za otkrivanje bolesnika s povišenim rizikom od moždanog udara te HAS-BLED bodovnim sustavom za identifikaciju rizika od krvarenja (7). Rizični čimbenici uključeni u CHA₂DS₂-VASC shemu su srčano popuštanje (C), hipertenzija (H), dob > 75 godina (A), dijabetes melitus (D), moždani udar, tranzitorna ishemična ataka ili tromboembolija (S), vaskularna bolest (V), dob 65 – 74 godina (A), ženski spol (Sc), a maksimalni broj bodova je 9, kao i za HAS-BLED bodovni sustav koji uključuje hipertenziju (H), abnormalnu bubrežnu i/ili jetrenu funkciju (A), moždani udar (S), anamnezu krvarenja ili sklonost krvarenju (B), labilni INR (L), stariju dob (> 65 godina) (E) te lijekove koji predisponiraju krvarenje ili alkohol (D). Oralna antikoagulantna terapija preporučuje se svim bolesnicima s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji imaju povišen rizik za nastanak moždanog udara, odnosno ako je CHA₂DS₂-VASC ≥ 1 za muškarce te CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 za žene. Kronična bubrežna bolest nije uključena u CHA₂DS₂-VASC bodovni sustav, no dokazana je kao nezavisni prediktivni čimbenik za razvoj moždanog udara i pridonosi višem riziku bolesnika (8). U odabiru bolesnika koji zahtijevaju antikoagulantnu terapiju nezaobilazna je procjena bubrežne funkcije (9, 10). U slučaju visokog rizika od krvarenja (HAS-BLED ≥ 3), potrebno je primijeniti niže doze dabigatrana (110 mg dva puta na dan) i rivaroksabana (15 mg jednom dnevno) (10, 11). Redukcija doze dabigatrana potrebna je i u slučaju KBB G3 stadija, tj. umjerenoga bubrežnog oštećenja (CrCl 30 – 50 ml/min) te kod bolesnika ≥ 75 godina, kao i kod istovremene primjene određenih lijekova (verapamil) zbog interakcija (11). HAS-BLED zbroj veći od CHA₂DS₂-VASC zbroja ukazuje da je rizik antikoagulantne terapije veći od potenci-

jalne koristi te se odluka o antikoagulantnom liječenju treba individualno procijeniti.

Laboratorijsko praćenje učinka antikoagulansa

DOAK-i se primjenjuju u fiksnoj dozi (za razliku od VKA) zbog čega ne zahtijevaju rutinsko laboratorijsko praćenje koagulacijskim pretragama, no dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji. Unatoč njihovim prednostima u usporedbi s VKA, i pri primjeni ovih lijekova povećani rizik od krvarenja najvažniji je neželjeni učinak liječenja. Postoje određena klinička stanja i populacije bolesnika kod kojih je potrebno laboratorijsko praćenje djelovanja DOAK-a, uključujući krvarenje i tromboembolijske događaje, invazivne dijagnostičke postupke ili operacijske zahvate, varijacije u tjelesnoj težini, sumnju na nepridržavanje uzimanja lijeka ili predoziranje lijekom kao i skupinu bolesnika s KBB-om (9, 10). U otkrivanju postojećih poremećaja hemostaze koji dodatno povisuju rizik od krvarenja, koristimo protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) i trombinsko vrijeme (TV). Ostali laboratorijski testovi uključuju analizu krvne slike te testove jetrene funkcije jer poluvrijeme života (T_{1/2}) DOAK-a ovisi o bubrežnoj i jetrenoj funkciji (11, 12). Za potpuni prestanak djelovanja antikoagulantnog lijeka od posljednje primijenjene doze treba proći pet poluvremena života (12). Koncentraciju dabigatrana u plazmi procjenjuje se kalibriranim kvantitativnim razrijeđenim TV (dTV) testom, a produljen aPTV kod bolesnika koji se liječe dabigatranom ukazuje na njegov značajan antikoagulantni učinak. Za bolesnike liječene rivaroksabanom određuje se neoplastinski PV, koji je produljen u slučaju antikoagulantnog učinka. Mjerenje razine rivaroksabana, apiksabana i edoksabana provodi se kalibriranim kvantitativnim anti-Xa testovima kojima se mjeri plazmatska koncentracija anti-Xa antikoagulansa. U tablici 2. prikazane su doze DOAK-a u odnosu na bubrežnu funkciju.

TABLICA 2. Prilagodba doze DOAK-a ovisno o bubrežnoj funkciji

KBB stadij/ pGF ml/min/1,73 m ²	VARFARIN	DABIGATRAN (mg)	RIVAROKSABAN (mg)	APIKSABAN (mg)	EDOKSABAN (mg)
G1 (> 90)	prema INR	2 × 150	20	2 × 5	60
G2 (60 – 90)	INR	2 × 150	20	2 × 5	60
G3 (50 – 60) (30 – 49)	prema INR	2 × 150 ESC: 2 × 110 mg	20 15	2 × 5 2 × 2,5*	60 30
G4 (15 – 30)	prema INR	FDA: 2 × 75 mg EMA: kontraindiciran	15	2 × 2,5*	30
G5 (< 15)	INR	kontraindiciran	kontraindiciran	kontraindiciran	kontraindiciran

*ako su prisutna dva od sljedećih kriterija: serumski kreatinin > 133 μ mol/l, dob > 80 g., tjelesna masa < 60 kg; INR – *International Normalized Ratio* Prilagođeno prema ref. 13.

Neželjeni učinci antikoagulantnog liječenja

Klinički najvažniji neželjeni učinak svih antikoagulacijskih lijekova, pa tako i DOAK-a, jest krvarenje. Zbrinjavanje bolesnika s krvarenjem kao neželjenim učinkom liječenja DOAK-ima ovisi o težini i obujmu krvarenja, te uključuje trenutno ukidanje lijeka u najblažim slučajevima, dok je u težim slučajevima krvarenja potrebno primijeniti specifične mjere kao što su koncentracije čimbenika protrombinskoga kompleksa (PCC), rekombinantni aktivirani faktor zgrušavanja VII (rFVIIa) i specifičnih antidota, čija primjena omogućuje poništavanje antikoagulacijskog učinka lijeka. U specijalnim populacijama bolesnika učestalost krvarenja je viša (12). Specifični antidot idarucizumab primjenjuje se u hitnim stanjima kod vitalno ugroženih bolesnika liječenih dabigatranom s opsežnim krvarenjem (12). Za lijekove iz skupine inhibitora FXa odobren je specifični antidot andeksanet alfa, rekombinirani humani analog FXa, koji učinak ostvaruje na način da se natječe s FXa za lijek. Osim krvarenja, DOAK-i mogu uzrokovati i druge, neovisne o dozi i znatno učestalije nuspojave, kao što su anemija, glavobolja, omaglica, hipotenzija, bolovi u gastrointestinalnom traktu (13, 14). Treba misliti i na međudjelovanje lijekova jer je povećana stopa velikih krvarenja u slučaju kada je dabigatran ili rivaroksaban bio kombiniran s drugim antikoagulantnim lijekovima i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (15). DOAK-i su u usporedbi s varfarinom i heparinom povezani s manje interakcijama s drugim lijekovima. Zbog polifarmacije i polipragmatizacije koje postaju sve učestalija pojava u svakodnevnom životu, interakcije DOAK-a s brojnim lijekovima čine primjenu DOAK-a sve izazovnijom (16).

Zaključak

Primjena DOAK-a predstavlja iskorak u kvaliteti i sigurnosti liječenja rastućeg broja bolesnika s indikacijom za njihovu primjenu. Smjernice im daju prednost u mnogim, no ne svim indikacijama u odnosu na ranije antikoagulantne lijekove. Prilikom propisivanja antikoagulantnih lijekova obavezna je procjena rizika za razvoj krvarenja te rizika za nastanak moždanog udara, kao i procjena bubrežne funkcije. Propisivanje DOAK-a još je uvijek limitirano zbog sklonosti krvarenja, posebno vulnerabilnih starijih bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom koji čine većinu. Nakon propisivanja DOAK-a, a na temelju najnovijih spoznaja, nužna je češća i individualizirana kontrola bubrežne funkcije nego što je navedeno u prvotnim uputama (17).

Ključne poruke:

Prije započinjanja antikoagulantnog liječenja obavezno je određivanje bubrežne funkcije procjenom glomerularne filtracije, a dozu treba prilagoditi bubrežnoj funkciji.

Primjena DOAK-a ne zahtijeva rutinsko praćenje stupnja antikoagulacije, no prilikom potrebe za hitnim invazivnim postupkom preporučuje se procjena antikoagulantnog učinka DOAK-a.

Korist antikoagulantnog liječenja u bolesnika s fibrilacijom atriya i završnim stadijem KBB-a (G5) je dvojbena, a rezultati studija proturječni. Varfarin ima niz ograničenja kod bolesnika s KBB-om, no i dalje je jedina opcija liječenja u G5 stadiju.

LITERATURA

- Purushotam PP, Abhinay KA, Indrani S, Edwin S, Bader AIR; Santosh V i sur.. Chronic kidney disease and anticoagulation-Quick Overview and Practical Guide. *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2022; 9(1):40-47. doi: 10.4103/ijves.ijves_90_21.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
- Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015 May;104(5):418-29. doi: 10.1007/s00392-014-0797-9.
- Banfić L. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze Guidelines on diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis. *Cardiol Croat.* 2016;11(9):351-374. doi: 10.15836/ccar2016.351.
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA i sur. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 28;70(21):2621-2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H i sur. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Erratum in: *Chest.* 2016 Oct;150(4):988.
- Prkačin I, Nesek Adam V. Izbior antikoagulacijskog liječenja fibrilacije atrijske u hitnoći U: Direktni oralni antikoagulacijski lijekovi u hitnoj medicini Zagreb, Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet, 2015: 27-31, ISBN 978-953-176-755-2.
- Pastori D, Ettore E, Lip GYH, Sciacqua A, Perticone F, Melillo F i sur. Association of different oral anticoagulants use with renal function worsening in patients with atrial fibrillation: A multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Dec;86(12):2455-2463. doi: 10.1111/bcp.14350.
- Chantrarat T, Hauythan S. The change of renal functions after nonvitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021 Jul 31;35:100844. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100844.
- Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K i sur. Impact of renal function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels.* 2016 Aug;31(8):1327-36. doi: 10.1007/s00380-015-0725-6.
- Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 13;69(23):2779-2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Kessler A, Kolben Y, Puris G, Ellis M, Alperin M, Simovich V, Lerman Shivek H, Muszkat M, Maaravi Y, Biton Y. Direct Oral Anticoagulants in Special Patient Populations. *J Clin Med.* 2023 Dec 29;13(1):216. doi: 10.3390/jcm13010216.
- Hahn K, Lamparter M. Prescription of DOACs in Patients with Atrial Fibrillation at Different Stages of Renal Insufficiency. *Adv Ther.* 2023 Oct;40(10):4264-4281. doi: 10.1007/s12325-023-02544-8.
- Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 25;61(25):2495-502. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.058. Epub 2013 Apr 3. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014 May 27;63(20):2176. Dosage error in article text.
- Prkačin I, Nesek Adam V, Cavrić G, Svaguša T, Kovačić M, Kovačević I. Direct oral anticoagulant therapy and drug interactions in patients with atrial fibrillation. *Signa Vitae* 2017;13(1):68-70.
- Svaguša T, Šimić S, Grabant F, Kereš T, Čančarević O, Paić F i sur. Comparison of vitamin K and non-vitamin K oral anticoagulants and the bleeding frequency in the emergency department. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2024 Jan;31(1):23-30. doi: 10.1007/s40292-023-00616-y.
- Yasuoka R, Sakurane H, Okune M, Tanaka M, Nagano T, Maruyama M i sur. Changes in estimated glomerular filtration rate before and after the first visit for atrial fibrillation. *BMC Nephrol.* 2024 Jan 3;25(1):9. doi: 10.1186/s12882-023-03449-y.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med., KB
Merkur, Klinika za unutarnje bolesti
Zajčeva 19, 10 000 Zagreb
e-mail: ingrid.prkacin@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

25. ožujka 2024./March 25, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. svibnja 2024./May 2, 2024

