



Αντιπηκτικά στη χρόνια νεφρική νόσο

Ε. Κάψια Ε. Ροκκά Σ. Μαρινάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) βρίσκονται σε μια λεπτή ισορροπία μεταξύ θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών, γεγονός που καθιστά την απόφαση για αντιπηκτική αγωγή δύσκολη. Το πρόβλημα μεγεθύνεται σε ασθενείς με πιο προχωρημένη νεφρική νόσο (στάδια 4 και 5) για τους οποίους δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η χρήση ηπαρίνης (μη κλασματοποιημένης ή χαμηλού μοριακού βάρους) έχει αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αποτελούσαν, μέχρι πρότινος, τη μοναδική από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για ασθενείς με στάδια 4-5 XNN και ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Δεδομένα πρόσφατων μελετών, όμως, δείχνουν ότι το αντιθρομβωτικό όφελος από τη χρήση τους σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν είναι το αναμενόμενο ενώ, ταυτόχρονα, ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν ασθενείς με eGFR > 30ml/min. Τελευταία, έχουν αρχίσει να συγκεντρώνονται δεδομένα σχετικά με τη χρήση τους σε ασθενείς με XNN σταδίων 4-5 και αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Φαρμακοκινητικές και κλινικές μελέτες με το arixaban και rinaxaban αναδεικνύουν ισοδυναμία ή υπεροχή τους τόσο ως προς το αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα όσο και ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο, συγκριτικά με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα περισσότερα δεδομένα συγκεντρώνει το arixaban, το οποίο έχει ενσωματωθεί στις συστάσεις αμερικάνικων καρδιολογικών εταιρειών για χρήση σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Η θέση των DOACs σε ασθενείς με στάδιο 5 XNN μένει να διαλευκανθεί περαιτέρω αλλά το, ίσως, πιο κρίσιμο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι το κατά πόσο είναι αναγκαία η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με στάδιο 5 XNN και κοιλιακή μαρμαρυγή, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα υπάρχοντα συστήματα διαβάθμισης του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου δεν είναι εφαρμόσιμα σε αυτή την ομάδα ασθενών.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: κουμαρινικά αντιπηκτικά, χρόνια νεφρική νόσος, νεότερα αντιπηκτικά, κοιλιακή μαρμαρυγή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (XNN), και ιδιαίτερα αυτοί σε τελικό στάδιο (XNNTΣ), βρίσκονται σε μια λεπτή ισορροπία μεταξύ θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών. Η προχωρημένη XNN χαρακτηρίζεται από έντονη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερπαραθυρεοειδισμό, αυξημένα επίπεδα προθρομβωτικών παραγόντων (ινωδογόνο, θρομβομοντουλίνη, vWF, PAI-1, VII), μειωμένα επίπεδα αντιθρομβωτικών παραγόντων και μειω-

μένη ινωδολυτική δραστηριότητα, καταστάσεις οι οποίες, σε συνδυασμό με τη χορήγηση παραγόντων διέγερσης των ερυθροκυττάρων (ερυθροποιητίνων), αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων. Επιπλέον, ο επιπολασμός κοιλιακής μαρμαρυγής (KM) σε ασθενείς με XNNTΣ είναι τουλάχιστον τριπλάσιος συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ενώ ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής έως και 30% αυξημένος^{1,2}. Την ίδια στιγμή, όμως, ο αιμορραγικός κίνδυνος στην προχωρημένη XNN είναι αυξημένος κυρίως λόγω λειτουργικών διαταραχών των αιμοπεταλίων, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και διαταραχών του

Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν. Αθηνών «Λαϊκό»

✉ **Αλληλογραφία:** Ελένη Κάψια, Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν. Αθηνών «Λαϊκό» • Αγ. Θωμά 17, ΤΚ. 11527, Αθήνα • Τηλ. 6946080064 • E-mail: elenikapsia@hotmail.com

επιθηλιακού φραγμού του γαστρεντερικού^{1,2,3}. Και ενώ για ασθενείς με eGFR ≥ 30 ml/min (στάδια 0-3b XNN) υπάρχουν, πλέον, επαρκή δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών φαρμάκων, δεν ισχύει το ίδιο για ασθενείς με eGFR < 30 ml/min (στάδια 4-5 XNN). Στο παρόν άρθρο θα ανασκοπήσουμε τις διαφορετικές κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με XNN σταδίων 4-5 (σχήμα 1) και θα εξετάσουμε τη θέση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων (DOACs) στους ασθενείς αυτούς.

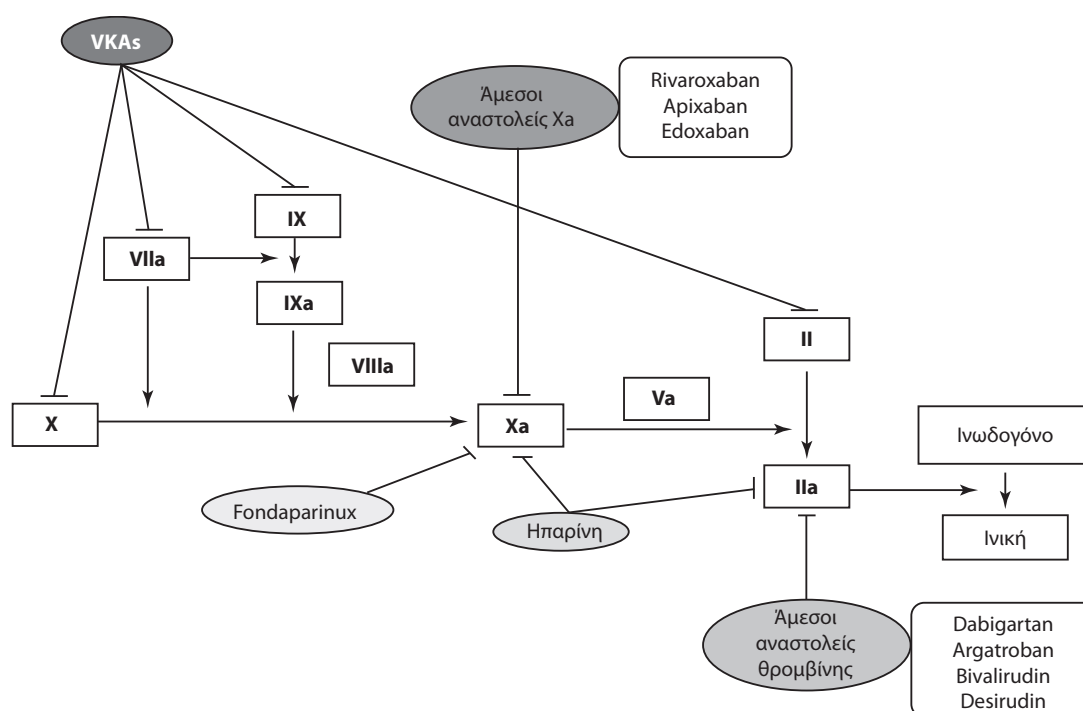
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (unfractionated heparin, UFH)

Οι ηπαρίνες προάγουν την ενζυματική δράση της αντιθρομβίνης. Οι μη κλασματοποιημένες ηπαρίνες αναστέλλουν τόσο τη θρομβίνη (IIa) όσο και τον παράγοντα Xa (Σχήμα 1). Έχουν ταχεία έναρξη δράσης (3-5 λεπτά) και βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (1 ώρα). Καθαίρονται από το ήπαρ και από ηπαρινάσες στο ενδοθήλιο των αγγείων. Συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος, υφίστανται νεφρική κάθαρση σε ποσοστό μόλις 10% και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης τους ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Αντίδοτο στη δράση τους αποτελεί η πρωταμίνη⁴. Η βασική χρησιμότητα των UFH σε

ασθενείς με XNNTΣ συνίσταται στην εξασφάλιση της βατότητας του κυκλώματος της αιμοκάθαρσης. Συνήθως χορηγείται μια αρχική bolus δόση (loading dose) 50 IU/kg ή 1.500-2.000 IU, η οποία ακολουθείται από ωριαίες bolus δόσεις συντήρησης (maintenance dose) 1.000-1.500 IU/h. Αρκετά συχνά εφαρμόζονται πρωτόκολλα χαμηλών δόσεων (αρχική δόση 15-20 IU/kg, δόση συντήρησης 500 IU/h), τα οποία έχουν αποδείξει τόσο την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητά τους³. Παρ' όλα αυτά, η τροποποίηση των δόσεων της UFH κατά την αιμοκάθαρση παραμένει εμπειρική.

Φαίνεται ότι η χρήση UFH στην αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε ασθενείς με προχωρημένη XNN, ακόμα και σε αυτούς με XNNTΣ, είναι ασφαλής^{4,5}. UFH μπορεί να χρησιμοποιηθεί (εναλλακτικά της LMWH) και για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με XNN σταδίου 4-5 αν και τα δεδομένα από σχετικές μελέτες είναι λίγα.

Κατά τη χορήγηση των UFH θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μη σταθερή φαρμακοκινητική τους και το στενό θεραπευτικό τους εύρος. Σε ασθενείς με XNNTΣ τα επίπεδα αντιθρομβίνης είναι μειωμένα και ενδέχεται η αποτελεσματικότητα των UFH να είναι μικρότερη από την αναμενόμενη. Τέλος, η χρήση UFH μπορεί να επιπλακεί με την εμφάνιση



Σχήμα 1. Κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων. VKAs: vitamin K, antagonists.

συνδρόμου HIT (heparin-induced-thrombocytopenia), υπερτριγλυκεριδαϊμίας και οστεοπόρωσης^{3,6}.

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (low molecular weight heparin, LMWH)

Οι LMWH έχουν κυρίως νεφρική κάθαρση και, επομένως, απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Συγκριτικά με τις UFH, οι LMWH επιδρούν ελάχιστα επί της θρομβίνης, έχουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, παρόμοιο ή μικρότερο κίνδυνο αιμορραγιών, μικρότερο κίνδυνο για σύνδρομο HIT και παρόμοια επίδραση σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης. Η χορήγηση των LMWH είναι πιο εύκολη συγκριτικά με τις UFH αλλά το κόστος μεγαλύτερο, ενώ η πρωταμίνη φαίνεται να αναστρέφει μερικώς μόνο τη δράση των LMWH^{3,7}.

Οι LMWH μπορούν να εξετάζονται ως αντιπηκτική αγωγή «γέφυρα» (bridging anticoagulation) σε ασθενείς με προχωρημένη XNN. Η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την ενοξαπαρίνη, η οποία θεωρείται ασφαλής εφόσον τροποποιηθεί η δόση της⁸. Το θεωρητικό πλεονέκτημα ασφάλειας μορίων, όπως η δαλτεπαρίνη και η τινζαπαρίνη, συνίσταται στο μεγαλύτερο μοριακό τους βάρος και τον μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής τους και έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες με ασθενείς με XNN σταδίων 4-5^{9,10,11}. Για την αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, η ενοξαπαρίνη (σε μειωμένη δόση) μπορεί να αποτελέσει ασφαλή επιλογή αλλά μόνο σε ασθενείς με XNN έως και στάδιο 4. Για ασθενείς με XNN σταδίου 5, συστήνεται η χορήγηση UFH^{4,5}. Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε προχωρημένη νεφρική νόσο, τόσο η δαλτεπαρίνη όσο και η ενοξαπαρίνη έχουν δοκιμαστεί με παρόμοια ασφάλεια συγκριτικά με την UFH^{12,13}.

Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης

Εξετάζονται ως εναλλακτικές επιλογές σε περιπτώσεις θρομβοπενίας, συνδρόμου HIT ή ανεπάρκειας αντιθρομβίνης. Η bivalirudin έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου για την αντιμετώπιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου αλλά όχι σε ασθενείς με eGFR < 30 ml/min λόγω της σημαντικής νεφρικής κάθαρσης της ουσίας¹⁴. Λόγω του βραχέος χρόνου ημίσειας ζωής τους, απαιτούν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Fondaparinux

Δρα αναστέλλοντας εκλεκτικά τον παράγοντα Χα και αντικαθιστά την ηπαρίνη σε περιπτώσεις θρομβοπενίας ή συνδρόμου HIT. Καθαίρεται σε μεγάλο ποσοστό από τους νεφρούς και η δόση πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του στη ΧΝΝΤΣ δεν είναι επαρκή².

Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ (κουμαρινικά αντιπηκτικά) (VKAs)

Αναστέλλουν τους παράγοντες II (προθρομβίνη), VII, IX και X. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 7 ημέρες και ο μεταβολισμός τους είναι κατεξοχήν ηπατικός. Συνδέονται σχεδόν πλήρως με πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν απομακρύνονται κατά την αιμοκάθαρση.

Μέχρι πρόσφατα, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αποτελούσαν τη μόνη θεραπευτική επιλογή για προφύλαξη από θρομβοεμβολικά φαινόμενα σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση με κολπική μαρμαρυγή. Η θεραπευτική αυτή επιλογή, όμως, πάντα συνοδευόταν από την ανησυχία για τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Είναι γνωστό ότι ασθενείς σε αιμοκάθαρση υπό VKAs διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας συγκριτικά με ασθενείς σε προτελικά στάδια XNN που επίσης λαμβάνουν VKAs, γεγονός που υποδηλώνει ότι το τελικό στάδιο XNN από μόνο του αποτελεί παράγοντα αιμορραγικού κινδύνου¹⁵. Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης αναδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που λαμβάνουν VKAs συγκριτικά με αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που δεν τα λαμβάνουν^{16,17,18,19}. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η ρύθμιση του INR σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι εξαιρετικά δυσχερής και ο χρόνος κατά τον οποίο το INR βρίσκεται εντός θεραπευτικού εύρους (time in therapeutic range, TTR) είναι μικρότερος του 50%^{15,20,21}.

Εκτός από τον αιμορραγικό κίνδυνο, τα VKAs συσχετίζονται και με προαγωγή των αβεστώσεων των αγγείων και των καρδιακών βαλβίδων καθώς και με εμφάνιση καλσιφύλαξης ενώ αλληλεπιδρούν με πληθώρα φαρμάκων²².

Σε ό,τι αφορά την προστασία που παρέχουν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά από θρομβοεμβολικά επεισόδια, δεν υπάρχουν δεδομένα από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες στον πληθυσμό των αιμο-

καθαιρόμενων ασθενών. Κάποιες μελέτες παρατήρησης ανέδειξαν όφελος^{15,17,23,24} ενώ άλλες ουδετερότητα^{16,18,25} ως προς την πρόληψη ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Υπήρξαν και μελέτες οι οποίες συσχέτισαν τη χρήση VKAs σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων^{19,26}. Τα αποτελέσματα τεσσάρων μετα-ανάλυσεων επιβεβαίωσαν ότι η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ δεν σχετίζεται με μείωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων ή με μείωση της θνησιμότητας, ενώ παράλληλα σχετίζεται με σημαντική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου²⁷⁻³⁰. Θα πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί η μεγάλη ετερογένεια και χαμηλή ποιότητα των μελετών που συμπεριελήφθησαν και να τονιστεί η ανάγκη για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs)

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης (dabigatran) καθώς και τους ανταγωνιστές του παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban). Λόγω νεφρικής απέκκρισης (80% για το dabigatran, 30% για το rivaroxaban, 25% για το apixaban), χρειάζεται προσοχή στη δοσολογία σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, το dabigatran συνδέεται σε πολύ μικρό ποσοστό (35%) με πρωτεΐνες του πλάσματος και τείνει να απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση σε αντίθεση με τα apixaban, rivaroxaban και edoxaban. Το idarucizumab χρησιμοποιείται ως αντίδοτο για το dabigatran ενώ το andexanet alfa για τους υπόλοιπους παράγοντες της κατηγορίας².

Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που οδήγησαν στην έγκριση αυτών των παραγόντων για κλινική χρήση συμπεριέλαβαν ασθενείς με eGFR >

30 ml/min (> 25 ml/min για το apixaban)³¹⁻³⁴. Επιμέρους αναλύσεις των ασθενών με ΧΝΝ οι οποίοι συμπεριελήφθησαν σε αυτές τις μελέτες επιβεβαίωσαν την ανωτερότητα ή τουλάχιστον ισοδυναμία των DOACs έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών, τόσο ως προς την πρόληψη εμβολικών επεισοδίων όσο και ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο³⁵⁻³⁶. Τα δεδομένα για ασθενείς με πιο προχωρημένη ΧΝΝ (eGFR < 30) είναι περιορισμένα. Μελέτες που συνέκριναν τη χρήση rivaroxaban με τη χρήση βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 4-5, έδειξαν ότι ο εμβολικός κίνδυνος δεν διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι ίδιος ή μικρότερος για τους ασθενείς που λαμβάνουν rivaroxaban³⁷⁻³⁸. Άλλες μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ, στις οποίες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με eGFR < 30, ανέδειξαν υπεροχή των DOACs σε ό,τι αφορά τη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, της θνησιμότητας και των αιμορραγικών επεισοδίων, συγκριτικά με τη χρήση βαρφαρίνης³⁹ ενώ σε άλλη μελέτη δεν φάνηκε διαφορά στον εμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο μεταξύ apixaban ή rivaroxaban και βαρφαρίνης σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ⁴⁰.

Τα τελευταία χρόνια συγκεντρώνονται όλο και περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη χρήση των DOACs σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Σε μια μελέτη στην οποία συνεκρίθη η χορήγηση dabigatran ή rivaroxaban έναντι της βαρφαρίνης σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με ΚΜ, ο κίνδυνος εμβολικών επεισοδίων ήταν παρόμοιος μεταξύ των DOACs και της βαρφαρίνης ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς που έλαβαν DOACs και, ενδεχομένως, να οφειλόταν στις υψηλές δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν⁴¹. Πιο πρόσφατη μελέτη με τη χρήση χαμηλής δόσης rivaroxaban (10 mg) σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς ανέδειξε μικρότερο θρομβωτικό αλλά και αι-

Πίνακας 1. Συνιστώμενες δόσεις DOACs σε ασθενείς με ΧΝΝ.

	> 50	30-50	15-30	< 15	Αιμοκάθαρση
Dabigatran	150 mg bid	110-150 mg bid	75 mg bid	Δεν συστήνεται	Δεν συστήνεται
Rivaroxaban	20 mg od	15 mg od	15 mg od	Δεν συστήνεται	Δεν συστήνεται
Apixaban	2,5-5 mg bid	2,5-5 mg bid	2,5 mg bid	Δεν συστήνεται*	Δεν συστήνεται*
Edoxaban	60 mg od	30-60 mg od	30 mg od	Δεν συστήνεται	Δεν συστήνεται

*Apixaban 2,5-5 mg od, σύμφωνα με FDA (Food and Drug Administration), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Heart Rhythm Society (HRS).

μορραγικό κίνδυνο στην ομάδα του rivaroxaban συγκριτικά με την ομάδα της βαρφαρίνης⁴². Τα περισσότερα δεδομένα αναφορικά με τη χρήση DOACs σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση υπάρχουν για το arixaban, το οποίο έχει φανεί ότι υπερέχει της βαρφαρίνης σε ό,τι αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ είναι τουλάχιστον ισοδύναμο, αν όχι ανώτερο, σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων⁴³⁻⁴⁵.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα φαρμακοκινητικών και κλινικών μελετών ενσωματώθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών ιατρικών εταιρειών με τις περισσότερες να συστήνουν τη χορήγηση DOACs, εναλλακτικά των κουμαρινικών αντιπηκτικών, σε ασθενείς με eGFR > 15 ml/min. Οι συνιστώμενες δόσεις των DOACs ανάλογα με το επίπεδο νεφρικής κάθαρσης περιγράφονται στον πίνακα 1. Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με eGFR < 15 ml/min και όσους βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) έχει δώσει έγκριση για τη χρήση arixaban 2,5-5 mg od, ενώ ο αντίστοιχος Ευρωπαϊκός Οργανισμός (EMA) όχι. Οι αμερικανικές καρδιολογικές εταιρείες έχουν, επίσης, υιοθετήσει τη σύσταση για 2,5-5 mg od arixaban σε ασθενείς με XNNTΣ με ή χωρίς αιμοκάθαρση.⁴⁶⁻⁴⁹

Λαμβάνοντας την απόφαση για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με XNNTΣ

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες σύγκρισης της χορήγησης κουμαρινικών αντιπηκτικών έναντι της μη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με XNNTΣ και κολπική μαρμαρυγή. Κάποιες εξ αυτών προσδίδουν όφελος στα κουμαρινικά αντιπηκτικά ως προς τη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων και της θνησιμότητας χωρίς σημαντική διαφορά ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο^{17,24,50,51}. Σε άλλες μελέτες, όμως, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δεν φάνηκαν να υπερεπέρουν ως προς τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου και της θνησιμότητας ενώ, ταυτόχρονα, αύξαναν σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο συγκριτικά με ασθενείς που δεν βρίσκονταν υπό αντιπηκτική αγωγή.^{16,19,52-54} Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και σε μια μελέτη κατά την οποία συνεκρίθη η χορήγηση arixaban με τη μη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς με ΚΜ. Το arixaban δεν συσχετίστηκε με μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων ενώ, αντίθετα, αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών⁵⁵.

Οι παρατηρήσεις αυτές ανοίγουν τη συζήτηση σχετικά με την αναγκαιότητα αντιπηκτικής αγωγής στους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς. Δεν είναι απολύτως σαφές εάν η ΚΜ σε αυτούς τους ασθενείς συνιστά ένα πραγματικό αίτιο εμφάνισης εμβολικού επεισοδίου ή εάν απλά αποτελεί έναν δείκτη υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου⁵⁶. Επιπλέον, η αντιπηκτική αγωγή που χορηγείται στους ασθενείς στα πλαίσια των συνεδριών αιμοκάθαρσης, ενδεχομένως, να καθιστά λιγότερο επιτακτική την προσθήκη άλλου αντιπηκτικού παράγοντα. Τα υπάρχοντα συστήματα διαστρωμάτωσης του θρομβωτικού (CHA₂DS₂-VAS score) και του αιμορραγικού κινδύνου (HASBLED score), τα οποία καθορίζουν την απόφαση έναρξης αντιπηκτικής αγωγής, δεν είναι αξιόπιστα στον πληθυσμό των αιμοκαθαιρούμενων ασθενών. Το CHA₂DS₂-VAS score φαίνεται να υπερεκτιμά τον θρομβωτικό κίνδυνο ενώ το HASBLED score να υποτιμά τον αντίστοιχο αιμορραγικό. Αυτός είναι και ο λόγος που προτείνεται από πολλούς η εφαρμογή ειδικών, για τους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς, συστημάτων διαστρωμάτωσης κινδύνου, όπως το Dialysis Risk Score που προτάθηκε από τους DeVriese et al.²², το οποίο λαμβάνει υπόψη παράγοντες, όπως προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρουσία διαβήτη, ηλικία > 75 ετών και ιστορικό αιμορραγίας γαστρεντερικού το προηγούμενο έτος. Μόλις το 44% των αιμοκαθαιρούμενων ασθενών, οι οποίοι πληρούσαν το κριτήριο έναρξης αντιπηκτικής αγωγής βάσει του CHA₂DS₂-VAS score, είχαν ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής όταν εφαρμόστηκε το Dialysis Risk Score.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απόφαση για αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να ισορροπεί μεταξύ του αυξημένου θρομβωτικού αλλά και αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου αυτών των ασθενών. Το πρόβλημα μεγεθύνεται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, στους οποίους τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δεν φαίνεται να παρέχουν το αναμενόμενο αντιθρομβωτικό όφελος ενώ, ταυτόχρονα, αυξάνουν σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίων 1-3 ενώ, πλέον, διαθέτουμε κάποια δεδομένα σχετικά με τη θέση τους σε ασθε-

νείς σταδίων 4-5. Ερωτήματα, τα οποία καλούνται να απαντήσουν τρέχουσες και μελλοντικές έρευνες, αφορούν στη στάθμιση του οφέλους από τη χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 4-5, στην κατάλληλη δοσολογία των DOACs στα στάδια 4-5 της ΧΝΝ και στη συγχορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή ηπαρίνη.

SUMMARY

E. Kapsia, E. Rokka, S. Marinaki

Anticoagulant treatment in CKD

Arterial Hypertension 2023; 32: 109-116.

Recognizing the high thrombotic and hemorrhagic risk of patients with chronic kidney disease (CKD) makes the decision about anticoagulant therapy particularly difficult. Furthermore, for patients with advanced stages of kidney disease (stages 4-5), there is lack of data regarding safety and effectiveness. Heparins (unfractionated, low molecular weight) have proven to be safe and protective in this group of patients. Vitamin K antagonists (VKAs) have been the only oral anticoagulant used in patients with stage 4-5 CKD and in patients under hemodialysis. However, data from recent studies have shown that their use is complicated by a higher hemorrhagic risk while, at the same time, their antithrombotic effect is lower than expected. Direct oral anticoagulants (DOACs) have been successfully tested in large randomized studies, which included patients with eGFR > 30ml/min. Recently, data has emerged regarding the use of DOACs in patients with CKD stage 4-5 and patients on hemodialysis. Apixaban and rivaroxaban have been associated with equal or higher efficacy and safety compared to VKAs in hemodialysis patients with atrial fibrillation. Therefore, apixaban has been included in several international recommendations for use in patients with CKD stage 5. While the use of DOACs in advanced CKD remains to be further elucidated, the crucial question of whether and when anticoagulant treatment is necessary in patients on hemodialysis with atrial fibrillation needs to be answered taking into consideration that the existing scores assessing thrombotic and hemorrhagic risk are not applicable in this group of patients.

Key-words: vitamin K antagonists, chronic kidney disease, direct oral anticoagulants, atrial fibrillation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019; 42(8): 774-82.
2. Dager WE, Tsu LV, Pon TK. Considerations for Systemic Anticoagulation in ESRD. *Semin Dial* 2015; 28(4): 354-62.
3. Claudel SE, Milles LW, Murea M. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Semin Dial* 2021; 34(2): 103-15.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119-77.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267-315.
6. Verstrate M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 1990; 40(4): 498-530.
7. Leung KCW, Tai DJ, Ravani P, Quinn RR, Scott-Douglas N, MacRae JM. Citrate vs. acetate dialysate on intradialytic heparin dose: A double blind randomized crossover study. *Hemodial Int* 2016; 20(4): 537-47.
8. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144(9): 673-84.
9. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002; 25(10): 725-33.
10. Siguret V, Pautas E, Février M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000; 84(5): 800-4.
11. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005; 25(6): 817-22.
12. Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: a subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One* 2018; 13(6): e0198285.
13. Green MS, Tellor KB, Buckallew AR. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in hemodialysis patients. *Hosp Pharm* 2017; 52(9): 623-27.
14. Zeng X, Lincoff AM, Schulz-Schüpke S, et al. Efficacy and safety of bivalirudin in coronary artery disease patients with mild to moderate chronic kidney disease: meta-analysis. *J Cardiol* 2018; 71(5): 494-504.
15. Phelan PJ, O'Kelly P, Holian J, et al. Warfarin use in hemodialysis patients: what is the risk? *Clin Nephrol* 2011; 75(3): 204-11.
16. Shah M, Tsadok AM, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129(11): 1196-203.
17. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin

- initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(4): 677-88.
18. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11): 2662-8.
 19. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(10): 2223-33.
 20. Yang F, Hellyer JA, Than C, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2017; 103(11): 818-26.
 21. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(4): 912-21.
 22. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(11): 2072-9.
 23. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(23): 2471-82.
 24. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 625-35.
 25. Chen JJ, Lin LY, Yang YH, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Anti-platelet or anti-coagulant agent for the prevention of ischemic stroke in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation – a nation-wide database analyses. *Int J Cardiol* 2014; 177(3): 1008-11.
 26. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77(12): 1098-106.
 27. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016; 17(1): 157.
 28. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and metaanalysis. *Am Heart J* 2017; 184: 37-46.
 29. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017; 33(6): 737-46.
 30. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-Analysis of observational studies. *Chest* 2016; 149(4): 951-9.
 31. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129(9): 961-70.
 32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91.
 33. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2821-30.
 34. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016; 134(1): 24-36.
 35. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019; 92(21): e2421-e31.
 36. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171(3): 181-9.
 37. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019; 132(9): 1078-83.
 38. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J* 2020; 223: 3-11.
 39. Ashley JM, McArthur E, Bota S, et al. Risk of cardiovascular events and mortality among elderly patients with reduced GFR receiving direct oral anticoagulants. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(3): 311-20.
 40. Yao X, Inselman JW, Ross JS, et al. Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants across kidney function in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13(10): e006515.
 41. Chan KE, Edelman ER, Wegner JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131(11): 972-9.
 42. De Vriese AS, Caluwe R, Van Der Meersch, De Boech K, De Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(6): 1474-83.
 43. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138(15): 1519-29.
 44. Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Throm Haemost* 2018; 2(2): 291-8.
 45. Murtaza G, Turagam MK, Garg J, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism and end-stage renal disease on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2021; 21(4): 221-6.
 46. <https://www.accessdata.fda.gov>
 47. Stefel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on

- the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330-93.
48. Writing Group Members, January CT, Wann LS, Calkins H et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2019; 16(8): e66-e93.
49. Wanner C, Herzog CA, Turakhia MP. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2018; 94(2): 231-4.
50. Kai B, Bogorad Y, Nguyen LAN, et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(5): 645-51.
51. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014; 311(9): 919-28.
52. Voscamp PWM, Rookmaaker MB, Verhaar MC, Dekker FW, Ocaik G. Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(1): 170-6.
53. Yoon CY, Noh J, Jhee JH, et al. Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis. *Stroke* 2017; 48(9): 2472-9.
54. Genovesi S, Rebora P, Gallieni M, et al. Effect of oral anticoagulant therapy on mortality in end-stage renal disease patients with atrial fibrillation: a prospective study. *J Nephrol* 2017; 30(4): 573-81.
55. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(8): 1146-54.
56. Konigsbrugge O, Ay C. Atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(4): 578-88.