

Pregledni prispevek/Review article

ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVLJENJE PRI BOLNIKI Z ZMANJŠANIM LEDVIČNIM DELOVANJEM

ANTICOAGULANT TREATMENT IN PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

Gregor Tratar, Alenka Mavri, Mirjam Gubenšek, Barbara Krevel,
Mateja Kaja Ježovnik, Nina Ostaševski, Monika Štalc, Tjaša Vižintin-Cuderman
Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča Število bolnikov, ki prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje, narašča. Med njimi je tudi vse več tistih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Zaradi sprememb v koagulacijski in fibrinolitični aktivnosti krvi je pri teh bolnikih vodenje antikoagulacijskega zdravljenja bolj zapleteno. Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem uporabljamo enaka antikoagulacijska zdravila kot pri drugih bolnikih: nefrakcionirani heparin in nizkomolekularne heparine ter kumarine. Odmerjanje nefrakcioniranega heparina in kumarinov je pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem enako kot pri drugih bolnikih, saj ledvice ne sodelujejo pomembno pri presnovi teh zdravil. Pri uporabi nizkomolekularnih heparinov, bodisi za preprečevanje bodisi za zdravljenje tromboemboličnih zapletov, pa moramo biti posebej previdni, saj se izločajo pretežno skozi ledvice. Odmerke moramo prilagoditi zmanjšanemu ledvičnemu delovanju. Za razliko od drugih bolnikov je zato pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem potrebno redno spremljanje antikoagulacijskega učinka nizkomolekularnih heparinov z merjenjem aktivnosti zaviranja faktorja Xa. Poseben problem je priprava bolnikov, ki prejemajo antikoagulacijska zdravila, na nefrološke posege.

Zaključki V prispevku so podana priporočila za uporabo antikoagulacijskih zdravil pri bolnikih z oslabiljenim ledvičnim delovanjem. Opisani so tudi postopki priprave teh bolnikov na najpogostejše posege v nefrologiji, vključno s presaditvijo ledvice.

Ključne besede antikoagulacijsko zdravljenje; zmanjšano ledvično delovanje; nefrakcionirani heparin; nizkomolekularni heparin; kumarini; varfarin; presaditev ledvice

Abstract

Background In the recent years, the number of patients treated with anticoagulant therapy is increasing. Among them, there is also an increased number of patients with renal insufficiency. Due to changes in coagulation and fibrinolytic system activity these patients are at increased risk of bleeding and thrombotic complications when treated with anticoagulants. Unfractionated heparin, low-molecular-weight-heparins and vitamin K antagonist are used for anticoagulant therapy in patients with renal insufficiency. Dosing of unfractionated heparin and vitamin K antagonists in these patients does not differ from dosing in patients without renal disease. However, special caution should be taken when using low molecular weight heparins for therapy or prophylaxis in patients with renal insufficiency. Low-molecular-weight-heparins are cleared principally by renal route and their biological half-life is prolonged in patients with renal insufficiency. If low-molecular-weight-heparin is chosen for anticoagulant therapy, monitoring should be performed with anti-factor Xa activity measurements.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Dr. Gregor Tratar, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Clinicians are often required to decide on how to manage patients receiving long-term anticoagulant therapy during and after invasive nephrological procedures.

Conclusions *This article summarizes recommendations on use of anticoagulant drugs in patients with renal insufficiency. It also suggests management of these patients before and after invasive nephrological procedures including renal transplantation.*

Key words *anticoagulant therapy; renal insufficiency; unfractionated heparin; low-molecular-weight heparins; vitamin K antagonists; warfarin; renal transplantation*

Uvod

V zadnjih letih zaradi širjenja indikacij za antikoagulacijsko zdravljenje in staranja prebivalstva vse bolj narašča število bolnikov, ki jih obravnavamo v antikoagulacijskih ambulantah. Med njimi je tako tudi vse več tistih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Pri bolnikih z napredovalo ledvično odpovedjo so prisotne motnje v koagulaciji in fibrinolizi,¹ zato so dodatno ogroženi tako zaradi krvavitev kot zaradi trombotičnih zapletov. Pri teh bolnikih je ob uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja in med njegovim nadaljnjim vodenjem potrebno nenehno tehtanje med tveganjem za krvavitev in tveganjem za trombotične zaplete. Antikoagulacijska zdravila, ki jih lahko uporabljamo v vsakdanji klinični praksi, so: nefrakcionirani heparin, nizkomolekularni heparini (NMH) ter kumarini.

Antikoagulacijsko zdravljenje s heparini

Heparine najpogosteje uporabljamo za zdravljenje akutnih venskih in arterijskih trombembolizmov ter akutnega koronarnega sindroma. Za prehodno zdravljenje s heparini se odločamo tudi pri nekaterih bolnikih v primerih, ko je potrebna začasna prekinitev peroralnega antikoagulacijskega zdravljenja. Nefrakcionirani heparin je bil dolgo zdravilo izbire, v zadnjih dveh desetletjih pa so ga pri večini indikacij nadomestili NMH.

Presnova heparinov

Nefrakcionirani heparin je heterogena molekula z veliko molekulsko maso (3000–30.000 D).² Po vstopu v krvni obtok se velik del molekul (do 90 %) veže na plazemske beljakovine (lipoproteine z majhno gostoto, globuline in fibrinogen), endoteljske celice^{3,4} in makrofage.⁵ Vežava poteka hitro in je odvisna od velikosti odmerka, nadaljnja presnova pa poteka v jetrih. Le okoli 10 % nefrakcioniranega heparina se izloči preko ledvic. Ta pot odstranjevanja je počasna in ima značilnosti reakcije prvega reda.^{6–8} Razpolovna doba je tako odvisna predvsem od odmerka heparina, ne pa od delovanja ledvic.⁹ Pri intravenskem dajanju je učinek heparina takojšen, pri podkožnem pa nastopi v 20–30 minutah in je največji po 4–6 urah. Razpolovna doba nefrakcioniranega heparina znaša od 30 minut pri enkratnem intravenskem odmerku 25 E/kg telesne mase, 60 minut pri odmerku 100 E/kg

telesne mase in do 150 minut pri odmerku 400 E/kg telesne mase. Pri podkožnem dajanju učinek izzveni v 10–12 urah ali še kasneje.¹⁰

Nefrakcionirani heparin ima torej dokaj nepredvidljiv učinek, kar je njegova največja pomanjkljivost. Nasprotno pa je učinek NMH znatno bolj predvidljiv. Glavna prednost NMH so boljše farmakokinetične lastnosti zaradi manjše sposobnosti vezave na plazemske beljakovine in celice.^{11,12} Iz istega razloga se NMH izločajo skoraj izključno preko ledvic. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic in pri tistih, ki jih zdravimo s hemodializo, je razpolovna doba NMH pomembno podaljšana.^{13–15} Na voljo imamo različne NMH, ki se med sabo razlikujejo po molekulski masi. Prav zaradi različnih molekulskih mas se farmakokinetične in antikoagulacijske lastnosti posameznih NMH pomembno razlikujejo, zato posamezni NMH med seboj niso zamenljivi.

Mehanizem delovanja heparinov

Za antikoagulacijski učinek nefrakcioniranega heparina je najpomembnejša vezava z antitrombinom, ki je možna le preko zaporedja pentasaharidov. Poglavitni antikoagulacijski učinek nefrakcioniranega heparina je zaviranje trombina (faktor IIa), kar pa ni le posledica inaktivacije z antitrombinom, temveč tudi neposredne vezave na trombin in posledičnega nastanka terciarnega kompleksa heparin-antitrombin-trombin. Nefrakcionirani heparin zavira tudi faktor Xa, vendar le preko vezave na antitrombin, zato je zaviranje faktorja Xa približno 10-krat šibkejšo kot zaviranje trombina.¹⁰ V manjši meri zavira nefrakcionirani heparin tudi nekatere druge antikoagulacijske faktorje (IXa, XIIa).

Antikoagulacijski učinek NMH prav tako temelji na vezavi molekule heparina z antitrombinom preko zaporedja pentasaharida. Nastanek terciarnega kompleksa heparin-antitrombin-trombin pa je zaradi kratkih verig NMH otežen. Zato NMH zavirajo predvsem faktor Xa, trombin pa le v manjši meri (Sl. 1).

Nadzor antikoagulacijskega učinka heparinov

Učinek nefrakcioniranega heparina merimo z določanjem aktiviranega delnega tromboplastinskega časa (aPTČ). Dolgo je veljalo, da naj bo za učinkovito zdravljenje s heparinom aPTČ podaljšan za 1,5–2,5-krat¹⁶ glede na kontrolno vrednost, ki je opredeljena kot srednja vrednost aPTČ najmanj 20 vzorcev plazme zdravih oseb. Ker pa je rezultat zelo odvisen od uporabljenega tromboplastina, je bolj priporočljivo,

da ciljne vrednosti aPTČ umerimo glede na uporabljeni tromboplastin in koagulometer.¹⁰

Zaradi ugodnih farmakokinetičnih lastnosti NMH običajno ni potrebno nadzirati njihovega antikoagulacijskega učinka.¹⁰ Le pri nekaterih stanjih in boleznih (npr. telesna masa, večja kot 120 kg ali manjša kot 50 kg, zmanjšano ledvično delovanje, nosečnost itd.) postane učinek NMH nepredvidljiv, zato v teh primerih priporočajo nadzor antikoagulacijskega učinka.¹⁷ Trenutno najširše uporabljani test je merjenje aktivnosti zaviranja faktorja Xa (anti-Xa).¹⁸ NMH v vzorcu bolnikove plazme zavra aktivnost faktorja Xa v dodanem reagentu, ki vsebuje tudi zadostno količino antitrombina, kar zagotavlja, da je dosežena inhibicija faktorja Xa zgolj posledica

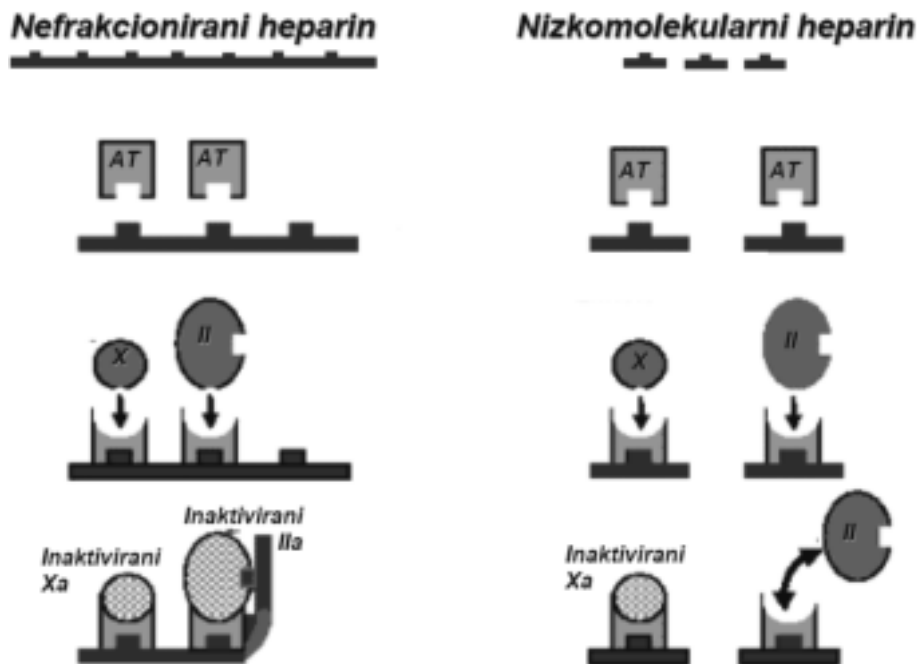
delovanja NMH. Količino preostalega faktorja Xa lahko določimo glede na obarvanje po encimskem cepljenju kromogenega substrata, ki je sestavina reagenta (kromogeni testi) ali glede na časovni potek nastanka fibrina v prisotnosti fosfolipidov, kalcija in sestavin plazme (koagulacijski testi).¹⁹ Vendar pa je podatkov o povezavi med anti-Xa in kliničnim izidom zdravljenja malo in tudi ciljne vrednosti pri zdravljenju tromboemboličnih zapletov še niso jasno določene. Zaenkrat velja, da moramo anti-Xa določiti 3–4 ure po zadnjem odmerku NMH pri odmerjanju na 12 ur, v tem primeru so ciljne vrednosti 0,6–1,0 IE/mL. Kadar NMH odmerjamo na 24 ur, moramo anti-Xa določiti 4–6 ur po zadnjem odmerku NMH, ciljne vrednosti pa so 1,0–2,0 IE/mL.²⁰

Uporaba heparinov pri bolnikih z ledvično boleznijo

Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem uporabljamo heparine za zdravljenje tromboemboličnih bolezni, v preventivnih odmerkih pa za preprečevanje tromboemboličnih bolezni in za preprečevanje strjevanja krvi v zunajtelesnem krvnem obtoku med hemodializo.

Terapevtski odmerki heparinov pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

Nefrakcionirani heparin uporabljamo danes, ko so v uporabi predvsem NMH, le še izjemoma. Zanj se lahko odločimo predvsem pri tistih bolnikih, ki so močno ogroženi zaradi krvavitve, in pri tistih z močno zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Zdravljenje pričnemo z intravenskim bolusom 80 IE/kg (za odrasle



Sl. 1. Mehanizem delovanja nefrakcioniranega heparina in nizkomolekularnega heparina (AT – antitrombin).

Figure 1. Mechanism of action of unfractionated and low-molecular-weight heparins (AT – antithrombin).

običajno 5000 IE) in ga nadaljujemo z infuzijo 18 E/kg/uro (običajno 1000 E/uro).²¹ Odmerek je potrebno prilagajati vrednosti aPTČ, ki jo moramo na začetku zdravljenja določiti na 4–6 ur.

NMH uporabljamo vse pogosteje tudi pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, čeprav se ta zdravila izločajo pretežno preko ledvic. Pri zdravljenju pa smo bistveno previdnejši, saj se bojimo kopičenja zdravila v telesu in s tem zvečanja tveganja za krvavitve. V literaturi je le malo podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja bolnikov z zmanjšanim ledvičnim delovanjem z NMH, še največ jih je na voljo za enoksaparin, manj pa za tinzaparin, nadroparin in dalteparin. Enoksaparin ima med NMH najmanjšo molekularno maso, zato večina njegovega antikoagulacijskega učinka temelji na zaviranju faktorja Xa. Molekula enoksaparina je negativno nabita in se v telesu hitro kopiči. Zdravljenje z enoksaparinom v priporočenem terapevtskem odmerku 1 mg/kg/12 ur poveča aktivnost anti-Xa nad ciljno območje že, kadar je očistek kreatinina (CrCl) manjši od 50 ml/min.²² Tinzaparin, ki pri nas ni na voljo, je po zgradbi najbolj podoben nefrakcioniranemu heparinu in se pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ne kopiči pomembno.²³ Edina raziskava z dalteparinom, ki je vključila bolnike z ledvično insuficienco, ni potrdila pomembne razlike v anti-Xa med bolniki s CrCl < 40 mL/min in tistimi s CrCl > 80 mL/min.²⁴ Nedavno je bila objavljena meta analiza raziskav, ki so vključevale bolnike s hudo zmanjšanim ledvičnim delovanjem (CrCl < 30 mL/min). Bolnike so zdravili z različnimi NMH, večina pa je prejela enoksaparin v priporočenih terapevtskih odmerkih. Ugotovili so, da je bilo tveganje za veliko krvavitev pri teh bolnikih kar 2- do

3-krat večje kot pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem. Tveganje za veliko krvavitev pa je bilo manjše pri tistih bolnikih, ki so prejeli prilagojene odmerke enoksaparina glede na stopnjo zmanjšane ledvične delovanja.²⁵

Kako torej prilagajati odmerke NMH pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem? Pri uporabi enoksaparina moramo njegov odmerek prilagajati stopnji ledvične insuficience.^{26, 27} Priporočamo, da prvemu polnemu terapevtskemu odmerku sledijo odmerki, zmanjšani za 25–30 % pri bolnikih s CrCl 30–60 mL/min, oziroma odmerki, zmanjšani za 45–50 %, pri bolnikih s CrCl < 30 mL/min. Menimo, da je potreben nadzor z določanjem anti-Xa tudi takrat, ko uporabljamo prilagojene odmerke enoksaparina. Trenutno ni jasnih z dokazi podprtih priporočil glede odmerjanja dalteparina in nadroparina, ki pa ju vendar zaradi njihove učinkovitosti pri zdravljenju venskih tromboembolizmov pogosto uporabljamo. Na osnovi raziskav njune farmakokinetike priporočamo pri bolnikih z ledvično odpovedjo odmerjanje na 12 ur. Prvemu terapevtskemu odmerku naj sledi odmerek, zmanjšan za 25 %, če je očistek kreatinina < 60 mL/min. Štiri ure po drugem odmerku je potrebno določiti anti-Xa. Glede na vrednost anti-Xa lahko pri vseh NMH prilagajamo odmerke po naslednji enačbi:²⁷

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

Na enak način prilagodimo odmerke nadroparina in dalteparina ob spremljanju anti-Xa tudi pri bolnikih, ki prejemajo kronično nadomestno zdravljenje s hemodializo.

Kontroliranih raziskav, ki bi dokazovale prednost uporabe nefrakcioniranega heparina pred NMH pri bolnikih z močno zmanjšanim ledvičnim delovanjem, ni. Dve raziskavi, ki sta primerjali nefrakcionirani heparin in enoksaparin v prilagojenih odmerkih pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, nista dokazali pomembnih razlik v pogostosti velikih krvavitev.^{28, 29} Uporaba nefrakcioniranega heparina je smiselna zlasti pri bolnikih, ki so močno ogroženi zaradi krvavitev, saj lahko njegov učinek hitro zavremo s protamin sulfatom, medtem ko za NMH antidota nimamo.

Preventivni odmerki heparinov pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

Tudi za preprečevanje tromboemboličnih bolezni uporabljamo danes skoraj izključno NMH v t. i. preventivnih odmerkih. Čeprav so preventivni odmerki NMH znatno manjši od terapevtskih odmerkov, lahko pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo pride do kopičenja NMH v telesu in s tem do neželenih učinkov.²⁸ Največ podatkov o varnosti in učinkovitosti je na voljo za preventivne odmerke enoksaparina. Pri bolnikih z močno zmanjšanim ledvičnim delovanjem (CrCl < 30 mL/min) uporabimo enoksaparin v preventivnem odmerku 30 mg/dan, saj pri večjih odmerkih že prihaja do kopičenja zdravila v telesu. V primeru dolgotrajnejše uporabe preventivnih odmerkov NMH je zdravljenje smiselno nadzorovati z merjenjem anti-Xa. Odvzem krvi za določitev anti-Xa opravi-

vimo četrty dan po začetku dajanja preventivnih odmerkov NMH, in sicer 4 ure po zadnjem odmerku. Priporočeno območje anti-Xa je 0,1–0,3 IE/mL.³⁰ Za preprečevanje koagulacije med hemodializo večinoma uporabljamo NMH v enkratnem odmerku 50–100 IE/kg telesne mase na začetku dialize. Odmerek je odvisen od posameznika in od tehničnih pogojev med hemodializo. Meta analiza 17 randomiziranih raziskav je potrdila, da so nefrakcionirani heparin in NMH enako učinkoviti pri preprečevanju koagulacije v zunajtelesnem obtoku in enako varni glede krvavitev.³¹

Antikoagulacijsko zdravljenje s kumarini

Najpogostejše indikacije za zdravljenje s kumarini so: venska tromboza, pljučna embolija, vstavljenе umetne srčne zaklopke ter atrijska fibrilacija in undulacija.³² Kumarini so edina peroralna antikoagulacijska zdravila. Med njimi največkrat posežemo po varfarinu (Marivarin®).

Presnova varfarina

Varfarin je sestavljen iz dveh optično aktivnih izomer, med katerima je aktivnejša S-izomera. Hitro se absorbira iz prebavil in doseže največjo koncentracijo v krvi v 90 minutah. Razpolovni čas varfarina je 36–42 ur.³³ V krvi kroži vezan na plazemski albumin in se kopiči v jetrih, kjer se vsaka izomera presnavlja po drugačni poti. Klinično pomembnejša je presnovna pot aktivnejše S-izomere, ki poteka z jetrnim encimom citokrom P450 2C9.³⁴ Neaktivni presnovki varfarina se izločajo s sečem in z blatom.³³

Mehanizem delovanja varfarina

Varfarin deluje kot antagonist vitamina K in zmanjšuje aktivnost faktorjev strjevanja krvi, ki so odvisni od vitamina K (II, VII, IX in X). Varfarin namreč vpliva na presnovni cikel vitamina K, kjer se po načelu kompetitivne inhibicije veže na encim vitamin K epoksid reductazo (VKOR).^{35, 36} VKOR pretvarja neaktivno obliko vitamina K v aktivno, reducirano obliko, ki sodeluje kot kofaktor v procesu gama karboksilacije faktorjev II, VII, IX in X v jetrih.³⁷ Ob prisotnosti varfarina je na voljo manj reducirane oblike vitamina K, zaradi česar je karboksilacija zavrtta, aktivnost tako nastalih faktorjev strjevanja krvi pa je zmanjšana.³⁸

Nadzor antikoagulacijskega učinka varfarina

Zdravljenje z varfarinom spremljamo z določanjem INR (iz angl. international normalized ratio – mednarodno umerjeno razmerje), ki predstavlja standardizirani protrombinski čas (PČ).³⁹ PČ odraža aktivnost treh od štirih faktorjev strjevanja krvi, ki so odvisni od vitamina K (II, VII, X). PČ določamo tako, da vzorcju bolnikove plazme dodamo tkivni tromboplastin in kalcij ter merimo čas do nastanka strdka. Zaradi različne občutljivosti tromboplastinskih reagentov na zmanjšanje aktivnosti od vitamina K odvisnih faktorjev strjevanja krvi so rezultati PČ odvisni tudi od vrste uporabljenega

tromboplastina. Pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom, zato rezultate PČ izražamo s standardiziranim razmerjem INR, kjer upoštevamo občutljivost uporabljenega tromboplastina (mednarodni kazalec občutljivosti, ISI).⁴⁰ INR tako izračunamo po enačbi: $INR = (\text{bolnikov PČ} / \text{srednji referenčni PČ pri zdravih})^{ISI}$.

Uporaba varfarina pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem

Presnova varfarina v celoti poteka v jetrih, zato pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem prilaganje odmerkov varfarina ni potrebno.⁴¹ Pri nadzoru antikoagulacijskega učinka varfarina z določanjem INR pa moramo biti pozorni na pogosto lažno zvečane vrednosti INR pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s hemodializo, ki so največkrat posledica odvzema krvi iz centralnega venskega katetra.⁴²

Priprava bolnika z antikoagulacijskim zdravljenjem na invazivne posege v nefrologiji

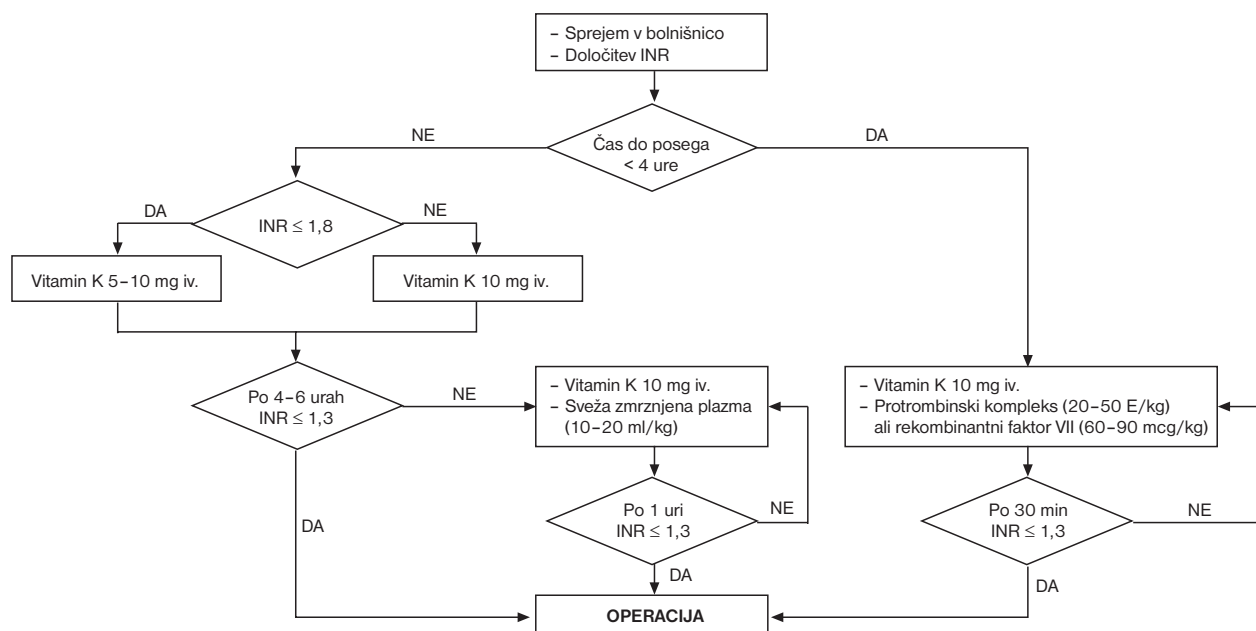
Bolnike z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, ki prejema antikoagulacijsko zdravljenje, moramo na poseg skrbno pripraviti. Priprava je odvisna od nujnosti in vrste posega ter od indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje. Glede na tveganje za krvavitev razdelimo posege na majhne in velike. Med majhne posege v nefrologiji štejemo vstavitve katetrov v velike vene. Med velike posege pa uvrščamo ledvično biopsijo, angiografijo, konstrukcijo arteriovenske fistule in presaditev ledvice.

Ob majhnih posegih antikoagulacijskega zdravljenja ne prekinjamo. Pri bolnikih, ki prejema kumarine, prilagodimo zdravljenje tako, da je INR v času posega med 2,0 in 2,5.⁴³

Pri velikih posegih moramo antikoagulacijsko zdravljenje začasno prekiniti. Pri bolnikih, ki prejema kumarine, zdravljenje prekinemo vsaj 4 dni pred velikim posegom. Dan pred posegom določimo INR. Angiografije in konstrukcije arteriovenskih fistul lahko opravimo pri $INR \leq 1,5$, ledvično biopsijo in presaditev ledvice pa pri $INR \leq 1,3$. Kumarine ponovno uvedemo že na dan posega oziroma dan po posegu, če je hemostaza po operaciji dobra. Bolniki z zelo velikim tveganjem za trombembolijo (tisti z umetnimi srčnimi zaklopkami, antifosfolipidnim sindromom, atrijsko fibrilacijo ob mitralni stenozi in v zgodnjem obdobju [3-6 mesecev] po arterijski ali venski trombemboliji) potrebujejo v času, ko je INR pod ciljnim območjem, nadomestno zdravljenje s terapevtskimi odmerki NMH, ki jih moramo prilagoditi stopnji zmanjšane ledvičnega delovanja. Zadnji odmerek NMH bolnik prejme najmanj 12 ur pred posegom pri dvakrat dnevnem dajanju oz. najmanj 24 ur pred posegom pri odmerjanju enkrat dnevno. Glede na tveganje za krvavitev na mestu posega ponovno uvedemo terapevtske odmerke NMH 12 do 48 ur po posegu, kumarine pa že na dan posega oziroma dan po njem. Pri vseh drugih bolnikih uvajamo premostitveno zdravljenje s terapevtskimi odmerki NMH pred posegom le izjemoma, medtem ko ga po posegu običajno uvedemo pri vseh tistih bolnikih, ki prejema kumarine zaradi venskih trombembolizmov.⁴³

Če bolnik prejema intravensko nefrakcionirani heparin, infuzijo prekinemo 6 do 12 ur pred velikim posegom in jo ponovno uvedemo 12 ur po posegu, če to dopušča hemostaza.

Posebnost med posegi je presaditev ledvice, saj gre za nujni poseg z velikim tveganjem za krvavitev, ki zahteva hitro pripravo bolnika. Ob sprejemu bolnika za pripravo na presaditev takoj izmerimo INR. Če je INR 1,8 ali več, damo bolniku 10 mg vitamina K intra-



Sl. 2. Priprava bolnika, ki prejema kumarine, na presaditev ledvice.

Figure 2. Management of patients receiving oral anticoagulants before renal transplantation.

vensko, če pa je INR pod 1,8, se lahko odločimo tudi za manjše odmerke vitamina K (npr. 5 mg). INR ponovno določimo čez 4–6 ur. Če je INR še vedno nad 1,8, naj bolnik ponovno intravensko prejme 10 mg vitamina K, pričnemo pa tudi z nadomeščanjem koagulacijskih faktorjev s svežo zmrznjeno plazmo (10–20 mL/kg telesne mase). Po 1 uri ponovno določimo INR in zadnji postopek ponavljamo, dokler ne dosežemo $INR \leq 1,3$. V primeru, da smo pri pripravi na presaditev ledvice v časovni stiski, takoj pričnemo z intravenskim nadomeščanjem koagulacijskih faktorjev bodisi z uporabo protrombinskega kompleksa (20–50 E/kg) ali rekombinantnega faktorja VII (60–90 mcg/kg). Ker je razpolovna doba teh faktorjev kratka, tudi pri teh bolnikih priporočamo, da prejmejo 10 mg vitamina K iv. Ponovno izmerimo INR 30 min po prejemu rekombinantnih koagulacijskih faktorjev in odmerke ponavljamo, dokler ne dosežemo $INR \leq 1,3$. Uvajanje antikoagulacijskih zdravil po posegu je odvisno od stopnje tveganja za krvavitev in stopnje tveganja za tromboembolični zaplet (Sl. 2).⁴⁴

Zaključki

Bolniki z zmanjšanim ledvičnim delovanjem so posebna, a vse večja skupina bolnikov, ki jih zdravimo z antikoagulacijskimi zdravili. Zaradi svoje bolezni imajo nekatere značilnosti, ki jih moramo upoštevati, če želimo, da je vodenje antikoagulacijskega zdravljenja varno in učinkovito. Posebej pozorni moramo biti pri izbiri in uporabi nizkomolekularnih heparinov, ki se izločajo skozi ledvice, saj lahko z njihovo neprimerno uporabo pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem še dodatno povečamo tveganje za že tako pogoste zaplete antikoagulacijskega zdravljenja, predvsem krvavitve. Varfarin se pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem ne kopiči, previdnost pri uporabi tega zdravila pa je potrebna med pripravo bolnikov na invazivne nefrološke posege. Način priprave na poseg pa je odvisen od indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje, tveganja za krvavitve ob posegu ter od stopnje nujnosti posega.

Literatura

- Shetty HG, Almeida A, Sheth SM, Chawla KP, Acharya VN. Coagulation studies in uraemia. *J Postgrad Med* 1982; 28: 149–59.
- Johnson EA, Mulloy B. The molecular-weight range of mucosal-heparin preparations. *Carbohydr Res* 1976; 51: 119–27.
- Mahadoo J, Heibert L, Jaques LB. Vascular sequestration of heparin. *Thromb Res* 1978; 12: 79–90.
- Glimelius B, Busch C, Hook M. Binding of heparin on the surface of cultured human endothelial cells. *Thromb Res* 1978; 12: 773–82.
- Friedman Y, Arsenis C. Studies on the heparin sulphamidase activity from rat spleen. Intracellular distribution and characterization of the enzyme. *Biochem J* 1974; 139: 699–708.
- De Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982; 60: 1251–8.
- Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand* 1963; 173: 619–30.
- Bjornsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 104–13.
- Eiber HB, Danishefsky I, Borrelli FJ. Studies made with radioactive heparin in humans. *Angiology* 1960; 11: 40–3.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S–203S.
- Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 107–12.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
- Goudable C, Ton That H, Damani A, Durand D, Caranobe C, Sie P, et al. Low molecular weight heparin half life is prolonged in haemodialysed patients. *Thromb Res* 1986; 43: 1–5.
- Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF, Saivin S, Houin G, Montastruc JL, et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63: 385–90.
- Goudable C, Saivin S, Houin G, Sie P, Boneu B, Tonthat H, et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (Fraxiparine) in various stages of chronic renal failure. *Nephron* 1991; 59: 543–5.
- Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972; 287: 324–7.
- Bounameaux H, De Moerloose P. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? No. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 551–4.
- Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 799–807.
- Kitchen S, Iampietro R, Woolley AM, Preston FE. Anti Xa monitoring during treatment with low molecular weight heparin or danaparoid: inter-assay variability. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1289–93.
- Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S–428S.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a »standard care« nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874–81.
- Bazinnet A, Almanric K, Brunet C, Turcotte I, Martineau J, Caron S, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thromb Res* 2005; 116: 41–50.
- 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: 725–33.
- Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, Cohen HW, Sinnott MJ, Wong ST, et al. Peak antifactor Xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 817–22.
- 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: 673–84.
- Hulot JS, Montalescot G, Lechat P, Collet JP, Ankri A, Urien S. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 542–52.
- Kruse MW, Lee JJ. Retrospective evaluation of a pharmacokinetic program for adjusting enoxaparin in renal impairment. *Am Heart J* 2004; 148: 582–9.
- Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003; 146: 33–41.
- Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs. enoxaparin. *Chest* 2004; 125: 856–63.

30. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105: 225-31.
31. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192-206.
32. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204S-233S.
33. O'Reilly RA. Warfarin metabolism and drug-drug interactions. *Adv Exp Med Biol* 1987; 214: 205-12.
34. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 1-16.
35. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1873-8.
36. Whilton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978; 17: 1371-7.
37. Nelsestuen GL, Zytkevich TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J Biol Chem* 1974; 249: 6347-50.
38. Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. *J Biol Chem* 1985; 260: 279-87.
39. Quick AJ. A study of coagulation defect in haemophilia and jaundice. *American Journal of Medical Science* 1935; 190: 501-11.
40. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983; 49: 238-44.
41. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 291-305.
42. Delate T, Witt DM, Jones JR, Bhardwaja B, Senser M. Falsely elevated international normalized ratio values in patients undergoing anticoagulation therapy: a descriptive evaluation. *Chest* 2007; 131: 816-22.
43. Vižintin Cuderman T, Mavri A, Vene N. Priprava bolnika na invazivni poseg. In: Mavri A, Vene N, eds. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. 1. izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2006. p. X-XI.
44. Vene N, Vižintin Cuderman T, Mavri A. Tveganje za tromboembolijo brez antikoagulacijskega zdravljenja. In: Mavri A, Vene N, eds. Smernice za vodenje antikoagulacijskega zdravljenja. 1. izdaja. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za antikoagulacijsko zdravljenje in preprečevanje tromboemboličnih bolezni pri Združenju za žilne bolezni; 2006. p. VIII-IX.

Prispelo 2007-12-20, sprejeto 2008-02-11