



Antikoagulantna terapija u hroničnoj bubrežnoj slabosti



KLINIKA ZA
NEFROLOGIJU

Prof. dr Radmila Veličković Radovanović

Klinika za nefrologiju, UKC Niš

Medicinski fakultet Niš

XVI Nedelja bolničke kliničke farmakologije

28-29 decembar 2024

Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”

Srpskog lekarskog društva



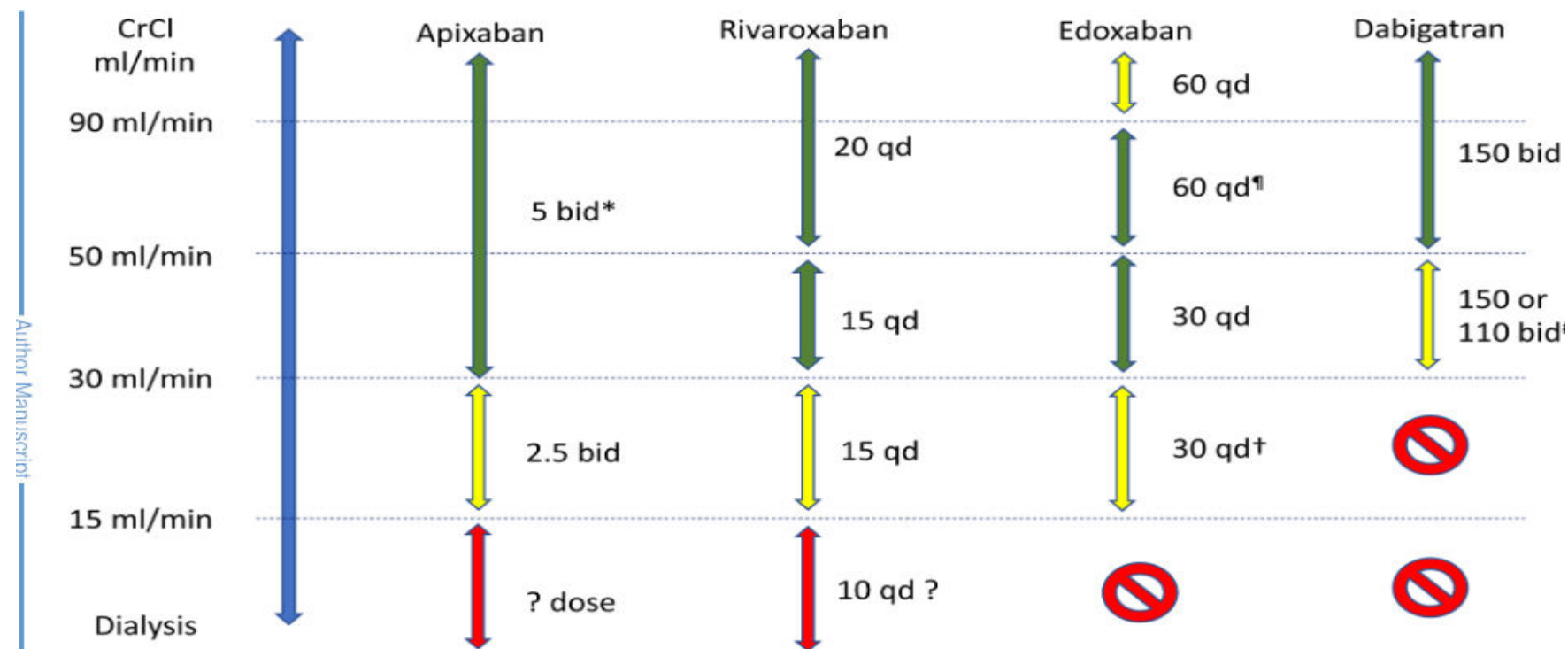
Hronična bubrežna boleost (HBB) i tromboprofilaksa

- HBB - povećan rizik od tromboembolijskih događaja i krvarenja
- pacijenti sa HBB 4-5. često isključeni iz kontrolisanih randomizovanih studija
- ne postoje validni dokazi o efikasnosti i bezbednosti oralne antikoagulantne th(OAK)
- metode procene bubrežne disfunkcije različite  kontradiktorni rezultati
- ne postoji jedinstven konsenzus o preporukama za OAK, posebno u HBB 4-5
- FK/FD profil OAK u HBB zahtevaju prilagođavanje terapijskih režima

FK/FD profil oralnih antikoagulanasa

anticoagulant	Mechanism of action	Prodrug	Metabolism	Dialyzable	adjustment
Warfarin	Vitamin K antagonist	No	Predominantly via cytochrome P450 type 2C9 (CYP2C9)	No	No
Dabigatran	Direct inhibitor of free thrombin and fibrin-bound thrombin	Yes	Renal excretion 80%	Yes	Yes
Rivaroxaban	Free and clot-bound Xa factor inhibitor, prothrombinase activity inhibitor	No	Renal excretion 66%, 36% as unchanged drug	No	Yes
Apixaban	Free and clot-bound Xa factor inhibitor	No	Metabolized in liver via CYP3A4, renal excretion 27% and in feces	Partial	No
Edoxaban	Free Xa factor and tissue factor inhibitor	No	10% hydrolyzed by carboxylesterase 1, 50% unchanged upon renal excretion	No	Yes

Preporučene doze NOAK u HBB



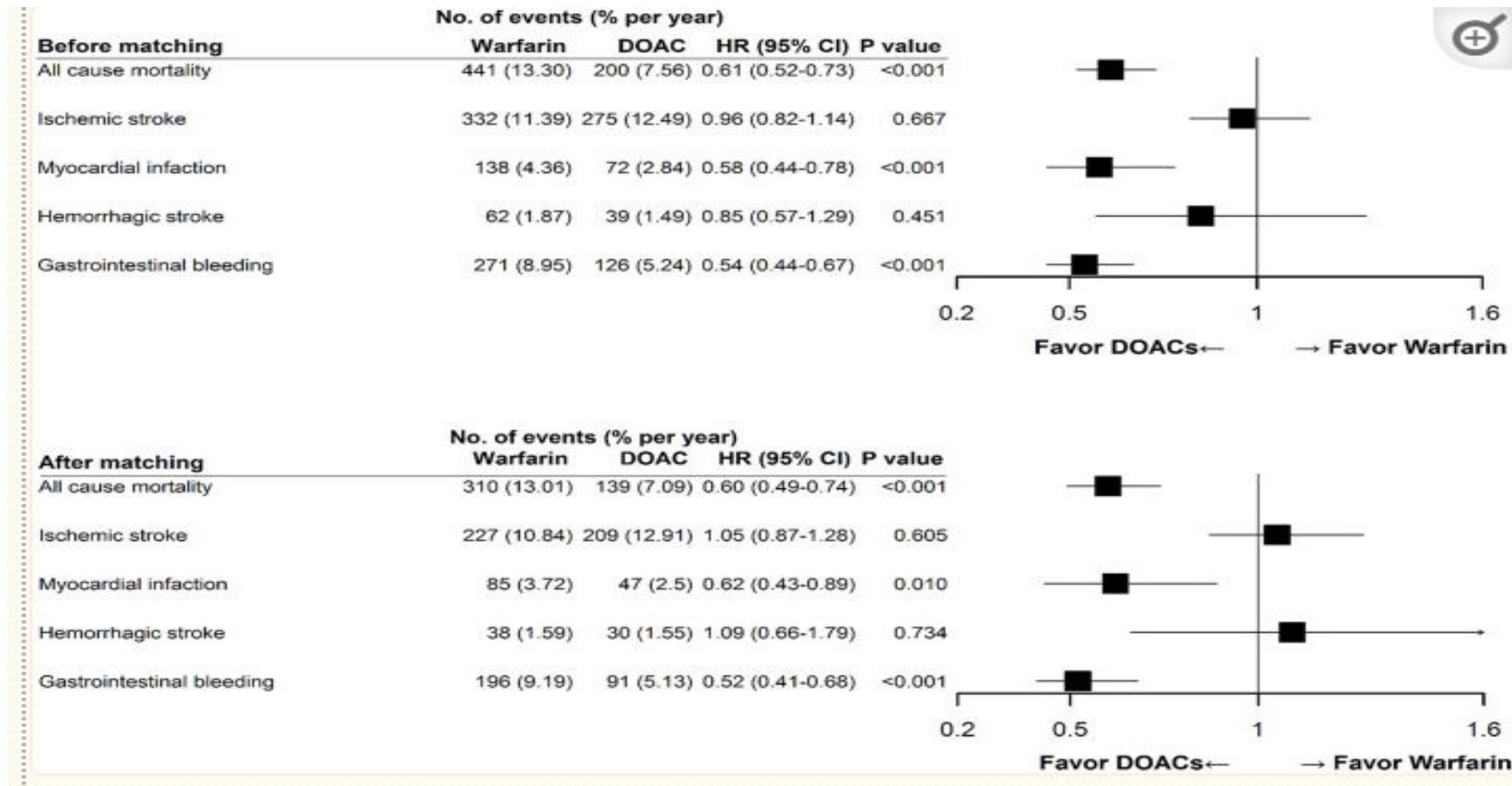
Suggested doses for direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease

Green arrow: the agent can be used; **yellow arrow:** use with caution; **red arrow:** use in selected cases only after careful assessment of risk profile and potential benefits.

Apixaban 2,5mg 2x1 ako pacijent ima 2 od 3 kriterijuma
- creatinin > 133umol/l, > 80g, TT < 60kg

Varfarin vs. NOAK

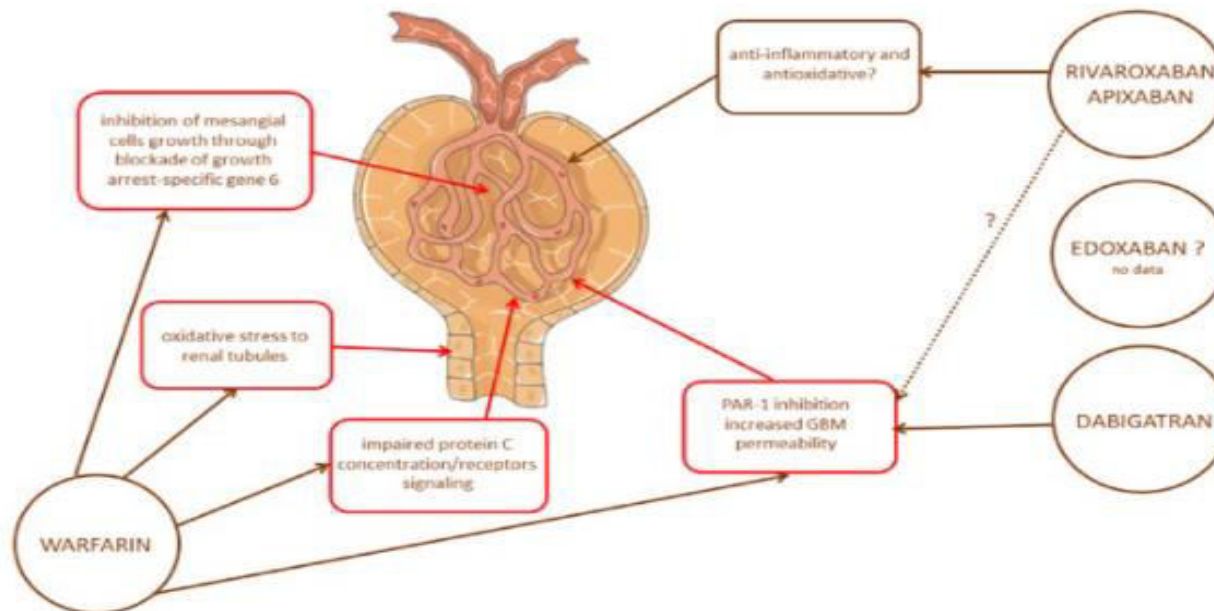
rizik od tromboembolizma i krvarenja



In the matched CKD cohort, the risks of all-cause mortality, AMI, and GI bleeding were significantly lower in patients treated with DOACs compared with those treated with warfarin. Nevertheless, the **risks of ischemic and hemorrhage stroke were not different between the two groups**. These findings were consistent before and after propensity score matching.

NOAK vs. VKA

- NOAK- manji rizik od razvoja akutnog oštećenja bubrega (ARN-nefropatija uzrokovana antikoagulantnom th, varfarinska nefropatija)



- NOAK – manji rizik za razvoj vaskularnih komplikacija i kalcifikacije
- posebna pažnja prevenciji faktora rizika za krvarenje (RR, anemija)

Primena OAK u HBI- između efikasnosti i bezbednosti

- NOAK su bezbedni kod pacijenata sa eGFR >30mL/min
- eGFR <30mL/min, dokazi ograničeni za NOAK;
- ***Apixaban ima najbolji odnos korist/rizik u terminalnoj HBI***
- Primena NOAK / VKA za prevenciju moždanog udara kod ESRD bez čvrstih dokaza
- varfarin treba razmotriti kao prvi izbor kod bolesnika na HD
- **personalizovan pristup** uzimajući u obzir profil rizika, karakteristike pacijenta i ograničene dokaze o izboru tromboprolifakse
- monitoring inicijalnog krvarenja tokom primene terapije

NOAK vs. VKA

Atrijalna fibrilacija

- Atrijalna fibrilacija (AF) - najčešći poremećaj ritma u HBB 16-21%
- Preporuka: **NOAK za tromboprolaksu kod AF u HBB 1–4 (1C)**
- NOAK imaju jednaku ili veću efikasnost i veću bezbednost u prevenciji ishemijskog moždanog udara i sistemske embolije u odnosu na VKA
(Aristotle, ENGAGE-AF-48, RELY, ROCKET AF, J-ROCHET AF study)
- Pacijenti sa HBB, AF i CAD koji nisu podvrgnuti PCI, monoterapija OAK može smanjiti rizik od moždanog udara i AMI
- **HBB 1-3. + AF CHA2DS2-VASc>1 (M) i CHA2DS2-VASc>2 (Ž) → NOAK**
- **HBB 2-3. CHA2DS2-VASc>2 (M) i CHA2DS2-VASc>3 (Ž) → NOAK**
- procena rizika od krvarenja HAS-BLED skor

Preporuke za prevenciju i lečenje VTE u HBB

- U HBB 4.(CCr <30 mL/min) predlaže se upotreba **nefrakcionisanog heparina** sa **VKA** (moguće od 1. dana) ili **LMVH** u dozi prilagođenoj koncentraciji anti-Xa (smernice, u nedostatku podataka i nepoznatom odnosu korist/ rizik)
- ***Kod pacijenata sa CCr <30 mL/min, individualno se razmatra tromboprofilaksa***
- Kod pacijenata sa CCr <30 mL/min nefrakcionisani heparin se može koristiti individualno (uputstvo, u nedostatku podataka i balans između željenih i neželjenih efekata u zavisnosti od nivoa rizika za VTE)

Prilagodjavanje doznog režima heparina u HBB

Anticoagulant	Dose adjustment function of eGFR (mL/min)		
	59-30	29-15	<15
Unfractionated heparin	Not necessary	Not necessary	Dose reduction by 33%: loading dose 60 IU/kg, maintenance 12 IU/kg/h, subsequent aPTT-adjusted dosing
Enoxaparin	Not necessary (1 mg/kg/12 hours) VTE 1.5 mg/kg once daily (The United States)	1 mg/kg once daily anti-Xa adjusted dosing (Anti-Xa:Iia ratio 3.9)	
Dalteparin	ACS (120 IU/kg/12 hours) VTE (100 IU/kg/12 hours or 200 IU/kg once daily 1 month, then 150 IU/kg once daily 5 months, then oral anticoagulants/LMWH)	-	
Tinzaparin	VTE (175 IU/kg once daily)	anti-Xa adjusted dosing to eGFR <20 (Anti-Xa:Iia ratio 2.8)	
Fondaparinux	VTE: 50% dose compared to the recommended dose per body weight ACS 2.5 mg once daily	VTE: not recommended for eGFR <30 ACS: not recommended for eGFR <20	
Argatroban	No dose adjustment is necessary (0.5-2 µg/kg/min) - renal clearance 15%		

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; eGFR, glomerular filtration rate; VTE, venous thromboembolism.

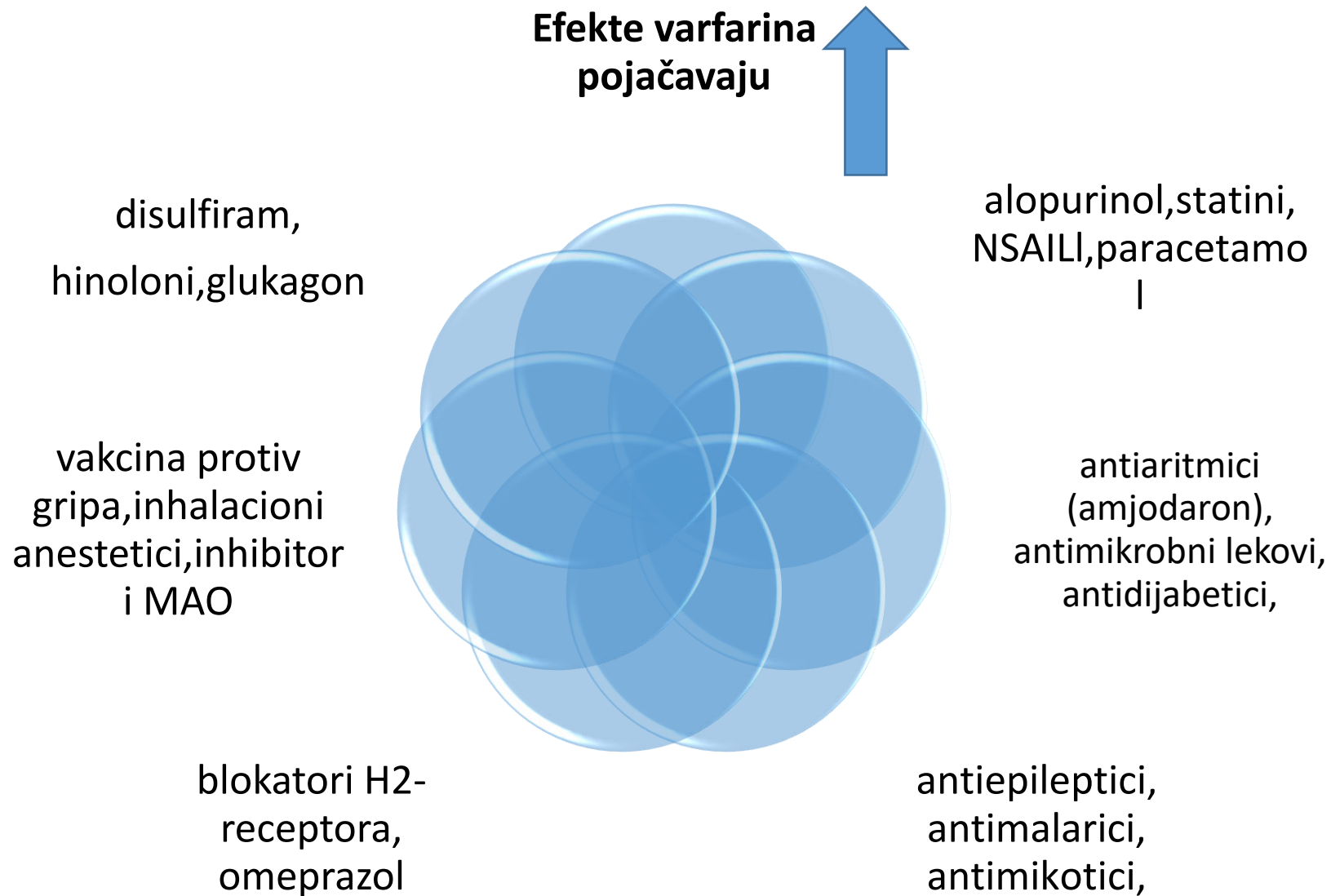
Aursulesei V. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019

Interakcije varfarina sa lekovima/preparatima

Glavne grupe lekova i preparata sa kojima varfarin stupa u interakcije

- Grupe lekova
 - antibiotici/antimikotici
 - antikonvulzivi
 - antiaritmici
- Preparati koji sadrže aktivne principe biljnih vrsta
 - kantarion, zeleni čaj, žen-šen (smanjen antikoagulantni efekat)
 - brusnica, ginko biloba, beli luk, đumbir, vitamin E, glukozamin/hondroitin (povećan antikoagulantni efekat)

Lekovi koji pojačavaju delovanje OAK terapije



Interakcije NOAK sa drugim lekovima/preparatima

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Lekovi koji su apsolutno kontraindikovani (snažni inhibitori/induktori citohroma P450 i/ili inhibitori p-glikoproteina)	▪ Dronedaron ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir) ▪ Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus) ▪ Kantarion	▪ Dronedaron ▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir)	▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Kantarion	▪ Azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ▪ Inhibitori HIV proteaze (ritonavir)
Lekovi koji se mogu primeniti uz obavezno smanjenje doze NOAK	▪ Verapamil			▪ Verapamil ▪ Kinidin ▪ Dronedaron
Lekovi za koje se preporučuje smanjenje doze NOAK ako postoje dodatni faktori rizika: ▪ starost ≥ 75 godina; ▪ telesna masa ≤ 60 kg; ▪ prima više lekova sa mogućom interakcijom sa NOAK ▪ primena antiagregacione terapije ili NSAIL ▪ sistemska kortikosteroidna terapija ▪ ranije gastrointestinalno krvarenje ▪ trombocitopenija ▪ HASBLED skor ≥ 3	▪ Amiodaron ▪ Kinidin ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin)	▪ Flukonazol ▪ Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus) ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) ▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Kantarion	▪ Diltiazem	▪ Rifampicin ▪ Antiepileptici (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) ▪ Makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) ▪ Kantarion

Trajanje prekida NOAK pre elektivnih procedura - uzeti u obzir rizik od krvarenja, propisani NOAK i eGFR-

	Dabigatran		Apixaban–Edoxaban–Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local hemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥12 or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥80 mL/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 30–50 mL/min ^a	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h
CrCl 15–30 mL/min ^a	No official indication	No official indication	≥36 h	≥48 h
CrCl <15 mL/min	No official indication for use There is no need for bridging with LMWH/UFH			

Advice on when to discontinue non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) before procedures. Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 48 h high risk. Low risk is defined as a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleed. High risk defined as a high frequency of bleeding and/or important clinical impact.

Zaključak

- Varfarin i NOAK su efikasni i bezbedni kod blage i umerene HBB
- NOAK imaju prednost u stadijumima 1-3 HBB
- Dokazi su nedovoljni i kontraverzni u terminalnoj fazi HBB
- Personalizovan pristup o upotrebi varfarina u terminalnoj fazi HBB
- Tromboprofilaksa sa heparinom bezbedna u HBB u predijaliznom periodu
- Tromboprofilaksa ostaje izazov kod pacijenata na hemodijalizi

