

Böbrek Hastalıklarında Oral Antikoagülan Kullanım Endikasyonları ve Yeni Tedavi Seçenekleri

Nihan Tekkarışmaz

• GİRİŞ

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, genel popülasyona oranla, hem tromboemboli riskinde, hem de kanama riskinde artış söz konusudur. Bu hastalarda, atriyal fibrilasyon (AF) veya venöz tromboembolizm (VTE) geliştiğinde, genellikle anti-koagülan tedavi başlanması gerekmektedir. Oral antikoagülanlar genel olarak iki sınıftır:

1. Vitamin K Antagonisti (VKA) Oral Antikoagülanlar
2. Non-vitamin K antagonisti Oral Antikoagülanlar (NOACs)

• VİTAMİN K ANTAGONİSTİ ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

VKA, çoğunlukla 'sitokrom P450 2C9 mono oksijenaz' yolu ile hepatositlerden metabolize edilir. Bir VKA olarak warfarin; 1954' ten bu yana klinik pratikte kullanılmaktadır. Dar terapötik marjini ve pek çok gıda ve ilaçla etkileşimi nedeni ile, kullanımı çok kolay olmayan bir antikoagülandır. Daha çok fayda ve daha az yan etki için, sık INR (Uluslararası Normalize Edilmiş Oran) monitorizasyonu ve doz ayarı yapmak gerekmektedir. Warfarin dozu ayarlanırken; Kronik böbrek hastalığı (KBH: eGFH<60 ml/dk/1.73 m²) olanlarda hedef INR aralığı genellikle; 2 ila 3 arasında olmalıdır. Warfarin karaciğer tarafından metabolize edildiği için, KBH'

Bir çalışmada 14.865 AF' li hastaya Apiksaban, Dabigatran veya Rivaroksaban verilmiştir. Renal endikasyon nedeni ile doz azaltılması gerektiği halde, standart doz (yüksek doz) alan hastaların % 43' ünde, inme riskinde anlamlı fark yok iken, majör kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Renal nedenden dolayı doz azaltma endikasyonu olmadığı halde, hastaların %13.3' ü (düşük doz) almıştır. Düşük doz Apiksaban ile tedavi edilenlerde, majör kanamada anlamlı bir fark yok iken, inme riskinde artış bulunmuştur. Bu ilişki Dabigatran veya Rivaroksaban ile tedavi edilenlerde saptanmamıştır.

Warfarin veya diğer NOAC ajanları alan hastaların çoğunda, kardiyovasküler hastalığın önlenmesi için verilen aspirin tedavisinin koruyucu etkisi oldukça düşüktür. RE-LY çalışmasında Dabigatran veya Warfarin ile antitrombotik tedavinin eş zamanlı kullanımında, majör kanama riskinin arttığı gösterilmiştir. Kombine tedavi, seçilmiş hastalarda uygun olabilir. Bunlar, akut koroner sendrom veya koroner stenti olan kalp hastalarıdır. NOAC ajanlarından birinin veya Warfarin'in, aspirin veya diğer antitrombotik tedaviler (thienopyridine: klopidogrel) ile kombine kullanımı, SDBH' da kanama riskini artırdığı için kombine tedavi çok dikkatli yapılmalıdır.

Sonuç olarak; NOAC alan hastalarda en az yılda bir kez böbrek fonksiyonunun izlenmesi gerekmektedir. Böbrek fonksiyonunu veya NOAC' ların renal atılımını değiştirebilecek eş zamanlı ilaçlar tanımlanmalı ve değerlendirilmelidir. Böbrek bozukluğu olan hastaların tedavisi bireyselleştirilmeli, kanama riskine karşı oral antikoagülan tedavinin faydası çok iyi tartılmalı ve hesaplanmalıdır.

Kaynaklar

1. Dong Y, Dong Q. New Oral Anticoagulants: How Do We Use Them Wisely? *Curr Cardiol Rep.* 2015 Sep;17(9):626.
2. Turpie AGG, Purdham D, Ciaccia A. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Sep;11(9):243-256.
3. Fanikos J, Burnett AE, Mahan CE, Dobesh PP. Renal Function and Direct Oral Anticoagulant Treatment for Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2017 Oct;130(10):1137-1143.
4. Bilha SC, Burlacu A, Siroopol D, Voroneanu L, Covic A. Primary Prevention of Stroke in Chronic Kidney Disease Patients: A Scientific Update. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(1-2):33-41.
5. Dager WE, Lee JA. Filtering Out Use of DOACs in Hemodialysis. *Ann Pharmacother.* 2017 Jun;51(6):511-513.
6. Morrill AM, Ge D, Willett KC. Dosing of Target-Specific Oral Anticoagulants in Special Populations. *Ann Pharmacother.* 2015 Sep;49(9):1031-45.

7. Sciascia S, Radin M, Schreiber K, Fenoglio R, Baldovino S, Roccatello D. Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Intern Emerg Med*. 2017 Dec;12(8):1101-1108.
8. Knauf F, Chaknos CM, Berns JS, Perazella MA. Dabigatran and kidney disease: a bad combination. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;8(9):1591-7.
9. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest*. 2016 Jun;149(6):1516-24.
10. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, O'Meara E, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Petrie MC, Virani S, McMurray JJ. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. *Eur J Heart Fail*. 2016 Sep;18(9):1162-71.
11. 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.
12. Tseng AS, William Schleifer J, Shen WK, McBane R, Mankad S, Esser H, Vucicevic D, Shamoun FE. Real-world incidence of efficacy and safety outcomes in patients on direct oral anticoagulants with left ventricular systolic dysfunction at a tertiary referral center. *Clin Cardiol*. 2017 Dec;40(12):1328-1332.
13. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with non valvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor X inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTi coagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013; 127:224.
14. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129:1196.
15. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014; 311:919.
16. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:912.
17. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385-413. The European guideline firstly published the use of NOAC in atrial fibrillation patients.
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, ARISTOTLE Committees and Investigators, et al. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.

19. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, AVERROES Steering Committee and Investigators, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806–17.
20. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, et al. Venous thrombo embolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:746-755.
21. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:259-268.
22. 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;33:2821-2830.
23. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.
24. Pathak R, Pandit A, Karmacharya P, Aryal MR, Ghimire S, Poudel DR, Shamoun FE. Meta-analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment. *Am J Cardiol.* 2015;115:323-327.
25. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, Pasquali S, Bertoli S, Ondei P, Bonforte G, Pozzi C, Rebora P, Valsecchi MG, Santoro A. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30:491–498.
26. 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 meta-analysis. *Am Heart J.* 2017; 184:37–46.