

Nefropatia związana z przyjmowaniem warfaryny — nowa jednostka chorobowa?

Warfarin-related nephropathy — a new disease entity?

Andrzej Jaroszyński¹, Anna Jaroszyńska², Tomasz Zapolski², Wojciech Brzozowski², Andrzej Wysokiński², Wojciech Załuska³

¹Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Nefropatia związana z przyjmowaniem warfaryny (WRN) to opisana w ostatnim czasie jednostka chorobowa, w której nadmierna antykoagulacja warfaryną powoduje niemożliwe do wytłumaczenia innymi czynnikami ostre uszkodzenie nerek lub progresję przewlekłej choroby nerek (CKD). Patogeneza WRN pozostaje niejasna, jednak prawdopodobnie najważniejszym mechanizmem jest obstrukcja kanalików nerkowych wałeczkami erytrocytarnymi wskutek mikrokrwawień do kłębuszków nerkowych oraz toksyczny wpływ żelaza. Wystąpienie WRN wiąże się ze zwiększoną odległą śmiertelnością całkowitą, sercową, a także niekorzystnym rokowaniem dotyczącym funkcji nerek. Chociaż CKD stanowi najważniejszy czynnik predysponujący do WRN, to powikłanie to występuje również u osób z prawidłową funkcją nerek. Ustalenie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego związanego z ryzykiem wystąpienia WRN wymaga dalszych badań, jednak wydaje się, że wartości zbliżone do górnych terapeutycznych mogą zwiększać ryzyko jego wystąpienia.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 257–259

Słowa kluczowe: nefropatia, warfaryna, antykoagulacja, ocena ryzyka

ABSTRACT

Warfarin-related nephropathy (WRN) is a recently described disease entity caused by excessive anticoagulation with warfarin, cause unexplained by other factors acute kidney injury or progression of chronic kidney disease (CKD). WRN pathogenesis is unclear, but probably the most important mechanism is the obstruction of renal tubules by erythrocyte casts due to microhemorrhages to glomeruli, and toxic effects of iron. WRN is associated with increased all-cause mortality, cardiac mortality, and poor prognosis on renal function. Although chronic kidney disease is the most important predisposing factor for WRN, it also can occurs in subjects with normal renal function. Determination of international normalized ratio values-associated with the increased risk of WRN requires further study, but it seems that values close to the upper can increase the risk of its occurrence.

Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (5), 257–259

Słowa kluczowe: nephropathy, warfarin, anticoagulation, risk estimation

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej J. Jaroszyński
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny
ul. Staszica 11, 20–081 Lublin
tel. 81 532 34 43
e-mail: jaroszynskiaj@interia.pl

Antagoniści witaminy K hamują karboksylację reszt glutaminowych, syntetyzowanych w wątrobie osoczowych czynników układu krzepnięcia zespołu protrombiny (II, VII, IX oraz X), co powoduje, że czynniki te stają się nieaktywne w procesie hemostazy. Pochodne kumaryn

(warfaryna, acenokumarol oraz fenpropakumon) są szeroko stosowane w zapobieganiu i leczeniu chorób zakrzepowo-zatorowych. Najczęściej i najdłużej, bo od początku lat 50. ubiegłego wieku, stosowanym antagonistą witaminy K pozostaje warfaryna. Lek ten jest metabolizowany i usuwany z organizmu głównie przez izoenzymy cytochromu P450 obecne w wątrobie [1–3].

Przeciwnie zakres terapeutyczny warfaryny zawiera się w relatywnie małym przedziale. Czynniki genetyczne, wiele czynników środowiskowych, włączając dietę, oraz przyjmowane przez chorego leki mogą wpływać na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę warfaryny. Dlatego utrzymanie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) w zakresie terapeutycznym wielokrotnie bywa trudne, a leczenie warfaryną wiąże się z niebezpieczeństwem występowania powikłań, przede wszystkim o charakterze krwotocznym [1–3].

Jednymi z najczęstszych i bardzo dobrze udokumentowanych powikłań stosowania antagonistów witaminy K są krwinkomocz oraz krwiomocz, któremu zazwyczaj nie towarzyszą zaburzenia czynności nerek. Nie stwierdzono ścisłej korelacji między hematurią oraz INR nawet w przypadkach, gdy jego wartości przekraczają zakres terapeutyczny [4]. Coraz więcej danych zgromadzonych w ostatnim czasie wskazuje jednak, że stosowanie warfaryny może wywierać niekorzystny, najczęściej nieodwracalny, wpływ na nerki, któremu towarzyszy złe rokowanie odległe.

Terminu „nefropatia związana z przyjmowaniem warfaryny” (WRN, *warfarin-related nephropathy*) po raz pierwszy użył Brodsky w 2011 roku [1]. Jest to jednostka chorobowa będąca powikłaniem stosowania warfaryny. Polega na występowaniu subklinicznego ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*) w następstwie nadmiernej antykoagulacji po zastosowaniu wspomnianego leku. Jednocześnie nie obserwuje się cech krwawienia. Sumowanie epizodów AKI prowadzi do rozwoju przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) u pacjentów z dotychczas prawidłową funkcją tego narządu lub, częściej, do progresji CKD u osób, u których wcześniej stwierdzano upośledzoną funkcję nerek [1, 3, 5, 6].

Pierwszy raz związek między warfaryną a AKI zasugerowano w 2000 roku, opisując chorego z zespołem cienkiej błony podstawnej leczonego warfaryną, u którego w krótkim czasie po włączeniu do terapii antagonisty witaminy K obserwowano masywną hematurię, a następ-

nie nieodwracalne pogorszenie funkcji nerek, chociaż wartości INR zawierały się w granicach referencyjnych [7]. Następnie w 2009 roku Brodsky i wsp. [4] opisali serię 9 przypadków AKI u osób leczonych warfaryną, u których dostępne były wyniki biopsji nerki. W wyniku wykluczenia innych glomerulopatii badanie to umożliwiło potwierdzenie z dużym prawdopodobieństwem przy czynowo-skutkowej zależności między uszkodzeniem nerek a przyjmowaniem warfaryny oraz pozwoliło na przedstawienie sugestii dotyczących patogenezy nowej jednostki chorobowej. Jednak dopiero opublikowane w latach 2011–2013 wyniki trzech relatywnie dużych badań retrospektywnych [1–3] umożliwiły dokładniejsze określenie zarówno klinicznego znaczenia WRN, jak i czynników ryzyka tego powikłania.

Patogeneza WRN nie jest jasna i jej poznanie wymaga dalszych badań. Na podstawie badań na modelu zwierzęcym oraz wyników biopsji nerki u ludzi sugeruje się, że mikrokrwotoki do kłębuszków nerkowych oraz obstrukcja kanalików nerkowych przez wałeczki erytrocytarne stanowią zasadniczy mechanizm prowadzący do uszkodzenia nerek. Pod uwagę bierze się również apoptozę oraz toksyczny wpływ żelaza uwalnianego z wałeczków erytrocytarnych na komórki epitelialne kłębuszków nerkowych [2, 4, 6, 8].

Analiza ponad 15 tys. pacjentów leczonych warfaryną przeprowadzona przez Brodskiego i wsp. [1] dowiodła, że INR ponad 3,0, a zatem w niektórych wskazaniach zawierający się w granicach wartości referencyjnych, wiązał się z ryzykiem wystąpienia WRN. Jako definicję WRN przyjęto wzrost stężenia kreatyniny o co najmniej 0,3 mg/dl w ciągu tygodnia od wystąpienia INR przekraczającego 3,0, przy jednoczesnym braku objawów krwawienia. Rozwój WRN obserwowano u 16,5% chorych z prawidłową funkcją nerek i aż u 33% chorych z CKD (w całej grupie 20,5%). Brodsky i wsp. [1] wykazali, że WRN zwiększa śmiertelność jednoroczną aż o 65%, a czynnikami ryzyka jego wystąpienia są: wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz choroby serca.

Podobne wyniki dotyczące występowania WRN przedstawili An i wsp. [2], którzy rozwój WRN obserwowali u 19,3% chorych, u których INR przekracza 3,0. Autorzy wykazali również, że WRN zwiększa śmiertelność, a efekt ten utrzymuje się przez co najmniej 5 lat od wystąpienia powikłania. W omawianej pracy czynnikami ryzyka WRN były: niewydolność serca, niskie stężenie albuminy, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej towarzyszący INR ponad 3,0.

Analizując wyniki pochodzące z *the Rotterdam Study* [3] udowodniono z kolei, że sumaryczna liczba epizodów nadmiernej antykoagulacji (INR > 6,0) stanowi silny i niezależny czynnik obniżenia szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) u osób przyjmujących warfarynę, nawet po skorygowaniu wyników wobec takich czynników, jak wiek, płeć, wyjściowa funkcja nerek, niewydolność serca oraz przyczyna leczenia antykoagulacyjnego. W przypadku niższych wartości INR nie zaobserwowano negatywnego wpływu na funkcję nerek [3].

Podsumowując, wydaje się, że WRN stanowi częste i dotychczas niedoceniane powikłanie leczenia warfaryną, które wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością całkowitą, sercową, a także niekorzystnym rokowaniem dotyczącym funkcji nerek. Chociaż CKD stanowi najważniejszy czynnik predysponujący do WRN, to powikłanie to występuje również u osób z prawidłową funkcją nerek. Ustalenie wartości INR związanego z ryzykiem wystąpienia WRN wymaga dalszych badań, jednak wydaje się, że wartości zbliżone do górnych terapeutycznych prawdopodobnie

mogą nasilać ryzyko jego wystąpienia. Patogeneza WRN wymaga dalszych badań. Nie wiadomo, czy stosowanie innych preparatów przeciwkrzepliwych, które nie są antagonistami witaminy K, może prowadzić do rozwoju WRN.

PIŚMIENNICTWO

1. Brodsky S., Nadasdy T., Rovin B. i wsp. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011; 80: 181–189.
2. An J., Ahn S., Yoon C. i wsp. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013; 8: e57661.
3. Blijderveen J., Verhamme K., Zietse R. i wsp. Overanticoagulation is associated with renal function decline. *J. Nephrol.* 2013; 26: 691–698.
4. Brodsky S., Satoskar A., Chen J. i wsp. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 1121–1126.
5. Rizk D., Warnock D. Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug. *Kidney Int.* 2011; 80: 131–133.
6. Logan L., Sheerin N. Anticoagulation and kidney injury: rare observation or common problem? *J. Nephrol.* 2013; 26: 603–605.
7. Abt A., Carroll L., Mohler J. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: 533–536.
8. Ware K., Brodsky P., Satoska A. i wsp. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 1856–1862.