



Nefropatija povezana s dabigatranom: prikaz bolesnika i pregled literature

Dabigatran-related nephropathy: a case report and literature review

Adriana Adamović^{1*}, Nikola Zagorec^{2,3*} , Matija Horaček⁴, Petar Šenjig^{1,4,5}, Danica Galešić Ljubanović^{1,3,4}, Krešimir Galešić^{1,2}, Ivica Horvatić^{1,2,3}

¹ Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

² Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

³ Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁴ Odjel za nefropatologiju i elektronsku mikroskopiju, Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

* ovi su autori jednako pridonijeli izradi rada

Deskriptori

AKUTNO BUBREŽNO OŠTEĆENJE – kemijski izazvano, liječenje, patologija;
DABIGATRAN – neželjene pojave, terapijska uporaba;
ANTIKOAGULANSI – neželjene pojave;
FIBRILACIJA ATRIJA – farmakoterapija;
BUBREG – djelovanje lijeka, patologija;
BUBREŽNI TUBULI – patologija; BIOPSIJA

Descriptors

ACUTE KIDNEY INJURY – chemically induced, pathology, therapy;
DABIGATRAN – adverse effects, therapeutic use;
ANTICOAGULANTS – adverse effects;
ATRIAL FIBRILLATION – drug therapy;
KIDNEY – drug effects, pathology;
KIDNEY TUBULES – pathology; BIOPSY

SAŽETAK. Oralni antikoagulansi mogu dovesti do akutnog bubrežnog oštećenja (ABO), tzv. nefropatije povezane s primjenom antikoagulansa (ARN, engl. *anticoagulant-related nephropathy*), obilježene glomerularnim krvarenjem i opstrukcijom tubula eritrocitnim cilindrima. Varfarin se najčešće povezuje s ARN-om, no recentna istraživanja pokazala su da i novi antikoagulansi čiji je mehanizam djelovanja neovisan o vitaminu K, poput dabigatrana (DG), mogu uzrokovati ARN koja je u slučaju DG-a nazvana dabigatranskom nefropatijom. Većina slučajeva dabigatranske nefropatije opisana je kod pacijenata s parenhimskom bubrežnom bolešću, najčešće IgA nefropatijom. U ovom radu prikazujemo slučaj dabigatranske nefropatije dokazane bubrežnom biopsijom u pacijentice stare 75 godina bez preegzistentne bubrežne bolesti koja je DG uzimala zbog trajne fibrilacije atrijske. Prezentirala se makrohaturijom i teškim ABO-om uz prisutne kliničke i radiološke znakove srčanog popuštanja i infekcije kože potkoljenice. Histološka analiza nakon bubrežne biopsije pokazala je umjereno do teško akutno tubularno oštećenje s intratubularnim eritrocitnim cilindrima i arealima intersticijskog krvarenja. Bubrežna se funkcija poboljšala nakon isključenja DG-a i kratkotrajne terapije glukokortikoidima. Ovaj prikaz pokazuje da i DG, poput varfarina, može povećati rizik od bubrežnog tubularnog krvarenja neovisno o prisutnosti parenhimske bubrežne bolesti.

SUMMARY. Oral anticoagulants can cause acute kidney injury (AKI) called anticoagulant-related nephropathy (ARN) characterized by glomerular hemorrhage and tubular obstruction by red blood cell (RBC) casts. ARN is most commonly related to warfarin. Recent research showed that non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs), such as dabigatran (DG), can also be related to a similar type of AKI consistent with ARN called DG-related nephropathy. The vast majority of previously reported cases of DG-related nephropathy included patients with another parenchymal renal disease, most commonly IgA nephropathy (IgAN). Here, we describe a case of kidney biopsy-confirmed DG-related nephropathy in a seventy-five-year-old female patient without evidence of preexisting renal disease. She has been taking dabigatran due to permanent atrial fibrillation of several years duration. She presented with gross hematuria, severe AKI, clinical and radiological signs of heart failure and skin infection of the lower limb. Renal biopsy revealed normal glomeruli with signs of moderate to severe acute tubular injury with large intratubular RBC casts and zones of interstitial hemorrhage. Renal function improved significantly after DG withdrawal. This case demonstrates that DG, like warfarin, may increase the risk of renal tubular bleeding in patients, irrespective of the absence of other parenchymal kidney disease.

Dabigatran (DG), direktni oralni inhibitor trombina, nakon varfarina jedan je od najčešće korištenih antikoagulansa.¹ DG se unosi u organizam oralnim putem kao predlijek DG-eteksilat iz kojeg se brzo oslobađa DG koji kompetitivno inhibira aktivirani faktor koagulacije II, tj. slobodni ili na fibrin vezani trombin, čime onemogućava nastavak koagulacijske kaskade na razini pretvorbe fibrinogena u fibrin, tj. formiranje ugruška. Učinak je DG-a reverzibilan i ovisan o njegovoj vršnoj koncentraciji u plazmi, a s obzirom na poluvrijeme života od 12 – 17 sati u odraslih, najčešće se dozira dva puta dnevno. Slično kao u slučaju drugih direktnih oralnih antikoagulansa (DOAC) poput riva-

roksabana i apiksabana, njegova se doza mora prilagoditi ekskrecijskoj bubrežnoj funkciji. Naime, oko 85% DG-a izlučuje se u nepromijenjenom obliku iz ljudskog organizma bubrežima, od čega četvrtina aktivnim bubrežnim transportom, te kod značajnog smanjenja ekskrecijske funkcije bubrega može doći do akumulacije DG-a u organizmu, tj. porasta njegove

Adresa za dopisivanje:

Nikola Zagorec, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6816-5587>
Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinička bolnica Dubrava,
Avenija Gojka Suška 6, 10000 Zagreb; e-pošta: nikola.zagaj@gmail.com
Prilježeno 2. srpnja 2024., prihvaćeno 15. studenoga 2024.

koncentracije u krvi.² Doziranje DG-a mora se prilagoditi kod bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min, dok se njegova primjena ne preporučuje kod klirensa < 30 ml/min. Kod primjene DG-a nije nužno rutinsko praćenje njegove koncentracije niti koagulacijskih parametara, iako u slučaju porasta njegove koncentracije u plazmi dolazi do razvoja antikoagulantnog stanja s hemoragijskom dijatezom. To se očituje i u promjeni koagulacijskih parametara, prvenstveno u produženju aktiviranoga parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV), internacionalnog normaliziranog omjera (INR, engl. *international normalized ratio*) i trombinskog vremena.²

Tijekom primjene varfarina, ali i DOAC-a, kao komplikacija liječenja rijetko se može javiti akutno bubrežno oštećenje (ABO) s glomerularnim krvarenjem i opstrukcijom tubula eritrocitima u odsutnosti drugih uzroka ABO-a. Taj tip ABO-a naziva se nefropatija povezana s primjenom antikoagulansa (ARN, engl. *anti-coagulant-related nephropathy*). Često je neprepoznata, a dovodi do povećanoga bubrežnog morbiditeta i mortaliteta općenito.³ ARN je prvi put opisana tijekom uporabe varfarina te je nazvana varfarinskom nefropatijom. Na tu dijagnozu treba posumnjati kada se tijekom liječenja varfarinom, a tjedan dana unutar nalaza INR >3, javi neobjašnjivo ABO s porastom serumskog kreatinina (sCr) za >26 mmol/L od bazalne vrijednosti u odsutnosti drugih uzorka ABO-a ili krvarenja.^{4,5} Primjena DG-a može rijetko dovesti do ARN-a koji se u tom slučaju naziva dabigatranskom nefropatijom čiji broj opisa slučajeva u literaturi raste kako raste i svijest o postojanju takve komplikacije. Patogeneza ARN-a je složena i multifaktorijska: značajna filtracija eritrocita kroz izmijenjenu glomerularnu barijeru izazvana prekomjernom antikoagulacijom rezultira tubularnom opstrukcijom i nekrozom, upalom, vazokonstriktorsko-ishemijskim oštećenjem, proapoptozom i oksidativnim stresom. Također, mehanizmi kao citotoksičnost molekula koje sadrže hem i slobodno željezo te aktivacija proinflamatornih i profibrotičnih citokina igraju važnu ulogu u patogenezi.⁶ Na molekularnoj razini, smatra se da inhibicija trombina i proteazom aktiviranog receptora-1, koja dovodi do osjetljivosti endotela na oštećenje ili abnormalnu signalizaciju proteina C u endotelu, doprinosi razvoju ARN-a.^{6,7} Dijagnoza dabigatranske nefropatije rjeđe se potvrđuje histološki, vjerojatno zbog otežanog izvođenja biopsije bubrega u uvjetima antikoagulantnog stanja, a histološki se ne razlikuje od ARN-a uzrokovanog drugim antikoagulansima. U opisanim slučajevima, dabigatranska nefropatija javila se u onih s preegzistentnom parenhimskom bubrežnom bolešću, ponajprije IgA-nefropatijom (IgAN), što upućuje na to da glomerularna bolest može doprinijeti razvoju superponirane ARN.^{8–12} U ovom radu prikazujemo bolesnicu s dabigatranskom nefropatijom s prethodno urednom eks-

krecijskom funkcijom bubrega i u odsutnosti preegzistentne parenhimske bolesti bubrega.

Prikaz pacijentice

Anamneza sadašnje bolesti i dosadašnjih stanja: Žena u dobi od 75 godina javlja se tijekom srpnja 2021. u hitnu službu zbog slabosti, gubitka apetita, makrohaturije, febriliteta te crvenila i bola desne potkoljenice. Nekoliko dana prije pregleda u nekoliko je navrata iskašljala sadržaj s primjesama svježe krvi, a u posljednjih mjeseci izgubila je na tjelesnoj masi 5 kg. U dosadašnjoj anamnezi ističe se: obostrana totalna artroplastika koljena 2014. godine, komplicirani erizipel noge 2014. godine, trajna fibrilacija atrija i višegodišnja arterijska hipertenzija. Ranije nije imala epizoda nekontroliranog krvarenja niti neželjenih reakcija na lijekove ili cjepiva. Prema zadnjim dostupnim laboratorijskim nalazima učinjenim dva mjeseca ranije, serumski kreatinin bio je urednih vrijednosti kao i nalaz analize urina. U kroničnoj terapiji imala je: DG (2 x 150 mg), alprazolam (1 x 0,25 mg), bisoprolol (1 x 2,5 mg), paroksetin (1 x 20 mg) te kombinaciju ramiprila i amlopidina (1 x 10/10 mg).

Klinička slika i fizikalni pregled: Arterijski tlak bio je 135/70 mmHg, puls 85/min, tjelesna temperatura 37,5°C i respiratorna frekvencija 16/min. Tjelesna masa bila je 66 kg, a visina 168 cm, što je odgovaralo indeksu tjelesne mase 23,4 kg/m². Tijekom fizikalnog pregleda koža je bila bljeđa s hematoma lijeve lumbalne regije okruglog oblika polumjera 7 cm i nekoliko manjih hematoma ruku na mjestima venepunkcije. Auskultacijski je nad bazama pluća bio stišan šum disanja uz fine krepitacije obostrano. Imala je obostrane pretibijalne tjestaste edeme s crvenilom kože desne potkoljenice koja je bila topla na dodir.

Dijagnostička obrada: Laboratorijskom dijagnostičkom obradom nađena je srednje teška normocitna anemija, značajno produženo aPTV, visoke vrijednosti serumskog kreatinina, makrohaturija i značajno povišen C-reaktivni protein. Svi relevantni nalazi sumirani su u tablici 1. Ističe se značajno povišena koncentracija DG-a u plazmi od 405 mg/L (prema studiji RE-LY, rizik od krvarenja se udvostručuje kod koncentracija >210 mg/L).¹³ Teleradiogram torakalnih organa pokazao je pleuralne izljeve uz povećanu srčanu sjenu, što je uz značajno povišene vrijednosti N-terminalnog moždanoga natriuretskog peptida (NT-proBNP, engl. *N-terminal brain natriuretic peptide*) upućivalo na kongestivno srčano zatajenje. Ultrazvuk trbuha pokazao je uvećane bubrege (uzdužni promjer desnog bubrega 14,4 cm, a lijevog 13,4 cm) s hiperehogenijim i širim parenhimom, bez znakova hidronefroze ili fokalnih bubrežnih lezija.

Liječenje i tijek bolesti: Nakon obrade u hitnoj službi, bolesnica je hospitalizirana zbog ABO-a, znakova

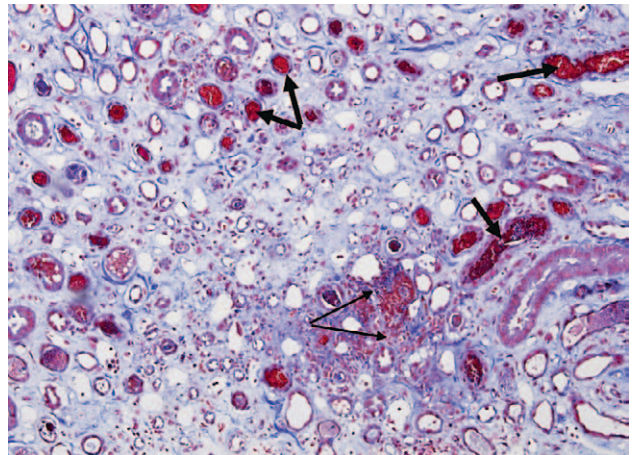
TABLICA 1. RELEVANTNI LABORATORIJSKI NALAZI U VRIJEME KLINIČKE PREZENTACIJE I HOSPITALNOG LIJEČENJA U PACIJENTICE SA SUMNJOM NA DABIGATRANSKU NEFROPATIJU

TABLE 1. RELEVANT LABORATORY DATA OF THE PATIENT WITH POSSIBLE DABIGATRAN-RELATED NEPHROPATHY AT THE MOMENT OF CLINICAL PRESENTATION AND DURING HOSPITALIZATION

Parametar / Parameter	Dan 0 Day 0	Dan 7 Day 7	Dan 16 Day 16
Hemoglobin (g/L)	91	96	100
Trombociti (x109/L) / Platelets (x109/L)	270	298	246
Leukociti (x109/L) / Leukocytes (x109/L)	12.3	9.7	12.2
sCr (μmol/L, ref. 49–90)	377	675	315
Urea (mmol/L, ref. 2,8–8,3)	35,1	30,3	35,7
CRP (mg/L, ref. <5)	197	45,8	10,5
Analiza urina / Urinalysis	Makrohematurija, P 2+ / Gross hematuria, P 2+	Makrohematurija, P 2+ / Gross hematuria, P 2+	>100 eritrocita/velikom povećanju, proteinurija 1,05 g/24 h / >100 RBC/HPF; proteinuria 1,05 g/24 h
NT-proBNP (pg/ml, ref. <450)	20783	>35000	n/a
APTV (s, ref. 22 – 33) / APTT (s, ref. 22 – 33)	55,5	45	29
PV / PT (% , ref. 70 – 130)	90	92	90

sCr – serumski kreatinin / serum creatinine; CRP – C-reaktivni protein / C-reactive protein; P – proteini / proteins; NT-proBNP – N-terminalni moždani natriuretski protein / N-terminal pro brain natriuretic peptide; APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme / APTT, activated partial thromboplastin time; RBC – red blood cell; HPF – high-powered field

kongestivnoga srčanog popuštanja, infekcije desne potkoljenice i hemoragijske dijateze. Liječena je parenteralnim furosemidom i ceftriaksonom zbog erizipela noge. S obzirom na daljnji porast vrijednosti kreatinina (vršna vrijednost 715 μmol/L) s razvojem metaboličke acidoze, pacijentica je ubrzo premještena u tercijarnu zdravstvenu ustanovu zbog osnovane sumnje na brzoprogresivni glomerulonefritis te je započeto empirijsko liječenje metilprednizolonom (MP) u dozi od 1 mg/kg. Nakon korekcije koagulacijskog statusa primjenom svježe smrznute plazme, učinjena je biopsija bubrega pod kontrolom ultrazvuka. Na svjetlosnoj mikroskopiji nađeni su uredni glomeruli te znaci umjerenog do teškog akutnoga tubularnog oštećenja s eritrocitnim cilindrima u lumenima tubula i zonama intersticijskog krvarenja (slika 1). Na imunofluorescenciji nađen je globalni granularni pozitivitet (1+) za C3 i slabi za IgA u glomerulima. Prisutna je blaga nefroangioskleroza, a bojenje po Hallu i berlinskim modrilom bilo je negativno. Na elektronskoj mikroskopiji nije bilo imunih depozita, a glomerularna bazalna membrana (GBM) imala je urednu debljinu (203 – 322 nm, prosjek 259, standardna devijacija 37). U podocitima je nađena vakuolizacija citoplazme s gubitkom nožica podocita u 75% površine GBM-a. Kompletna imunologija i serologija na viruse hepatitisa i hantaanviruse bila je negativna, a razina C3 i C4 uredna. S obzirom na anamnezu uzimanja DG-a i nje-



SLIKA 1. SVJETLOSNIKROSKOPSKA ANALIZA BUBREŽNE BIOPSIJE. INTERSTICIJSKO KRVARENJE (TANJE STRELICE) I ERITROCITNI CILINDRI (DEBLJE STRELICE) U BUBREŽNOJ MEDULI (MASSON TRIKROMNO BOJENJE, ORIGINALNO POVEĆANJE X200)
FIGURE 1. KIDNEY BIOPSY ON LIGHT MICROSCOPY. THERE IS INTERSTITIAL HEMORRHAGE (THIN ARROWS) AND RED BLOOD CELL CASTS (THICK ARROWS) IN RENAL MEDULLA (MASSON'S TRICHROME STAINING, ORIGINAL MAGNIFICATION X200)

govu značajno povišenu koncentraciju u plazmi, histološke elemente ARN-a i odsutnost drugih jasnih uzroka ABO-a, dijagnoza se mogla uklopiti u dabigatransku nefropatiju. U daljnjem boravku nije bilo jasne indikacije za započinjanjem nadomještanja bubrežne

funkcije dijalizom, a bolesnica je liječena ceftriaksonom i suportivnim mjerama (infuzijom kristaloida, korekcijom elektrolita i furosemidom). S obzirom na odsutnost elemenata brzoprogresivnog glomerulonefritisa i nesigurnu ulogu glukokortikoida u liječenju ARN-a, doza MP-a je postupno smanjivana. Vrijednosti hemoglobina bile su stabilne, a bubrežna funkcija se postupno počela oporavljati.

Ishod liječenja: Bolesnica je otpuštena iz bolnice nakon 18 dana s preporukama za uzimanje sljedeće terapije: MP (16 mg uz smanjenje i izostavljanje kroz četiri tjedna), perindopril/amlodipin 5/10 mg 1x1, pantoprazol 40 mg 1x1 te furosemid 40 mg 1x1 uz supstituciju kalija. S obzirom na značajan rizik od krvarenja te u dogovoru s bolesnicom koja je upoznata s rizicima prekida antikoagulantnog liječenja, isto nije nastavljeno. U daljnjem praćenju do veljače 2022. godine (sedam mjeseci od inicijalne kliničke prezentacije) došlo je do značajnog oporavka bubrežne funkcije (sCr 97 $\mu\text{mol/L}$) uz potpunu rezoluciju proteinurije i eritrociturije.

Rasprava

U ovom prikazu bolesnica stara 75 godina s ranije urednom bubrežnom funkcijom i nalazom urina prezentirala se makrohaturijom, srčanim popuštanjem i teškim ABO-om, dok je prethodnih nekoliko godina bila na terapiji DG-om zbog trajne fibrilacije atrija. Biopsijom bubrega i histološkom analizom potvrđeno je akutno tubularno oštećenje i tubularna opstrukcija eritrocitnim cilindrima s okolnim medularnim intersticijskim krvarenjem. U dosadašnjim izvještajima i opisima bolesnika sa sumnjom na dabigatransku nefropatiju bila je prisutna preegzistentna bubrežna parenhimska bolest koja je označena kao glavni predisponirajući čimbenik za razvoj ovog oblika ARN-a. To se temelji na dosadašnjim opisima slučajeva od kojih je većina imala dijagnozu IgAN.^{8–12} Ikeda i suradnici opisali su pacijenticu s makrohaturijom i ABO-om koji su se javili pet godina od početka uzimanja DG-a. Nakon kliničke obrade dijagnosticirana je IgAN, a bubrežna funkcija se oporavila nakon što je izostavljen DG.⁸ Kalaitzidis i suradnici opisali su pacijenta s ABO-om nakon godine dana uzimanja DG-a, a Escoli i suradnici pacijenta s podležecom IgAN koji je razvio nefropatiju dva tjedna nakon početka uzimanja DG-a.^{9,10} U svim je opisanim slučajevima biopsija bubrega pokazala velike intratubularne eritrocitne cilindre i intersticijsko krvarenje, slično kao kod naše pacijentice. U slovenskoj kohorti od trinaest bolesnika s ARN-om, njih troje imalo je dabigatransku nefropatiju uz preegzistentnu IgAN na biopsiji bubrega.¹² Za razliku od dosadašnjih opisa dabigatranske nefropatije, naša pacijentica nije imala elemente druge parenhimske bolesti bubrega. Treba naglasiti da se u većini

slučajeva ARN dijagnosticira temeljem kliničke prezentacije (znaci hemoragijske dijateze) i laboratorijskih nalaza (ABO, poremećaj koagulacijskih parametara, povišena koncentracija antikoagulansa u plazmi ako se može mjeriti) bez histološke analize biopata bubrega. Izvođenje biopsije bubrega je otežano zbog prisutne hemoragijske dijateze i povećanog rizika od komplikacija biopsije. Međutim, histološka analiza je vrijedna za potvrdu dijagnoze ARN-a kao i za dijagnozu drugih parenhimskih bolesti bubrega koje su mogle predisponirati razvoju ARN-a, što izravno utječe na liječenje i prognozu bolesnika.

Glomerularno krvarenje i eritrociti igraju važnu ulogu u patogenezi tubularnog i podocitnog oštećenja u ARN.^{6,13} Na biopsiji bubrega jasno su vidljivi raspadnuti eritrociti u lumenu tubula koji tvore cilindre i izazivaju opstrukciju tubula s posljedičnim akutnim tubularnim oštećenjem kojem vjerojatno doprinose proupalni i oksidativni mehanizmi koji se pritom pokreću.¹³ S obzirom na to da je izvor krvarenja najvjerojatnije u glomerulima zbog njihove pojačane propusnosti za eritrocite u uvjetima hipersaturacije DG-om, ni podociti vjerojatno nisu pošteđeni gore opisanih toksičnih učinaka. Time bi se mogli objasniti znaci podocitnog oštećenja – vakuolizacije citoplazme i gubitka nožica podocita – praćenog proteinurijom bez potpunoga nefrotskog sindroma u naše pacijentice (važno zbog diferencijalne dijagnoze prema podocitopatijama poput bolesti minimalnih promjena). Osim utjecaja preegzistentne bubrežne bolesti i složenih učinaka koje na tubularni sustav bubrega imaju oslobođeni eritrociti i hemoglobin, i druga stanja vjerojatno doprinose razvoju dabigatranske nefropatije. Kao glavni rizični čimbenici za pojavu ARN-a ističu se kronična bubrežna bolest, starija dob, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dijabetička nefropatija, srčano popuštanje i koronarna bolest.^{14,15} Lijekovi koji mogu povećati rizik od ARN-a su aspirin, blokatori kalcijjskih kanala, ACE inhibitori i antibiotici.¹⁴ Važno je istaknuti da trajanje primjene DG-a nije povezano s razvojem dabigatranske nefropatije te se ona može javiti u periodu od nekoliko dana pa do nekoliko godina od početka liječenja DG-om. Konkomitantne infekcije također mogu doprinijeti razvoju ARN-a.³ U radu Sharfuddina i suradnika pacijent se prezentirao znacima volumnog opterećenja zbog srčanog popuštanja i ABO-om dvije godine nakon početka liječenja DG-om. Na biopsiji bubrega nađeni su elementi postinfektivnog glomerulonefritisa, a zahtijevao je liječenje dijalizom bez kasnijeg oporavka bubrežne funkcije.¹¹ Naša se pacijentica prezentirala akutnom infekcijom i srčanim popuštanjem, a na biopsiji nije bilo elemenata glomerulonefritisa u sklopu infekcija. Akutna infekcija i kongestivno srčano popuštanje dovode do prerrenalnoga bubrežnog oštećenja, što je vjerojatno doprinijelo raz-

voju nefropatije u našem slučaju, a mogući je doprinos i kronične primjene ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala. Međutim, jasnu uzročno-posljedičnu vezu srčane i bubrežne bolesti nije moguće ustanoviti jer je patofiziološki akutno srčano popuštanje moglo dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, no i ABO zbog dabigatranske nefropatije može dovesti do pogoršanja srčane funkcije (akutni kardiorrenalni i renokardijalni sindrom). U našem slučaju, kod razmatranja odnosa bubrežne bolesti i nakupljanja DG-a, treba uvažiti i dob prikazane pacijentice i moguće fiziološko smanjenje ekskrecijske funkcije bubrega koje se razvija starenjem. Pritom vrijednosti serumskog kreatinina mogu biti potpuno uredne, no starenjem se smanjuje „bubrežna rezerva“, što bi moglo doprinijeti sistemskoj akumulaciji DG-a. Kao mogući čimbenici rizika spominju se i ženski spol te niži indeks tjelesne mase.²

Ne postoje jasne preporuke za liječenje ARN-a niti dabigatranske nefropatije, no kao terapijske opcije predlažu se: prekid primjene antikoagulansa, primjena antidota DG-a, idarucizumaba, glukokortikoida ili N-acetilcisteina.¹⁶ Kod naše pacijentice bubrežna se funkcija oporavila nakon prekida liječenja DG-om i korekcije koagulacijskog statusa, liječenja srčanog popuštanja i akutne infekcije, kratkotrajne primjene MP-a i drugih simptomatskih mjera liječenja. Dvije novije studije prikazuju uspješnu terapiju primjenom idarucizumaba, antidota DG-a.^{17,18} Primjena idarucizumaba kod pacijenata s ABO-om uzrokovanim DG-om može dovesti do bržeg oporavka bubrežne funkcije i smanjenja potrebe za liječenjem dijalizom.¹⁸ No, treba napomenuti da reverzija antikoagulacije nosi rizik od tromboze, obično zbog osnovnoga protrombotskog stanja, te bi taj rizik trebalo odmjeriti u odnosu na moguće koristi od takve odluke. Liječenje hemodijalizom u slučaju dabigatranske nefropatije ima dvojaku ulogu: nadomještanja bubrežne funkcije u slučaju postojanja indikacije i odstranjenja DG-a iz krvi čime se značajno doprinosi otklanjanju antikoagulantnog stanja. Naime, DG se kao lipofilna molekula male molekularne mase (471 kD) koja je u manjoj mjeri vezana za proteine plazme (oko 35 %) dobro odstranjuje hemodijalizom.¹⁹ U liječenju AN-a općenito, pa i dabigatranske nefropatije, u nekim se prikazima slučajeva ili serijama slučajeva sporadično opisuje moguća korist od primjene glukokortikoida. Nije jasno dovodi li njihova primjena zaista do oporavka bubrežne funkcije ili je to posljedica drugih poduzetih oblika liječenja, prvenstveno otklanjanja antikoagulantnog stanja. Međutim, s obzirom na to da sama patogeneza bolesti nije jasna, njihov povoljan učinak ne može se isključiti. Štoviše, opisan je i slučaj dabigatranske nefropatije s elementima akutnog tubulointersticijskog nefritisa koji se pripisuje primjeni samog DG-a gdje je primjena glukokortikoida sigurno imala smisla.²⁰ S ob-

zirom na ulogu same hematurije u patogenezi razvoja i progresije bubrežnog oštećenja te u mogućem proinflammatornom učinku raspada eritrocita u tubularnom sustavu bubrega, moguće je da primjena glukokortikoida djeluje povoljno i na taj aspekt u patofiziologiji ARN-a.^{6,13} U slučaju naše pacijentice, u konačnici je došlo do gotovo potpunog oporavka bubrežne funkcije, no ne možemo biti sigurni o ulozi primjene kortikosteroida te su daljnja istraživanja nužna da bi se razjasnila njihova uloga u liječenju, odnosno potencijalne koristi i rizici njihove primjene.

Glede dabigatranske nefropatije postoje još mnoge nepoznanice, a zaključke treba izvoditi oprezno budući da se sva gore opisana opažanja temelje na analizi prikaza pojedinačnih ili serija slučajeva. Potrebna su prospektivna opservacijska ispitivanja koja bi pokazala incidenciju i faktore rizika za pojavu dabigatranske nefropatije. Osim jasne preporuke za prilagodnu dozu DG-a bubrežnoj funkciji i eventualne prilagodbe doze kod bolesnika starijih od 75 godina i s manjom tjelesnom masom, ne postoje jasne preporuke za praćenje bolesnika koji uzimaju DG u cilju ranije i pravovremene detekcije mogućih komplikacija uključujući i razvoj nefropatije. Temeljem studija koje su ispitivale učinak i sigurnost primjene DG-a zaključeno je da nije nužna rutinska kontrola koagulacijskih parametara ni koncentracije lijeka u plazmi, a režim doziranja je uglavnom fiksiran.^{2,21} Međutim, nije jasno treba li prilagoditi ili obustaviti primjenu DG-a u nekim akutnim stanjima poput sistemskih infekcija ili akutnoga srčanog popuštanja, a pritom uzimajući obzir rizik od prestanka antikoagulantnog učinka lijeka. Teoretski, u takvim bi situacijama možda imalo smisla pratiti koncentraciju lijeka u plazmi ili kontrolirati koagulacijske parametre poput aPTV-a i trombinskog vremena. Uz već istaknute nepoznanice o samoj patofiziologiji ARN-a i nepostojanju jasnih preporuka za liječenje ARN-a općenito i u slučaju dabigatranske nefropatije, u budućnosti su nužna istraživanja koja će rasvijetliti navedene nejasnoće.

Zaključak

S obzirom na prikazani klinički slučaj i osvrt na postojeću i dostupnu literaturu, primjena DG-a može dovesti do razvoja nefropatije obilježene akutnim bubrežnim oštećenjem i u bolesnika bez jasne preegzistentne bubrežne bolesti. Klinički i histološki dabigatranska nefropatija prezentira se slično onoj potaknutoj varfarinom te čini spektar tzv. nefropatije povezane s primjenom antikoagulansa. Nije potpuno jasno koji su bolesnici pod povećanim rizikom za razvoj dabigatranske nefropatije, a postoje i nepoznanice glede patofiziologije, liječenja i praćenja tih bolesnika. Istraživanja u budućnosti trebala bi razjasniti te nejasnoće.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: AA, NZ

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: AA, NZ, MH, PŠ, DGLJ, KG, IH

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: AA, NZ

KRITIČKA REVIZIJA: AA, NZ, MH, PŠ, DGLJ, KG, IH

LITERATURA

- Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med.* 2015;128(12):1300-5.e2.
- Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(12):911-23.
- Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost.* 2016;14(3):461-7.
- Rizk DV, Warnock DG. Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug. *Kidney Int.* 2011;80(2):131-3.
- Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G *i sur.* Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2228-34.
- Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano ÁM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM *i sur.* Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(4):523-33.
- Zeni L, Manenti C, Fisogni S, Terlizzi V, Verzeletti F, Gaggiotti M *i sur.* Acute Kidney Injury due to Anticoagulant-Related Nephropathy: A Suggestion for Therapy. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:1-5.
- Ikeda M, Tanaka M, Shimoda S, Saita H, Nishikawa S, Shimada H *i sur.* Dabigatran-induced anticoagulant-related nephropathy with undiagnosed IgA nephropathy in a patient with normal baseline renal function. *Clin Exp Nephrol Case Rep.* 2019;8(4):292-6.
- Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, Balafa O, Xiromeriti S, Rapsomanikis PK *i sur.* Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(8):1401-7.
- Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case Rep Nephrol.* 2015;2015:1-4.
- Sharfuddin N, Nourbakhsh M, Box A, Benediktsson H, Muruve DA. Anticoagulant Related Nephropathy Induced by Dabigatran. *Case Rep Nephrol.* 2018;2018:1-7.
- Belčić Mikić T, Kojc N, Frelj M, Aleš-Rigler A, Večerić-Haler Ž. Management of Anticoagulant-Related Nephropathy: A Single Center Experience. *J Clin Med.* 2021;10(4):796.
- Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW *i sur.* 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.
- Moreno JA, Sevillano Á, Gutiérrez E, Guerrero-Hue M, Vázquez-Carballo C, Yuste C *i sur.* Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2205.
- Moeckel GW, Luciano RL, Brewster UC. Warfarin-related nephropathy in a patient with mild IgA nephropathy on dabigatran and aspirin. *Clin Kidney J.* 2013;6(5):507-9.
- Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM *i sur.* Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int.* 2011;80(2):181-9.
- Zakrocka I, Zaluska W. Anticoagulant-related nephropathy: Focus on novel agents. A review. *Adv Clin Exp Med.* 2022; 31(2):165-73.
- Alsamarrai A, Eaddy N, Curry E. Idarucizumab for the treatment of dabigatran-related nephropathy. *Clin Kidney J.* 2021; 14(2):710-1.
- Awesat J, Sagy I, Haviv YS, Rabinovich A, Jotkowitz A, Shleyfer E *i sur.* Dabigatran-induced nephropathy and its successful treatment with Idarucizumab – case report and literature review. *Thromb Res.* 2018;169:120-2.
- Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of Dabigatran by Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(3):487-9.
- McBride L, Wang J, Ho P, Langsford D. Dabigatran Toxicity in Acute Kidney Injury: Hemodialysis and Idarucizumab Required. *Kidney Int Rep.* 2019;4(3):500-4.