



Přehledový článek | Review article

Antikoagulační léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

(Anticoagulation therapy in patients with chronic kidney disease)

Terézia Švarcová^{a,b}, Jiří Veselý^c

^a I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové

^b Kardiologická a interní ambulance Edumed s.r.o., Náchod

^c Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 24. 5. 2019

Přijat: 10. 6. 2019

Dostupný online: 22. 11. 2019

Klíčová slova:

Clearance kreatininu

Fibrilace síní

Glomerulární filtrace

Chronické onemocnění ledvin

Nová perorální antikoagulantia

SOUHRN

Antikoagulační léčba je již po několik desetiletí jedním ze základních pilířů komplexní péče o pacienty s fibrilací síní. Významná část nemocných s fibrilací síní trpí zároveň chronickým onemocněním ledvin, které významně zvyšuje riziko ischemických cévních mozkových příhod (CMP) a systémové embolizace. Přestože antikoagulační léčba je v prevenci těchto komplikací obecně považována za účinnou a bezpečnou, je zejména v případě výrazné redukce renálních funkcí stále kontroverzní. Oproti tomu u pacientů s mírně a středně redukovanou glomerulární filtrací máme dostatek důkazů z klinických studií, které podporují preferenční používání nových perorálních antikoagulantů (NOAC) před warfarinem. Jednotlivá nová perorální antikoagulantia jsou v doporučeném dávkování i u této narůstající podskupiny pacientů s fibrilací síní oproti warfarinu stejně či více účinná i bezpečná a dabigatran a rivaroxaban vedou ve srovnání s warfarinem i ke zpomalení poklesu glomerulární filtrace. Pro správný management léčby novými perorálními antikoagulanty je zásadní znalost renální funkce, přičemž vzhledem k uspořádání registračních studií stávající odborná doporučení vycházejí z hodnoty clearance kreatininu (CrCl), která není totožná s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR).

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

For decades, anticoagulation therapy has been a cornerstone of comprehensive management of patients with atrial fibrillation. Chronic renal disease is a common condition in a significant proportion of these patients and increases largely the risk of stroke or systemic embolism. Despite clear benefit of anticoagulation therapy in prevention of these complications, the use of this treatment in patients with seriously reduced renal function is still controversial. Although there is a large body of evidence from clinical trials supporting the treatment with novel oral anticoagulants (NOAC) over warfarin in management of patients with mild or moderate reduction of renal function. In this growing subgroup of patients with atrial fibrillation NOACs are in recommended dosage at least equal or even better than warfarin in safety and effectiveness. The use of dabigatran and rivaroxaban even slows down the declination of glomerular filtration compared to warfarin. According to the registration trials the current NOAC anticoagulation therapy guidelines are based on the use of creatinine clearance (CrCl) which is not identical to estimated glomerular filtration (eGFR). The knowledge of CrCl is crucial for proper management of NOAC anticoagulation therapy.

Keywords:

Atrial fibrillation

Chronic kidney disease

Creatinine clearance

Glomerular filtration

Novel oral anticoagulants

Adresa pro korespondenci: MUDr. Terézia Švarcová, I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: svarcter@fnhk.cz
DOI: 10.33678/cor.2019.049

Tento článek prosím citujte takto: Švarcová T, Veselý J. Antikoagulační léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Cor Vasa 2019;61:e599–e605.



Klasifikace CKD

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD)¹ je definováno jako abnormalita ledvinové struktury nebo funkce trvající více než tři měsíce s dopadem na zdravotní stav. Již z definice samotné plyne, že se jedná o širokou škálu onemocnění i funkčního postižení ledvin. Stávající CGA klasifikace KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcome)² proto CKD rozděluje dle tří kategorií – příčiny onemocnění (C cause), stupně albuminurie (A) a glomerulární filtrace (G). Rozdělení dle glomerulární filtrace je široce používáno v praxi i mimo nefrologickou obec, protože glomerulární filtrace vymezuje možnosti užití mnoha farmak a je podstatná pro jejich dávkování. Aktuálně používané dělení CKD do stadií dle glomerulární filtrace demonstruje tabulka 1.

CKD, fibrilace síní a riziko CMP

Výskyt chronického onemocnění ledvin se sníženou glomerulární filtrací má v dospělé populaci narůstající trend. Na jeho častějším výskytu participuje kromě stárnutí populace i s ním spojená narůstající prevalence nejvýznamnějších rizikových faktorů, kterými jsou diabetes mellitus a arteriální hypertenze. U pacientů s fibrilací síní ve srovnání s obecnou populací je výskyt CKD ještě častější.¹ K tomu významně přispívá překrývání rizikových faktorů obou onemocnění. Dalším důvodem je komplexní negativní ovlivnění srdeční činnosti při fibrilaci síní vedoucí až ke kardiální insuficienci, v jejímž důsledku dochází k poklesu renální funkce. Vliv nově vzniklé fibrilace síní na progresi CKD do terminálního ledvinového selhání (end-stage renal disease, ESRD) hodnotila Bansal a spol. na souboru 3 091 pacientů s CKD bez předchozího záhytu fibrilace síní. V průběhu sledování (střední doba 5,9 roku) se fibrilace síní nově objevila u 5,6 % pacientů. Z nich do ESRD dospělo 11,8 /100 sledovaných, zatímco ve zbytku souboru, kde fibrilace síní zachycena nebyla, dospělo do ESRD 3,4/100 sledovaných (HR 3,2; 95% CI 1,9–5,2).³ Kardiální a renální selhání představují zvýšené riziko tromboembolismu obecně. Při mírné renální insuficienci se zvyšuje riziko žilní tromboembolie 2,5x, při těžké renální insuficienci je riziko 5,5x vyšší ve srovnání s populací bez renálního poškození.⁴ Obdobně při CKD narůstá i riziko kardioembolie při fibrilaci síní – pokles glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m² představuje u pacientů s fibrilací síní nezávislý rizikový faktor CMP a systémové

embolie. Americký skórovací systém vycházející ze studie ATRIA zohledňuje renální funkce (1 bod za snížení eGFR a 1 bod za proteinurii),⁵ oproti tomu v Evropě nejvíce používaná skóre CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc renální funkce nezohledňují, přičemž oporou pro tento postup může být práce Banerjee a spol., který na souboru 8 962 pacientů prokázal, že přidání parametru renální insuficience ke skórovacímu systému CHA₂DS₂-VASc hodnocení rizika tromboembolie nezlepšuje prediktivní schopnost této bodovací škály.⁶

Warfarin v prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní a CKD

Významný efekt antikoagulační léčby warfarinem na redukcí výskytu CMP u pacientů s fibrilací síní byl prokázán v celé řadě různě rozsáhlých klinických studií. Metaanalýza dvaceti devíti z nich zahrnující více než 28 000 pacientů publikovaná v roce 2007 ukázala, že standardní dávka warfarinu ve srovnání s dalšími použitými postupy (podávání placebo, kyseliny acetylsalicylové či adjustované dávky warfarinu) vede k poklesu výskytu těchto obávaných příhod o 64 %.⁷ Žádná z těchto prospektivních randomizovaných studií se však cíleně nevěnovala pacientům s renální insuficiencí a zejména u pacientů s významnější poruchou renální funkce máme pro warfarin jen omezená účinnostní a bezpečnostní data. K dispozici máme pouze kohortové studie nebo retrospektivní data, navíc často bez jasného rozlišení, zda proběhlá CMP byla hemoragická či ischemická. Tan a spol. v metaanalýze těchto studií neprokázali účinek warfarinu na redukcí CMP u 56 146 dialyzovaných pacientů s fibrilací síní. Krvácivé komplikace při léčbě warfarinem však ve srovnání s placebem stouply až o 20 %.⁸ Na základě této skutečnosti KDIGO nedoporučuje antikoagulaci warfarinem u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní v rámci primární prevence. Naopak American College of Cardiology (ACC) a American Heart Association (AHA) užití warfarinu v této indikaci doporučují zvážit. Evropská kardiologická společnost (ESC) warfarin u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní v primární prevenci nevylučuje, nicméně upozorňuje na nedostatek důkazů pro danou léčbu.⁹

Nová (přímá) antikoagulancia v prevenci CMP u pacientů s fibrilací síní a CKD

Novým zlatým standardem antikoagulační léčby u pacientů s fibrilací síní se v poslední dekádě stala nová (pří-

Tabulka 1 – Stadia chronického onemocnění ledvin

Stadium	GFR (ml/min/1,73 m ²)	eGFR (ml/s/1,73 m ²)	Komentář
CKD 1	≥ 90	≥ 1,5	Normální hodnoty eGFR (CKD 1) či mírné zhoršení funkce ledvin (CKD 2) – ke stanovení diagnózy CKD je nutný průkaz poškození ledvin
CKD 2	60–89	1–1,49	
CKD 3(A,B)	45–59 (3A) 30–44 (3B)	0,75–0,99 (3A) 0,5–0,74 (3B)	Ke stanovení diagnózy CKD3–CKD5 dostačuje průkaz snížené GFR
CKD 4	15–29	0,25–0,49	
CKD 5	< 15	< 0,25	

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GFR – glomerulární filtrace.

má) perorální antikoagulancia. Registrační studie byly cíleny na běžnou populaci pacientů s nevalvulární fibrilací síní a díky jejich rozsahu byla získána i poměrně široká data o účinnosti a bezpečnosti této nové léčby u pacientů s méně závažnými formami chronického onemocnění ledvin.

Ve studii RE-LY^{10,11} porovnávající v indikaci SPAF (stroke prevention in atrial fibrillation) dabigatran s warfarinem byla hodnocena renální funkce u 17 951 pacientů třemi metodami vycházejícími ze sérové koncentrace kreatininu – formule podle Cockcrofta a Gaulta, formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Normální renální funkce v této studii měla menšina pacientů. Clearance kreatininu (CrCl) hodnocená metodou podle Cockcrofta a Gaulta ≥ 80 ml/min byla u 32,6 % zařazených pacientů. Odhadovaná glomerulární filtrace ≥ 80 ml/min/1,73 m² metodou MDRD u 19,6 % pacientů a metodou CKD-EPI u 21,6 % pacientů. Clearance kreatininu (Cockcroft a Gault) vyšší než nebo rovnu 50 ml/min a nižší než 80 ml/min mělo 47,6 % pacientů a vyšší než nebo rovnu než 30 ml/min a nižší než 50 ml/min 19,8 % pacientů, přičemž clearance kreatininu nižší 30 ml/min byla výřazovacím kritériem pro vstup do studie. Snížení renálních funkcí ve studii RE-LY bylo asociováno se zvýšeným výskytem cévních mozkových příhod či systémových embolizací, zvýšeným výskytem velkých krvácení i se zvýšenou celkovou mortalitou. Tento výsledek byl konzistentní při použití všech tří metod stanovení renální funkce. Souhrnně ve srovnání s léčbou warfarinem přinesla léčba dabigatranem v dávkování 110 mg 2x denně obdobný a léčba dabigatranem v dávkování 150 mg 2x denně nižší výskyt CMP či systémových embolizací, přitom nebyla prokázána signifikantní heterogenita v podskupinách definovaných dle úrovně renálních funkcí hodnocených všemi uvedenými metodami. Heterogenita mezi výše definovanými podskupinami pacientů rozdělených dle renální funkce metodou Cockcrofta a Gaulta nebyla prokázána ani při hodnocení výskytu krvácení (*p* pro interakci 0,6 pro dabigatran 150 mg, resp. 0,06 pro dabigatran 110 mg); oproti tomu při rozdělení pacientů na základě formulí MDRD a CKD-EPI léčba oběma dávkami dabigatranu přinesla signifikantní pokles výskytu velkých krvácení ve skupině s eGFR ≥ 80 ml/min/1,73 m² (*p* pro interakci $< 0,0061$). K užívání obou hodnocených dávek dabigatranu ve studii RE-LY byli všichni zařazení pacienti randomizováni a oproti registračním studiím s xabany nebyla dávka redukována na základě renální funkce. U pacientů s CrCl < 50 ml/min byl výskyt velkých krvácení při obou dávkách téměř totožný jako při léčbě warfarinem (HR 1,01, resp. 0,99), navíc intrakraniální krvácení redukoval dabigatran v obou dávkách statisticky významně (o 60 % při léčbě dabigatranem 2x denně 110 mg a o 69 % při léčbě dabigatranem 2x denně 150 mg). Výskyt primárního cílového ukazatele (CMP + systémové embolizace) byl přitom v této podskupině při léčbě warfarinem 2,79 %/rok, při léčbě dabigatranem 110 mg 2x denně 2,15 %/rok (HR 0,77, nesignifikantní redukce) a při léčbě dabigatranem 150 mg 2x denně 1,52 %/rok (HR 0,55), přičemž tento pokles již dosáhl statistického významu. Při srovnatelném riziku krvácení byla tedy léčba dabigatranem ve vyšším dávkování u pacientů se středně významnou re-

dukci clearance kreatininu významně účinnější. Ve studii ROCKET-AF^{12,13} porovnávající v indikaci SPAF rivaroxaban s warfarinem byla renální funkce hodnocena všemi metodami jako ve studii RE-LY, nicméně pro zařazení do studie a přiřazení dávky rivaroxabanu bylo používáno stanovení clearance kreatininu metodou Cockcrofta a Gaulta. 11 277 pacientů s clearance kreatininu > 50 ml/min bylo randomizováno k léčbě warfarinem či rivaroxabanem v dávkování 20 mg 1x denně, zatímco 2 950 (20,7 %) pacientů s clearance kreatininu 30–49 ml/min bylo randomizováno k léčbě warfarinem či rivaroxabanem v dávkování 15 mg 1x denně. Pacienti s CrCl 30–49 ml/min měli vyšší výskyt CMP i krvácení oproti pacientům s CrCl > 50 ml/min – jednalo se ale o pacienty starší (průměrný věk 79 let vs. 73 let) a méně spolehlivé v užívání studijní léčby. CMP nebo systémová embolie se v této populaci vyskytovaly u 2,32/100 pacientů za rok při léčbě rivaroxabanem 15 mg/den a u 2,77/100 pacientů za rok při léčbě warfarinem (HR 0,84, 95% CI 0,57–1,23). Primární bezpečnostní cílový ukazatel – výskyt velkých krvácení nebo klinicky relevantních malých krvácení – se podobal při léčbě rivaroxabanem i warfarinem (17,82 vs. 18,28/100 pacientů za rok, *p* = 0,76). Nesignifikantně byl redukován výskyt intrakraniálních krvácení (0,71 vs. 0,88/100 pacientů za rok, *p* = 0,54), ale statistické významnosti dosáhla při léčbě rivaroxabanem redukce fatálních krvácení (0,28 vs. 0,74/100 pacientů za rok, *p* = 0,047). Ve studii ARISTOTLE^{14,15} porovnávající u pacientů s fibrilací síní apixaban a warfarin byla renální funkce při vstupu do studie u všech pacientů hodnocena dvěma metodami vycházejícími z hodnoty sérové koncentrace kreatininu (formule dle Cockcrofta a Gaulta a rovnice CKD-EPI). U větší části pacientů (*n* = 14 884, 81,8 %) zařazených v Biomarker substudy byla glomerulární filtrace navíc odhadována i na základě měřené sérové koncentrace cystatinu. Pacienti s poruchou funkce ledvin (eGFR ≤ 80 ml/min/1,73 m²) měli vyšší riziko všech kardiovaskulárních příhod. Roční incidence cévních mozkových příhod byla 1,05 % u pacientů s eGFR > 80 ml/min/1,73 m², 1,46 % u pacientů s eGFR > 50 a ≤ 80 ml/min/1,73 m² a 2,39 % u pacientů s eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² při stanovení dle Cockcrofta a Gaulta. Při užití stejné metody byla roční incidence ischemických iktů při snížení eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² oproti pacientům s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) více než dvojnásobná (1,70 vs. 0,76 %), celková mortalita více než trojnásobná (7,71 vs. 2,52 %). Téměř trojnásobná byla u pacientů s eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² i incidence velkých krvácení (4,8 % vs. 1,6 %). Asociace mezi zvýšenou incidencí kardiovaskulárních příhod a poklesem funkce ledvin byla prokázána nejen při hodnocení renální funkce dle Cockcrofta a Gaulta, ale i při užití dalších uvedených metod hodnocení eGFR. V subanalýze studie ARISTOTLE byl efekt léčby apixabanem konzistentní i u pacientů s renální insuficiencí. Při hodnocení eGFR metodou CKD-EPI bylo i v podskupině pacientů s eGFR ≤ 50 ml/min/1,73 m² při léčbě apixabanem dosaženo statisticky významné redukce výskytu CMP a systémové embolie (HR 0,61, 95% CI 0,39–0,94) a celkové mortality (HR 0,78, 95% CI 0,63–0,96) v porovnání s warfarinem. Ve výskytu velkého krvácení byl signifikantní pokles u všech tří metod stanovení eGFR o 35–52 % v závislosti na použité metodě. Studie ENGAGE AF-TIMI 48¹⁶ hodnotila v indikaci SPAF edoxaban ve dvou základních dávkách

30 a 60 mg 1× denně. Dávka byla redukována na polovinu v případě CrCl 30–50 ml/min, hmotnosti < 60 kg či při užití silných inhibitorů glykoproteinu P. Nižší základní dávka edoxabanu byla v porovnání s warfarinem sice non-inferiorní při hodnocení účinnosti (výskyt CMP a systémových embolizací), nicméně byl zachycen trend k nižší efektivitě. Proto v klinické praxi používáme pouze vyšší základní dávku, která prokázala trend k vyšší efektivitě a zároveň byla v celé studii statisticky významně bezpečnější. Renální subanalýza studie ENGAGE AF-TIMI 48¹⁷ se zaměřila pouze na pacienty randomizované k léčbě warfarinem či vyšší dávce edoxabanu. 2 740 (19,5%) ze 14 071 pacientů mělo CrCl 30–50 ml/min, 8 208 (58,3 %) pacientů CrCl > 50 ml/min a ≤ 95 ml/min a 3 123 (22,2 %) pacientů CrCl > 95 ml/min (při hodnocení metodou CKD-EPI ale dosahovalo eGRF > 95 ml/min pouze 6 % pacientů). Pacienti s CrCl 30–50 ml/min byli starší, častěji se jednalo o ženy a měli častěji ischemickou chorobu srdeční ve srovnání se skupinami pacientů s vyšší CrCl. Ve skupinách s CrCl 30–50 ml/min a s CrCl 50–95 ml/min vedla léčba edoxabanem k ne-signifikantní redukci výskytu CMP a systémové embolie oproti warfarinu (HR 0,87, 95% CI 0,65–1,18 pro CrCl 30–50 ml/min, HR 0,78, 95% CI 0,64–0,96 pro CrCl 50–95 ml/min), ve skupině s CrCl ≥ 95 ml/min byla naopak léčba edoxabanem nesignifikantně méně účinná (HR 1,36, 95% CI 0,88–2,10). Celková i kardiovaskulární mortalita byla ve všech třech podskupinách při jednotlivých terapiích srovnatelná. Co se týče velkých krvácení, edoxaban byl ve srovnání s warfarinem statisticky významně lepší ve skupině s CrCl 30–50 ml/min a CrCl > 95 ml/min (HR 0,76, 95% CI 0,58–0,98 pro CrCl 30–50 ml/min a HR 0,60, 95% CI 0,42–0,85 pro CrCl > 95 ml/min). U pacientů s CrCl 50–95 ml/min nebyl signifikantní rozdíl při léčbě edoxabanem a warfarinem. Data z uvedených registračních studií, v níž tvořili pacienti s clearance kreatininu nižší než u 50 ml/min přibližně jednu pětinu sledovaných populací, byla zahrnuta i do metaanalýz porovnávajících nová antikoagulantia s warfarinem. Metaanalýza Živ Harela¹⁸ zahrnuje osm studií, z nichž čtyři reprezentovaly léčbu pacientů s fibrilací síní (dvakrát rivaroxaban versus warfarin, jednou dabigatran versus warfarin a jednou apixaban versus warfarin), v dalších čtyřech studiích byli zahrnuti pacienti s hlubokou žilní trombózou a systémovou embolií. Ve čtyřech studiích v indikaci SPAF (celkový počet pacientů s CrCl 30–50 ml/min 9 693) byl zachycen zřetelný trend k redukci výskytu cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s CrCl ≤ 50 ml/min (NOAC vs. warfarin RR 0,64, 95% CI 0,39–1,04). Výskyt krvácení byl souhrnně hodnocen ve studiích s indikací SPAF i tromboembolická nemoc (10 616 pacientů s CrCl 30–50 ml/min). Ve skupině pacientů léčených NOAC se vyskytovalo velké krvácení trendově méně často (RR 0,89, 95% CI 0,68–1,16). Mírně rozsáhlejší Sardarova metaanalýza¹⁹ deseti studií prokázala na souboru 10 665 pacientů s CrCl 30–49 ml/min signifikantně menší výskyt cévní mozkové příhody a systémové embolie při léčbě NOAC o 28 % ve srovnání s warfarinem (95% CI 0,57–0,92) a současně trend k poklesu velkých a klinicky relevantních malých krvácení při léčbě NOAC versus warfarin o 18 % (95% CI 0,59–1,14). Přestože data o účinnosti a bezpečnosti léčby novými perorálními antikoagulantii u pacientů s fibrilací síní v ESRD z randomizovaných klinických studií zatím nemáme k dis-

pozici, byla již publikována první data z neintervenčního sledování porovnávající u pacientů v hemodialyzačním programu apixaban s warfarinem.²⁰ V souboru 25 523 pacientů ve věku 68,2 ± 11,9 roku sledovaných v letech 2010–2015 užívalo 23 127 warfarin a 2 351 apixaban. Výskyt CMP a systémové embolie byl v obou skupinách obdobný (HR 0,88; 95% CI 0,69–1,12; $p = 0,29$), ale závažná krvácení byla ve skupině léčené apixabanem statisticky významně redukována (HR 0,72; 95% CI 0,59–0,87; $p < 0,001$), přičemž obě užití dávky apixabanu (5 mg 2× denně a 2,5 mg 2× denně) se ve výskytu velkých krvácení nelišily (p pro interakci 0,99). Pacienti léčení plnou dávkou apixabanu měli v porovnání se skupinou léčenou redukovanou dávkou nižší výskyt CMP a systémové embolizace (HR 0,61; 95% CI 0,37–0,98; $p = 0,04$) i nižší celkovou mortalitu (HR 0,64; 95% CI 0,45–0,92; $p = 0,01$), zároveň byla prokázána i statisticky významně vyšší účinnost plné dávky apixabanu v porovnání s warfarinem (HR 0,64; 95% CI 0,42–0,97; $p = 0,04$ pro CMP a systémovou embolizaci; HR 0,63; 95% CI 0,46–0,85; $p = 0,003$ pro celkovou mortalitu). I přes tyto slibné výsledky zatím není v Evropě léčba žádným z NOAC u dialyzovaných pacientů doporučována, změnu mohou přinést v letošním roce očekávané publikace výsledků studií (AXADIA-AFNET 8, RENAL-AF).

Vliv antikoagulační léčby na renální funkce

Ačkoliv míra schopnosti redukovat výskyt ischemických iktů a systémových embolizací na straně jedné a míra rizika krvácivých komplikací na straně druhé jsou základními parametry pro posuzování přínosu a rizika léčby jednotlivými antikoagulantii, neměly by být parametry jedinými a pozornost bychom kromě jiného měli věnovat i vlivu této léčby na vývoj renálních funkcí. Negativní vliv warfarinu na renální funkce je diskutován již řadu let a vyústil v zavedení termínu warfarinem indukovaná nefropatie (warfarin related nephropathy, WRN). Renální biopsie u této nozologické jednotky prokazuje obstrukci renálních tubulů shluky erytrocytů, která je považována za dominantní patofyziologický mechanismus vedoucí k akutnímu renálnímu selhání. Sergey V. Brodsky a spol. z Ohio State University Medical Center vyšetřili v letech 2005–2009 celkem 15 258 pacientů antikoagulovaných warfarinem a sledovali výskyt warfarinem indukované nefropatie, kterou na základě předchozích prací definovali jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o ≥ 26,5 μmol/l přítomnou v průběhu jednoho týdne po stanovení hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nad 3,0.²¹ Analyzovali 4 006 pacientů, u kterých došlo k vzestupu INR nad 3,0 a u kterých byla zároveň stanovena sérová koncentrace kreatininu v posledních třech měsících před vzestupem INR nad 3,0 a další hodnota do týdne po takovémto vzestupu. WRN se rozvinula u 33 % pacientů s již přítomným CKD a u 16,5 % pacientů bez CKD. U pacientů, kteří netrpěli chronickým onemocněním ledvin, bylo signifikantně vyšší INR ve skupině s WRN oproti kohortě pacientů bez WRN (INR 4,44 ± 2,48 vs. 4,15 ± 2,5, $p = 0,0009$). Ve skupině postižených chronickou renální insuficiencí nebyl signifikantní rozdíl v průměrném INR. I po třech měsících sledování byla sérová koncentrace kreatininu vyšší ve skupině s WRN nezávisle na přítomnosti CKD.

Riziko vzniku WRN kromě CKD zvyšoval i vyšší věk, hypertenze, diabetes mellitus a chronické srdeční selhání. Jednoroční mortalita u pacientů s WRN byla 1,6× vyšší ve srovnání s pacienty bez WRN (31,1 % vs. 18,9 %). WRN není jediným patogenetickým mechanismem vedoucím ke zhoršení renálních funkcí u pacientů léčených warfarinem – při dlouhodobém užívání se na jejich negativním ovlivnění podílí i blokáda karboxylace matrix proteinu G1a odpovědného za inhibici tvorby vaskulárních kalcifikací, která je závislá na vitamínu K. Nová perorální antikoagulancia díky svému mechanismu účinku nebrání vzniku aktivního matrix proteinu G1a. Nicméně i při jejich používání byly popsány případy akutního renálního poškození s morfologickým nálezem obdobným jako při WRN a v posledních letech byl do praxe zaveden širší pojem anticoagulant-related nephropathy (ARN).²² Přestože v registračních studiích s novými antikoagulancii nebyla tato nozologická jednotka hodnocena, renální funkce v nich byly průběžně sledovány a subanalýzy ze tří studií byly s odstupem po zveřejnění hlavních výsledků rovněž publikovány. V *post-hoc* analýze studie RE-LY²³ bylo hodnoceno 16 490 pacientů se zaměřením na pokles renálních funkcí v čase. Během 30měsíčního sledování byl pokles renálních funkcí při léčbě warfarinem ($GFR -3,68 \pm 0,24$ ml/min/1,73 m²) větší než při léčbě dabigatranem 2×110 mg ($GFR -2,57 \pm 0,24$ ml/min/1,73 m², $p = 0,0009$ vs. warfarin) a dabigatranem 2×150 mg ($-2,46 \pm 0,23$ ml/min/1,73 m², $p = 0,0002$ vs. warfarin). Ve všech léčebných skupinách byl zaznamenán rychlejší pokles renální funkce u diabetiků, mezi pacienty léčenými warfarinem byly pak prediktory rychlejšího poklesu i TTR (time in therapeutic range) < 65 % a častější hodnotou INR nad 3,0. Analýza vývoje renálních funkcí ve studii ROCKET AF²⁴ byla publikována v roce 2016. Autoři práce hodnotili účinnost a bezpečnost jednotlivých léčebných strategií (warfarin vs. rivaroxaban) u 12 612 pacientů, které rozdělili do skupiny se stabilními a zhoršenými renálními funkcemi, přičemž do druhé skupiny byli přiřazeni všichni pacienti, u kterých v průběhu studie došlo alespoň jedenkrát k poklesu CrCl hodnocené metodou dle Cockcrofta a Gaulta o více než 20 %. K uvedenému poklesu došlo u 26 % pacientů léčených rivaroxabanem a u 27 % pacientů léčených warfarinem ($p = 0,09$), přičemž léčba rivaroxabanem vedla k mírnějšímu poklesu CrCl ($-3,5 \pm 15,1$ ml/min) v porovnání s léčbou warfarinem ($-4,3 \pm 14,6$ ml/min; $p < 0,001$). K poklesu renální funkce došlo častěji u hypertoniků, diabetiků, pacientů po infarktu myokardu či se srdečním selháním. Pacienti se zhoršením renální funkce v průběhu studie měli statisticky vyšší riziko úmrtí z vaskulárních příčin a na rozdíl od pacientů se stabilní renální funkcí měli větší užitek z léčby rivaroxabanem (výskyt CMP a systémových embolizací 1,54/100 pacientů za rok při léčbě rivaroxabanem a 3,25/100 pacientů za rok při léčbě warfarinem, p pro interakci 0,050). Výskyt krvácení byl u pacientů s poklesem renální funkce v obou léčebných skupinách obdobný. Obdobné analýze byla podrobena data získaná ve studii ARISTOTLE.²⁵ Renální funkce byla hodnocena měřením CrCl metodou dle Cockcrofta a Gaulta a eGFR metodou CKD-EPI, z nichž byl kalkulován roční pokles renální funkce. Za zhoršení byl na rozdíl od studie ROCKET-AF považován 20% pokles CrCl v průběhu prvního roku po zahájení léčby. eGFR při léčbě warfarinem poklesla o $0,92 \pm 10,27$ ml/min/1,73 m², při léčbě apixabanem o $1,42 \pm 10,12$ ml/min/1,73 m², $p = 0,01$.

Kromě renálních analýz z registračních studií máme již k dispozici i první data o vývoji renálních funkcí při léčbě novými antikoagulancii z reálné praxe. Yao a spol.²⁶ analyzovali přítomnost renálního poškození u 9 769 antikoagulovaných pacientů s fibrilací síní v období 2010–2016. Sledovali výskyt čtyř renálních cílových ukazatelů (pokles eGFR ≥ 30 %, zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, akutní renální poškození a renální selhání) při léčbě dabigatranem, apixabanem, rivaroxabanem a warfarinem. Na konci dvouletého sledování bylo zjištěno 24,4% kumulativní riziko poklesu eGFR o > 30 %. Zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu se vyskytlo u 4 % pacientů. Akutní renální poškození bylo zjištěno u 14,8 % pacientů a v 1,7 % případů bylo zaznamenáno renální selhání. Ve srovnání s warfarinem NOAC souhrnně statisticky významně redukovala riziko poklesu eGFR o více než 30 % (HR 0,77, 95% CI 0,66–0,89, $p < 0,001$). Došlo k signifikantní redukci výskytu zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu (HR 0,62, 95% CI 0,40–0,95, $p = 0,03$) a akutního renálního poškození (HR 0,68, 95% CI 0,58–0,81, $p < 0,0001$). Při analýze efektu jednotlivých molekul dabigatran a rivaroxaban ve srovnání s warfarinem redukovaly statisticky významně pokles eGFR o ≥ 30 % a akutní renální poškození. Rivaroxaban redukoval významně i zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. Apixaban v těchto cílových ukazatelích redukoval tyto renální cílové ukazatele pouze statisticky nesignifikantně.

Jak hodnotit renální funkce v klinické praxi

Adekvátní zhodnocení renální funkce je v klinické praxi zásadní z několika důvodů. Prvním je volba správné dávky antikoagulancia. Aktuální guidelines Evropské asociace pro srdeční rytmus (EHRA) z roku 2018²⁷ doporučují v indikaci SPAF dabigatran v dávkování 150 mg či 110 mg $2 \times$ denně u pacientů s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min. Rivaroxaban je doporučen v dávce 20 mg $1 \times$ denně při CrCl ≥ 50 ml/min a v dávce 15 mg při CrCl 15–49 ml/min. Edoxaban podáváme v dávce 60 mg $1 \times$ denně při CrCl ≥ 50 ml/min (u CrCl > 95 ml/min vzhledem k riziku snížené účinnosti jen po pečlivém přehodnocení) a v dávce 15 mg při CrCl 15–49 ml/min. Apixaban dávkuje 5 mg $2 \times$ denně při CrCl 30 ml/min a vyšší za předpokladu, že nejsou současně splněna alespoň dvě z tří kritérií pro redukcí dávky (věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg, sérová koncentrace kreatininu ≥ 133 μ mol/l) a v dávce 2,5 mg $2 \times$ denně při CrCl 15–29 ml/min či splnění alespoň dvou ze tří výše uvedených kritérií. Ze znalosti renální funkce vychází i frekvence plánovaných laboratorních kontrol. U mladších pacientů provádíme vyšetření minimálně jedenkrát ročně. U pacientů ve věku ≥ 75 let či fragilních jedenkrát za šest měsíců a u pacientů se známou poruchou renální funkce s CrCl ≤ 60 ml/min každých x měsíců, kde x odpovídá CrCl (ml/min)/10.

V neposlední řadě musíme znát aktuální renální funkci při plánovaném vysazování NOAC před elektivními výkony. Xabany vysazujeme u pacientů s vysokým rizikem krvácení alespoň 48 hodin před operačním výkonem, u pacientů s nízkým rizikem krvácení při CrCl ≥ 30 ml/min minimálně 24 hodin před operací a při CrCl 15–29 ml/min alespoň 36 hodin před výkonem. Dabigatran vysazujeme

při CrCl ≥ 80 ml/min alespoň 24 hodin před výkonem při nízkém riziku krvácení a 48 hodin před výkonem při vysokém riziku krvácení. Při nižší CrCl dobu vysazení prodlužujeme – při CrCl 50–79 ml/min na minimálně 36, resp. 72 hodin a CrCl 30–49 ml/min na nejméně 48, resp. 96 hodin v závislosti na riziku krvácení. Přestože pro hodnocení renální funkce je v současné době obecně používán jako preferovaný nástroj odhad glomerulární filtrace ze sérové koncentrace kreatininu metodou CKD-EPI, všechna výše uvedená doporučení hodnocení důležitá pro správný management antikoagulační léčby NOAC vycházejí ze stanovení CrCl metodou dle Cockrofta a Gaulta. Hodnota clearance kreatininu (ať již exaktně stanovená ze znalosti sérové a močové koncentrace kreatininu a objemu sbírané moči či kalkulovaná ze sérové koncentrace kreatininu, věku, pohlaví a hmotnosti pacienta metodou dle Cockrofta a Gaulta) se odlišuje od hodnoty glomerulární filtrace (kterou můžeme stanovit přesně radionuklidovými metodami, hodnocením clearance inulinu či rovněž odhadovat ze sérové koncentrace kreatininu za použití rovnice MDRD či CKD-EPI).²⁸ Důvodem je fakt, že kreatinin se vylučuje rovněž tubulární sekrecí. I u zdravých osob je tak clearance kreatininu o 10–20 % vyšší než glomerulární filtrace. Podstatně větší je ale podíl kreatininu vylučovaného tubulární sekrecí u pacientů s poruchou renální funkce, u nichž CrCl přesahuje GFR o 50–100 %, u těžkých forem někdy i více než 100 %. Obě používané metody hodnocení renální funkce (eGFR a CrCl) vycházející ze sérové koncentrace kreatininu stanovují odlišnou entitu a jejich hodnoty se mohou značně lišit – přesto jsou ale v běžné klinické praxi často zaměňovány, což může v případě managementu léčby novými perorálními antikoagulanty vést k chybám v rozhodovacích procesech zejména v případě, že tyto metody stratifikují pacienty do odlišných pásem hodnot renální funkce.

Závěr

Léčba pacientů s fibrilací síní pomocí NOAC prokázala ve srovnání s warfarinem minimálně stejnou či v některých dávkách lepší účinnost při mnohem lepším bezpečnostním profilu. Nová antikoagulancia si tyto atributy zachovávají i u pacientů s renální insuficiencí, což potvrzují četné subanalýzy dat z randomizovaných studií i data z reálné praxe. Existence warfarinem indukované nefropatie a průkaz pozvolnějšího poklesu renálních funkcí při použití některých NOAC by měly vést naše preference při výběru antikoagulační terapie. V praxi je důležité stanovit CrCl dle Cockrofta a Gaulta, jejíž hodnota je odlišná od MDRD či CKD-EPI. Vyhneme se tak případnému nesprávnému dávkování NOAC u některých pacientů. K minimalizaci rizika krvácení je nezbytnou součástí léčby pravidelná kontrola renálních funkcí.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

MUDr. Jiří Veselý je členem poradní rady Boehringer Ingelheim a obdržel platby za přednáškovou činnost od společnosti Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer a MSD. MUDr. Terézia Švarcová obdržela platby za přednáškovou činnost od společnosti Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer a MSD.

Financování

Žádné.

Literatura

1. National Kidney Foundation. NKF KDOQI Guidelines. Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. 2002.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1).
3. Bansal N, Xie D, Tao K, et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1189–1196.
4. Bauer A, Limperger V, Nowak-Gottl U. End-stage renal disease and thrombophilia. *Hamostaseologie* 2016;36:103–107.
5. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369.
6. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, et al. Renal Impairment and Ischemic Stroke Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2079–2087.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
8. Tan J, Liu S, Segal JB, et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:157.
9. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:287–294.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
11. Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:A4.E37.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
13. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387–2394.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Campbell J, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
15. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L. 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.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
17. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CHT, et al. Impact of renal Function on Outcomes With edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134:24–36.
18. Harel Z, Scholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:431–442.
19. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, et al. Novel Oral Anticoagulants in Patients With Renal Insufficiency: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Can J Cardiol* 2014;30:888–897.



20. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519–1529.
21. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy in CKD and no-CKD patients. *Kidney Int* 2011;80:181–189.
22. Brodsky SV, Rovin BH, Hebert LA. Anticoagulant related nephropathy. UpToDate 2016. <https://www.uptodate.com/contents/anticoagulant-related-nephropathy>. Navštíveno: 22. 11. 2019.
23. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.
24. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin, Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37–47.
25. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451–460.
26. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621–2632.
27. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–1393.
28. Švarcová T, Veselý J. Antikoagulační léčba u fibrilace síní. Praha: Mladá fronta, 2014.

