

Leczenie przeciwzakrzepowe pacjentów z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek

Anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease

Iwona Gorczyca-Michta¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD) stanowi czynnik ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF). Wyniki ostatnich badań wskazują, że klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min może być niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia udaru i zatorowości obwodowej. Terapia antagonistą witaminy K (VKA) wiąże się ze znacznym obniżeniem ryzyka wystąpienia udaru lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z CKD, ale ryzyko krwawienia jest znacznie zwiększone. Efekt kliniczny leczenia za pomocą VKA wymaga starannej oceny. Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC) wydają się właściwym wyborem w leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z łagodną lub umiarkowaną CKD. Istnieje bardzo niewiele danych na temat pacjentów dializowanych lub z zaawansowaną CKD (przesączanie kłębuszkowe < 15 ml/min). W przypadku braku badań i doświadczeń u tych chorych nie zaleca się stosowania nowych NOAC.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 144–151

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, przewlekła choroba nerek

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) constitutes a risk factor for both thrombo-embolic events and bleeding in atrial fibrillation (AF) patients. Recent findings suggest that a creatinine clearance below 60 ml/min may even be an independent predictor of stroke and systemic embolism. Vitamin K antagonist (VKA) therapy is associated with a significant reduction in the risk of stroke or thromboembolism in CKD patients but the risk of bleeding is also significantly increased. Thus, the net clinical effect of VKA treatment requires careful assessment in such patients. New oral anticoagulants (NOAC) seem to be a reasonable choice for anticoagulant therapy in AF patients with mild or moderate CKD. Furthermore, there are very little

Adres do korespondencji:

dr n. med. Iwona Gorczyca-Michta
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
tel.: 41 367 13 91/13 88, faks: 41 367 13 96
e-mail: iwona.gorczyca@interia.pl

data on patients on dialysis or close to dialysis (glomerular filtration rate < 15 ml/min). In the absence of such experience, not any NOAC is approved for use in this patients.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (3), 144–151

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*), wyrażająca się spadkiem wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), to czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca; modyfikuje ich przebieg i powinna wpływać na wybór terapii, w tym przeciwkrzepliwej. Czynniki ryzyka CKD mogą jednocześnie prowadzić do powstania substratu migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*), wyzwać arytmie i ją podtrzymywać. Obecność CKD zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, które u pacjentów z AF jest wyjściowo podwyższone, a także ryzyko powikłań krwotocznych związanych z leczeniem przeciwkrzepliwym. Jednocześnie upośledzenie filtracji kłębuszkowej wymaga modyfikacji dawek leków stosowanych w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych, a dobór leczenia przeciwkrzepliwego jest podyktowany zaawansowaniem CKD.

PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK A MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW

Przewlekłą chorobę nerek definiuje się jako wieloobjawowy zespół chorobowy będący następstwem trwałego uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów niszczonych przez procesy chorobowe toczące się w mięszu nerek. Definicja CKD została opracowana przez *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) w 2002 roku [1], a następnie zaakceptowana przez międzynarodowe towarzystwo *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) [2]. Przewlekłą chorobę nerek rozpoznanej się na podstawie:

- uszkodzenia nerek utrzymującego się co najmniej 3 miesiące, definiowanego jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości nerek, z zachowaną lub zmniejszoną filtracją kłębuszkową, co objawia się zmianami w osadzie moczu i/lub obrazie krwi lub obecnością wskaźników uszkodzenia nerek;
- GFR poniżej 60 ml/min/1,73 cm² przez 3 miesiące lub więcej, z cechami uszkodzenia nerek lub bez nich.

W definicji CKD podkreślono trwałe zmniejszenie filtracji kłębuszkowej, które utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące.

Istotne jest zatem, by nie rozpoznawać CKD na podstawie nawet kilku nieprawidłowych, obliczonych wartości GFR, ponieważ może być to uszkodzenie przejściowe, związane chociażby z nefrotoksycznym działaniem okresowo przyjmowanych leków lub donaczyniowym podaniem środka kontrastowego.

Przewlekła choroba nerek występuje coraz powszechniej z powodu starzenia się społeczeństwa oraz częstego występowania schorzeń przyczyniających się do pogorszenia funkcji nerek. W populacji amerykańskiej objętej badaniem NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) częstość występowania CKD wynosiła 11% [3]. Natomiast w Polsce, w losowo wybranej populacji 60-tysięcznego miasta, CKD w różnych stadiach zaawansowania rozpoznano u 18,4% badanych [4].

Częstość występowania AF jest większa w populacji pacjentów z CKD niż w populacji ogólnej i wynosi 7–27% [5]. Występowanie AF w grupie chorych na CKD zależy od wieku pacjenta, okresu trwania CKD, a także sposobu jej leczenia. W badaniu AIRIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) oszacowano, że współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wystąpienia AF u chorych z tej grupy wynosił 13,1 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]; 6,0–28,6), w porównaniu z osobami, u których wartości parametrów funkcji nerek są optymalne [6].

W przebiegu CKD zachodzą zmiany strukturalne w mięśniu sercowym i w układzie bodźco-przewodzącym, będące następstwem zwiększenia wolemii, przeciążenia objętościowego, wzrostu ciśnienia w przedsionkach oraz poszerzenia żył płucnych, co ma wpływ arytmogenny [7]. Strukturalna i elektryczna przebudowa serca jest także wynikiem zaburzeń metabolicznych, wzrostu aktywności tkankowej układu renina-angiotensyna oraz wzmożonej aktywacji układu współczulnego. Istotną rolę odgrywają zaburzenia wodno-elektrolitowe, szczególnie u pacjentów dializowanych. Zaobserwowano, że napady AF najczęściej występują w ostatnich godzinach hemodializ, gdy stężenie potasu osiąga najniższą wartość [8].

POWIKŁANIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE U PACJENTÓW Z AF I CKD

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest znacznie wyższe u osób z CKD niż w innych grupach chorych i zwiększa się wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Lee i wsp. [9], w metaanalizie obejmującej 284 672 pacjentów, wykazali, że osoby z wyjściowym GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² cechowały się wyższym o 43% ryzykiem przyszłego udaru niż chorzy z prawidłowym GFR. W raporcie *US Renal Data System* (USRDS) w trwającej 2 lata obserwacji pacjentów po udarach mózgu lub przejściowych epizodach niedokrwienia mózgu dowiedziono, że śmiertelność jest większa u pacjentów z CKD niż u osób z prawidłową czynnością nerek [10]. W grupie chorych z AF bez współistniejącej wady zastawkowej i bez CKD ryzyko udaru zwiększa się 2–7-krotnie w stosunku do osób z rytmem zatokowym, co wyraża się 5-procentową roczną zapadalnością na to powikłanie [11]. Zatem pacjenci z AF i CKD są istotnie narażeni na wystąpienie powikłań zatorowo-zakrzepowych, których częstość się zwiększa wraz z zaawansowaniem choroby nerek. W trwającej rok obserwacji chorych hemodializowanych ryzyko względne wystąpienia wszystkich epizodów zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentów z AF było 4,6-krotnie wyższe niż w grupie pacjentów z rytmem zatokowym (24% v. 5%) [12].

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2010 roku, dotyczących postępowania u chorych z AF, zalecono stratyfikację ryzyka zakrzepowo-zatorowego na podstawie skali CHA₂DS₂VASc, w której 1 punkt jest przyznawany po stwierdzeniu niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, choroby naczyniowej, wieku 65–74 lata oraz płci żeńskiej, a 2 punkty — w przypadku wieku co najmniej 75 lat lub przebytego udaru mózgu, przejściowego epizodu niedokrwienia mózgu lub obwodowego epizodu zakrzepowo-zatorowego. Skala CHA₂DS₂VASc nie uwzględnia jednak CKD, mimo że wśród pacjentów z upośledzoną funkcją nerek ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jest znacznie wyższe niż u osób z prawidłową funkcją nerek. Zatem, posługując się zalecaną skalą CHA₂DS₂VASc, nie doszacowuje się ryzyka zakrzepowo-zatorowego u chorych z AF i CKD. Mimo to u każdego pacjenta z AF i CKD należy ocenić ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych za pomocą wyżej wspomnianej skali, biorąc pod uwagę zwiększone wyjściowo ryzyko, wynikające z CKD, nawet wtedy, gdy według skali CHA₂DS₂VASc pacjent uzyska 0 punktów.

Piccini i wsp. [13] zaproponowali uwzględnienie czynnika zakrzepowo-zatorowego, jakim jest upośledzona funkcja nerek, w powszechnie stosowanej na kontynencie amerykańskim skali CHADS₂. Podjęto próbę opracowania modelu predykcyjnego dla powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie chorych objętych badaniem ROCKET-AF z uwzględnieniem obniżonego klirensu kreatyniny. Spośród poszczególnych zmiennych klirens kreatyniny był silnie związany z pierwszorzędowym punktem końcowym po wyłączeniu innych składowych skali CHADS₂. Jedynie udar mózgu lub przebyty epizod zatorowości obwodowej były silniejszymi predyktorami wystąpienia udaru lub przejściowego epizodu niedokrwienia mózgu niż klirens kreatyniny. Po włączeniu klirensu kreatyniny jako zmiennej ciągłej HR wzrósł o 12% na 10 ml/min spadku filtracji nerek (HR 1,12; 95% CI 1,07–1,16). Po zastosowaniu wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) przy obliczaniu GFR szacowany GFR (eGFR, *estimated GFR*) pozostał silnie związany z pierwszorzędowym punktem końcowym (HR 1,09; 95% CI 1,03–1,16 dla zmniejszenia o 5 ml/min/1,73 m² u chorych z GFR < 58 ml/min/1,73 m²). Dla każdego pacjenta wprowadzono dodatkową ocenę ryzyka, dodając 2 punkty do skali CHADS₂ za klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min i wyznaczono skalę R₂CHADS₂. Model R₂CHADS₂ był powiązany z wartością c statystyki wynoszącą 0,587 w porównaniu z 0,575 dla CHADS₂ i 0,578 dla CHA₂DS₂VASc. W tej grupie R₂CHADS₂ poprawiała wypadkową wartość reklasifikacji udaru (*net risk reclassification*) o 8,2% (95% CI: 2,5–14%) w porównaniu ze skalą CHADS₂ (p = 0,005) i o 6,2% (95% CI: 0,9–11,6%) w porównaniu ze skalą CHA₂DS₂VASc (p = 0,023). Propozycję stratyfikacji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych za pomocą skali R₂CHADS₂ przedstawiono w tabeli 1. Skala ta nie jest narzędziem zalecanym w wytycznych do wykorzystywania w codziennej ocenie klinicznej, jednak — indywidualizując postępowanie u chorych z AF — można się nią posługiwać, uzupełniając ocenę ryzyka wystąpienia udaru mózgu w tej szczególnie zagrożonej grupie chorych.

POWIKŁANIA KRWOTOCZNE U PACJENTÓW Z AF I CKD

Zmiany w mechanizmach hemostazy u osób z CKD, szczególnie widoczne u chorych leczonych nerko-zastępczo, prowadzą do występowania stanów prozakrzepowych, ale także zwiększają ryzyko krwawienia. W wytycznych ESC z 2010 roku, dotyczących postępowania u chorych z AF, zarekomendowano

Tabela 1. Skala R₂CHADS₂ w stratyfikacji ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków (źródło [13])

| | Czynnik ryzyka zakrzepowo-zatorowego | Liczba punktów |
|----------|---|----------------|
| R | Klirens kreatyniny < 60 ml/min | 2 |
| C | Niewydolność serca | 1 |
| H | Nadciśnienie tętnicze | 1 |
| A | Wiek > 75 lat | 1 |
| D | Cukrzyca | 1 |
| S | Udar/przełojowy atak niedokrwienia mózgu/epizod zakrzepowo-zatorowy | 2 |

ocenę ryzyka krwawienia u chorych z AF według skali HASBLED, która uwzględnia następujące czynniki: nadciśnienie tętnicze, nieprawidłową funkcję nerek, nieprawidłową funkcję wątroby, przebyte udar mózgu, wywiad powikłań krwotocznych lub czynniki predysponujące do krwawień, labilny międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*), wiek poniżej 65 lat oraz przyjmowanie leków przeciwplatekcyjnych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub nadużywanie alkoholu [14]. W przypadku występowania każdego z wymienionych w skali HASBLED czynników pacjent może uzyskać 1 punkt. Łączna ocena wynosząca 3 lub więcej punktów stanowi o wysokim ryzyku powikłań krwotocznych. W skali HASBLED upośledzoną funkcję nerek definiuje się jako leczenie nerkozastępcze (dializoterapia, stan po przeszczepieniu) lub stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,2 mg/dl). Ograniczenie tej skali w odniesieniu do chorych z CKD polega na niedoszacowaniu ryzyka powikłań krwotocznych w tej grupie pacjentów. W praktyce klinicznej rozpoznania CKD dokonuje się na podstawie wartości GFR, który należy szacować według wzoru MDRD lub CKDEPI (*Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration*). Wielkość GFR zależy zarówno od wieku, jak i płci. Wraz ze starzeniem się, w wyniku naturalnych zmian oraz z powodu działania substancji nefrotoksycznych, następuje stopniowe zmniejszanie GFR. Stężenie kreatyniny w surowicy u osób w podeszłym wieku może być zbliżone do prawidłowych wartości mimo zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, co wynika przede wszystkim ze zmniejszonej masy mięśniowej. Inne dostępne skale służące ocenie ryzyka powikłań krwotocznych u chorych leczonych przeciwkrzepliwie z AF także uwzględniają funkcję nerek. Wydaje się, że w grupie chorych z CKD, szczególnie w podeszłym wieku, w ocenie ryzyka

Tabela 2. Stratyfikacja ryzyka powikłań krwotocznych według skali ATRIA (źródło [15])

| Czynnik ryzyka | Liczba punktów |
|--------------------------------------|----------------|
| Niedokrwistość | 3 |
| eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² | 3 |
| Wiek > [\geq] 75 lat | 2 |
| Krwawienie w wywiadzie | 1 |
| Nadciśnienie tętnicze | 1 |

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

powikłań krwotocznych niebezpieczeństwo krwawienia w tej grupie skali można by precyzyjniej określić za pomocą skali ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation*) (tab. 2) [15]. W tej skali 3 punkty przydziela się w przypadku GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² oraz niedokrwistości, 2 punkty, gdy wiek chorego wynosi 75 lub więcej lat oraz po 1 punkcie w przypadku obecności nadciśnienia tętniczego lub gdy u pacjenta w przeszłości wystąpiło krwawienie będące przyczyną hospitalizacji [15]. Wysokie ryzyko krwawienia występuje wtedy, gdy łączna liczba uzyskanych punktów to 5 lub więcej. W przedstawionej skali CKD wyróżniono jako czynnik znacznie zwiększający ryzyko powikłań krwotocznych. Skala ATRIA, oparta jedynie na pięciu łatwo dostępnych kryteriach, pozwala dość precyzyjnie określić ryzyko powikłań krwotocznych. Jej zastosowanie jest szczególnie wskazane w ocenie ryzyka u osób w podeszłym wieku, gdy stężenie kreatyniny nie przekracza jeszcze 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,2 mg/dl), ale GFR już wynosi poniżej 30 ml/min/1,73 m².

ANATAGONIŚCI WITAMINY K W PREWENCJI POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH U CHORYCH Z CKD

Ogólne zasady leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z AF określono w standardach ESC [14, 16]. W dokumentach tych nie odniesiono się jednak bezpośrednio do postępowania w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u szczególnej grupy chorych z AF, jaką stanowią pacjenci z CKD. Podobnie zarówno w wytycznych Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS, *Canadian Cardiovascular Society*) z 2012 roku [17], jak i wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) [18] nie wskazano szczególnych zasad postępowania w tej grupie chorych. Dostępne dane z dużych prospektywnych i randomizowanych badań są nieliczne, dlatego u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek wybór leczenia przeciwkrzepliowego powinien być indywidualizowany.

Tabela 3. Okres półtrwania nowych doustnych antykoagulantów u osób z przewlekłą chorobą nerek w różnym stadium zaawansowania w porównaniu z osobami zdrowymi (źródła [23, 24])

| Stadium CKD | Klirens kreatyniny [ml/min] | Apiksaban | Dabigatran | Riwaroksaban |
|-------------|-----------------------------|-------------|-------------|--------------|
| 1.–2. | ≥ 60 | Brak danych | 14 h | 8,5 h |
| 3. | 30–60 | Brak danych | 18 h | 9 h |
| 4. | 15–30 | Brak danych | 28 h | 9,5 h |
| 5. | ≤ 15 | Brak danych | Brak danych | Brak danych |

Leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) mogą być stosowane we wszystkich stadiach CKD. Wykazano, że korzyści z profilaktycznego stosowania leków z tej grupy są proporcjonalne do stopnia zaawansowania CKD. Lai i wsp. [19] wykazali, że przed wystąpieniem udaru mózgu najefektywniej są chronieni chorzy w okresie schyłkowej niewydolności nerek (10% udarów mózgu podczas stosowania warfaryny *v.* 37% udarów mózgu u chorych nieleczonych przeciwkrzepliwie; $p < 0,001$). Oszacowano, że niemal połowa przypadków udaru mózgu podczas stosowania warfaryny wiązała się z subterapeutycznym zakresem wartości INR [19]. Zagrożenia związane z powikłaniami krwotocznymi u chorych na CKD leczonych za pomocą VKA również są zwiększone. W grupie chorych z zaawansowaną CKD i AF powikłania krwotoczne niezakończone zgonem wystąpiły u 11% osób niestosujących profilaktyki, u 16% pacjentów przyjmujących leki przeciwplatekcyjne oraz u 26% chorych otrzymujących doustny antykoagulant, przy czym w większości przypadków dotyczyły osób z INR przekraczającym zalecane wartości [20]. Chan i wsp. [21] w grupie 1671 dializowanych chorych z AF, wśród których 746 badanych leczono za pomocą VKA, wykazali wyższy odsetek udarów krwotocznych mózgu w grupie osób leczonych VKA niż u dializowanych niepoddanych leczeniu przeciwkrzepliwemu (1,2%/rok *v.* 0,5%/rok).

W dokumencie rejestracyjnym warfaryny nie zaleca się modyfikacji dawki leku u chorych na CKD. Zaznacza się jednak, że w przypadku upośledzonej funkcji nerek zwiększa się stężenie wolnej frakcji leku w osoczu, co zależnie od obecności schorzeń współistniejących może prowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia jej działania. Zaleca się, by u pacjentów z CKD i AF częściej oznaczać INR niż u chorych z prawidłową czynnością nerek. W 1. miesiącu terapii przeciwkrzepliwiej za pomocą VKA należy kontrolować INR co 2. dzień, dążąc do uzyskania dawki terapeutycznej z wartością INR między 2 a 3. Natomiast w leczeniu długoterminowym INR należy kontrolować co 14 dni [22].

BEZPOŚREDNIE INHIBITORY TROMBINY ORAZ DOUSTNE INHIBITORY CZYNNIKA Xa W PREWENCJI POWIKŁAŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH U CHORYCH NA CKD

W badaniach dotyczących zastosowania nowych leków przeciwkrzepliwych w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF nie wykluczano chorych na CKD. W zaleceniach ESC z 2012 roku, dotyczących postępowania u chorych z AF, ugruntowano pozycję bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) oraz doustnych inhibitorów czynnika Xa (riwaroksabanu, apiksabanu) w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych [16]. Określenie wydolności nerek jest obowiązującym postępowaniem przed włączeniem nowego doustnego antykoagulantu (NOAC, *new oral anticoagulants*) [16]. U pacjentów z CKD stosowanie NOAC jest możliwe w zmniejszonych dawkach. Apiksaban, dabigatran i riwaroksaban różnią się okresem półtrwania zależnie od funkcji nerek (tab. 3) [23, 24]. Dawkowanie leków przeciwkrzepliwych w zależności od klirensu kreatyniny przedstawiono w tabeli 4 [25]. W wytycznych ESC z 2012 roku zalecono, by NOAC nie podawać chorym, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 ml/min (klasa zaleceń III, poziom dowodów A). Natomiast w dokumencie *European Heart Rhythm Association* (EHRA) z 2013 roku wartością klirensu kreatyniny, poniżej której nie należy stosować apiksabanu ani riwaroksabanu, jest 15 ml/min [25]. Dane dotyczące stosowania apiksabanu i riwaroksabanu u chorych z klirensiem kreatyniny w przedziale 15–30 ml/min są nieliczne i w tej grupie chorych należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania wymienionych leków.

Dabigatran jest wydalany z przewodu pokarmowego z kałem w 6% podanej dawki, natomiast w 85% — w postaci niezmięnionej z moczem, z szybkością zależną od GFR. W badaniu RE-LY, do którego włączono 18 113 pacjentów z AF i obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, wykazano, że — w porównaniu z warfaryną podawaną w terapeutycznej dawce — dabigatran w dawce 150 mg

Tabela 4. Dobowe dawkowanie nowych doustnych antykoagulantów u chorych na przewlekłą chorobą nerek według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (źródło [25])

| Klirens kreatyniny [ml/min] | Apiksaban | Dabigatran | Riwaroksaban |
|-----------------------------|-------------|-----------------------------|--------------|
| ≥ 50 | 2 × 5 mg | 2 × 150 mg | 1 × 20 mg |
| 30–49 | 2 × 5 mg | 2 × 150 mg lub 2 × 110 mg** | 1 × 15 mg |
| 15–29 | 2 × 2,5 mg* | Niezalecany | 1 × 15 mg |
| < 15 | Niezalecany | Niezalecany | Niezalecany |

*Dawka 2 × 2,5 mg zalecana także wtedy, gdy stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 1,5 mg/dl w połączeniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała < 60 kg, lub innymi czynnikami ryzyka krwawienia; ** rozważyć w przypadku wysokiego ryzyka krwawienia

2 razy/dobę obniżał ryzyko udaru mózgu (w tym krwotocznego), nie zwiększając częstości poważnych krwawień, a w dawce 110 mg 2 razy/dobę wykazywał podobną skuteczność w obniżaniu ryzyka udaru mózgu, przy zredukowanym ryzyku poważnych krwawień w porównaniu z warfaryną [26]. W badaniu RE-LY uczestniczyło 3505 pacjentów z GFR w przedziale 30–50 ml/min. Dabigatran, niezależnie od stosowanej dawki, w porównaniu z warfaryną, skuteczniej zapobiegał wystąpieniu udarom mózgu, niezależnie od wyjściowej funkcji nerek oraz wieku badanych [27]. Stosowanie dabigatranu jest możliwe u pacjentów z CKD, z zaleceniem modyfikacji dawki. Według wytycznych ESC z 2012 roku u chorych z klirens kreatyniny poniżej 50 ml/min należy stosować zmniejszoną dawkę dabigatranu — 2 razy 110 mg (IIa B) [16], natomiast na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dopuszczalne jest stosowanie u tych chorych dabigatranu w dawce 2 razy 150 mg. W Europie nie zaleca się stosowania tego leku przy GRF poniżej 30 ml/min. Zamiana w terapii klasycznymi lekami przeciwzakrzepowymi na dabigatran powinna nastąpić w czasie krótszym niż 2 godziny przed kolejną zaplanowaną dawką leku przeciwzakrzepowego lub w momencie przerwania na stałe jego podawania. Jeśli wartość INR przekracza 2,5, to na podstawie okresu półtrwania VKA (8–14 h dla acenokumarolu i 36–42 h dla warfaryny) należy oszacować, kiedy INR zmniejszy się poniżej tej wartości i wtedy zalecić kolejny pomiar INR. U chorych przyjmujących dabigatran, u których planuje się włączenie warfaryny, czas rozpoczęcia jej podawania zależy od GFR jest następujący:

- GFR ponad 50 ml/min — włączenie warfaryny 3 dni przed przerwaniem podawania dabigatranu;
- GFR 31–50 ml/min — włączenie warfaryny 2 dni przed przerwaniem podawania dabigatranu;
- GFR 15–30 ml/min — włączenie warfaryny 1 dzień przed przerwaniem podawania dabigatranu;
- GFR poniżej 15 ml/min — nie zaleca się warfaryny [28].

Kolejną substancją, która uzyskała rejestrację w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym AF, był riwaroksaban. Około 2/3 podanej doustnie dawki tego leku podlega metabolizmowi, z czego połowa jest wydalana przez nerki, a połowa z kałem. Pozostała 1/3 dawki riwaroksabanu, w postaci niezmienionej, jest wydalana aktywnie przez nerki. W badaniu ROCKET-AF wykazano, że riwaroksaban jest równie skuteczny, jak warfaryna, w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową, charakteryzujących się umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru. Śmiertelne krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowe w grupie pacjentów przyjmujących riwaroksaban występowały rzadziej [29]. U 20,7% uczestników badania ROCKET-AF stwierdzono GFR w przedziale 30–49 ml/min. W randomizowanym badaniu, w którym porównywano riwaroksaban z warfaryną, wyniki u pacjentów z CKD były tożsame z wynikami w populacji ogólnej. Wśród osób z upośledzoną funkcją nerek udar mózgu lub zatorowość obwodowa występowały z częstością: 2,32/100 osobolat w grupie osób przyjmujących riwaroksaban w dawce 15 mg raz/dobę oraz 2,77/100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących warfarynę (HR 0,84; 95% CI 0,57–1,23). U chorych z upośledzoną funkcją nerek częstość występowania krytycznych krwawień narządowych (HR 0,55; 95% CI 0,30–1,00) i krwawień zakończonych zgonem (HR 0,39; 95% CI 0,15–0,99) była mniejsza podczas terapii riwaroksabanem niż w grupie przyjmującej warfarynę. Mniejsza częstość śmiertelnych krwawień występowała w grupie z zachowaną czynnością nerek (HR 0,55; 95% CI 0,32–0,93) [30]. U pacjentów z GFR 50–80 ml/min nie należy zmniejszać zalecanej w profilaktyce AF dawki riwaroksabanu 20 mg/dobę. Natomiast u chorych z GFR 15–49 ml/min w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z AF zalecana i zarejestrowana jest dawka 15 mg.

Apiksaban to bezpośredni inhibitor czynnika Xa, w 25% wydalany przez nerki. W badaniu AVERROES

lek ten podawany w dawce 5 mg 2 razy/dobę u pacjentów z AF i obarczonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru, nieleczonych VKA z powodu przeciwwskazań, obniżał, w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym, o ponad 50% ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej bez istotnego wzrostu ryzyka poważnych krwawień. Incydenty zakrzepowo-zatorowe wśród chorych z GFR poniżej 50 ml/min stosujących kwas acetylosalicylowy lub apiksaban występowały z częstością, odpowiednio, 5,8%/rok i 2,5%/rok, natomiast wśród chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek, odpowiednio, 4,5%/rok i 1,7%/rok. Powikłania krwotoczne w grupie chorych przyjmujących apiksaban i w grupie osób leczonych kwasem acetylosalicylowym występowały z taką samą częstością w CKD we wszystkich stadiach zaawansowania [31]. W badaniu ARISTOTLE komparatorem dla apiksabanu była warfaryna. Apiksaban w porównaniu z warfaryną obniżał ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej o 21%, ciężkiego krwawienia — o 31%, a zgonu — o 11%. Na każde 1000 pacjentów leczonych przez 1,8 roku apiksaban w porównaniu z warfaryną zapobiegał udarowi u 6 osób, ciężkiemu krwawieniu — u 15, a zgonowi — u 8 chorych. Z badania wyłączono pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zdefiniowaną jako stężenie kreatyniny ponad 2,5 mg/dl lub GFR poniżej 25 ml/min. Ograniczenie występowania ciężkich krwawień u chorych z zaburzoną funkcją nerek było większe u osób stosujących apiksaban niż u pacjentów leczonych warfaryną ($p = 0,03$) [32].

PODSUMOWANIE

Leczenie przeciwkrzepliwie chorych z AF i CKD wiąże się z licznymi trudnościami wynikającymi ze zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz krwotocznych u tych osób oraz zmienionego metabolizmu nerkowego leków przeciwkrzepliwych. Apiksaban, dabigatran i riwaroksaban cechuje przewidywalny metabolizm zależnie od stopnia uszkodzenia nerek. Antagoniści witaminy K nadal są lekami z wyboru u chorych leczonych nerkozastępczo.

PIŚMIENNICTWO

1. NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S1–S266.
2. Levey A.S., Eckhardt K.U., Tsukamoto Y. i wsp. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67: 2089–2100.
3. Garg A., Kilberd B., Clark W. i wsp. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from NHANES III. *Kidney Int.* 2002; 61: 2165–2175.
4. Król E., Czarniak P., Szcześniak P. i wsp. Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 53–57.
5. Dąbrowski P., Mizia-Steć K., Chudek J. Migotanie przedsionków a przewlekła choroba nerek. *Kardiol. Pol.* 2011; 69: 167–172.
6. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. i wsp. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2011; 123: 2946–2953.
7. Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J., Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2005; 13: 181–193.
8. Korzets A., Ori Y., Herman M. Serum potassium levels and atrial fibrillation in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1090.
9. Lee M., Saver J.L., Chang K.H. i wsp. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4249.
10. US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Bethesda, 2006: 7–9.
11. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1999; 22: 983–988.
12. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Lozano C. i wsp. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 868–871.
13. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. i wsp. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 224–232.
14. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. i wsp. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369–2429.
15. Fang M.C., Go A.S., Chang Y. i wsp. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 395–401.
16. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
17. Skanes A.C., Healey J.S., Cairns J.A. i wsp.; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28: 125–136.
18. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. i wsp. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Mar 28. pii: S0735-1097(14)01739-2 [złożono do druku].
19. Lai H.M., Aronow W.S., Kalen P. i wsp. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2009; 2: 33–37.
20. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Cortes M.J. i wsp. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int. J. Cardiol.* 2003; 87: 135–139.
21. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 2223–2233.
22. Gorczyca-Michta I., Kluk M., Wożakowska-Kapłon B. Profilaktyka udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek: trudne wybory i decyzje kliniczne. *Kardiol. Pol.* 2012; 70: 948–952.

23. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an openlabel, parallel-group, single-centre study. *Clin. Pharmacokinet.* 2010; 49: 259–268.
24. Kubitzka D., Becka M., Mueck W. i wsp. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 70: 703–712.
25. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp.; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.
26. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361: 1139–1151.
27. Healey J.F., Eikelboom J., Wallentin L. i wsp. 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. *JACC* 2010; 55 (supl A).
28. www.fda.gov
29. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1557–1559.
30. Fox A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. i wsp. 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.
31. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. i wsp. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 364: 806–817.
32. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 981–992.