

Rizika antikoagulační a antiagregační léčby u hemodialyzovaných pacientů

Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:872–881.

Cílem studie je analyzovat vztah mezi preskripcí antikoagulačních a antiagregačních léčiv a mortality dialyzovaných pacientů. K analýze byla využita rozsáhlá prospektivně sestavená databáze, která spolehlivým způsobem obsahuje informace o preskripci těchto látek (warfarin, kyselina acetylsalicylová, clopidogrel).

Celkem bylo zařazeno 41 423 incidentních pacientů (tj. nově vstupujících do dialyzačního programu) ze středisek sítě Fresenius Medical Care v USA, u kterých byla analyzována uvedená medicína v období 90 dní po zahájení dialyzačního léčení.

Ke statistickému zpracování byla užita Kaplanova-Meierova analýza – základní a se zahrnutím dalších proměnných, které by mohly se vztahem mezi medikací a mortalitou interferovat, např. typ cévního přístupu, předchozí infarkt myokardu či jiné přidružené nemoci, ale i vliv praxe daného dialyzačního střediska apod. Kromě toho byly doplněny i některé další statistické metody (např. stratifikace na podskupiny souboru či tzv. propensity skóre, které je založeno na setřídění určitých proměnných do většího celku – skóre). Protože tyto robustní statistické metody nevedly ke změně výsledků, znamená to, že potvrdily jejich platnost i jejich spolehlivost (viz dále).

Celkem 24 740 osob neužívalo žádný z uvedených přípravků, naopak 3 360 (přibližně 8 %) užívalo kombinaci dvou přípravků. Warfarin byl podáván 2 369 osobám, clopidogrel 1 624 a kyselina acetylsalicylová 9 332 osobám. Mezi těmito třemi podskupinami dle typu léčby nebyl rozdíl v preskripci či dávkování heparinu. Pacienti léčení warfarinem měli ve 21 % fibrilaci síní, v 0,2 % potvrzený trombofilní stav, v 8,5 % předchozí diagnostikovanou trombózu a v 1,5 % umělou chlopenní náhradu, tj. ve více než dvou třetinách nebyla indikace k podávání warfarinu zřetelně uvedena a pravděpodobně se jednalo o prevenci zániku cévního přístupu pro hemodialýzu (v této indikaci však klinické studie prospěch warfarinu nepotvrdily, naopak!).

V mnohorozměrové analýze (tj. po zohlednění všech proměnných, které by výsledek mohly ovlivnit) bylo užívání warfarinu spojeno s nárůstem rizika mortality o 27 % ($p < 0,001$), analogicky užívání clopidogrelu zvyšovalo riziko o 24 % a kyseliny acetylsalicylové o 6 % ($p = 0,02$); užívání více léků v kombinaci zvyšovalo

riziko úmrtí o 22 %. Warfarin, avšak nikoli kyselina acetylsalicylová, zvyšoval i riziko hospitalizací. Léčba heparinem výsledky neovlivnila. Léčba kyselinou acetylsalicylovou byla sice spojena s vyšším celkovým rizikem, avšak v některých jednotlivých podskupinách (pacienti s ischemickou chorobou srdeční či s cévní mozkovou příhodou) riziko snižovala. Výsledky analýzy v čase byly shodné s výsledky analýzy vstupních údajů o medikaci, tj. změny medikace v čase nepřinesly nová zjištění: pro warfarin bylo riziko o 31 % vyšší, pro clopidogrel o 24 % vyšší a pro kyselinu acetylsalicylovou o 4 % vyšší ve srovnání s pacienty, kteří uvedenou léčbu nedostávali.

Souhrnné vyjádření dat ukazuje, že antikoagulační a antiagregační léčba znamená navíc tři úmrtí vztaženo na 100 pacientů léčených po dobu jednoho roku (100 patient-years).

Autoři upozorňují na opatrnost při aplikaci závěrů, neboť jejich studie je observační (nikoli intervenční, tj. bez jakéhokoli zásahu do léčby, která byla řízena klinickým rozhodnutím ošetřujícího lékaře), a navíc se opírá o zpětná data. Nejsou analyzovány dávky léků a jejich adekvátnost (např. hodnota INR), pouze údaje o léčbě (léčba ano či ne). Na druhou stranu data o zvýšení rizika při užívání antiagregační a antikoagulační léčby zůstala konzistentní při použití robustních statistických metod, jak je uvedeno výše.

Autoři proto uzavírají, že přinejmenším do doby, než budou provedeny prospektivní a kontrolované studie přímo u hemodialyzovaných pacientů, je třeba přistupovat k indikaci a aplikaci antiagregačních a antikoagulačních léčiv velmi uvážlivě, vyvarovat se jejich necílené aplikace a i u indikované léčby postupovat velmi opatrně.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Současná interní medicína má dobré doklady, vycházející z prospektivních kontrolovaných randomizovaných studií, o prospěšnosti antikoagulačně a antiagregačně působících látek v léčbě a prevenci trombózy či embolie (Smith, 2006). A tak, protože pro hemodialyzované pacienty analogické studie realizovány nebyly, řadí se antikoagulační a antiagregační strategie k těm okruhům péče, kde jsou doporučení a postupy pro dialyzované pacienty převzaty z dat získaných sice validním postupem a odpovídajícím medicíně založeném na důkazech, avšak na jiné populaci (tj. u osob bez onemocnění ledvin).

Jak ukazují výsledky studie, tento postup není správný. Ostatně zmíněné diskrepantní trendy platí i pro jiné oblasti (léčba statiny; léčba antihypertenzivy). Při podrobnější rozvaze je zde však ještě další rozdíl: u statinů byl očekáván prospěch, který nebyl potvrzen, ale pacient nebyl léčbou přímo poškozen, u antikoagulace byl prospěch zcela zastíněn konkrétními doklady o nárůstu rizika (krvácení).

Podle zahraničních literárních zdrojů je kyselina acetylsalicylová podávána 30 % pacientů v dialyzačním léčení; u nás je odhadem toto zastoupení určitě vyšší. Užívání warfarinu je obecně sice nižší, avšak lze se setkat až s 25% zastoupením u hemodialyzovaných pacientů, a to přesto, že se nepotvrdil příznivý vliv na životnost cévních zkratů (Crowther et al., 2002) a bezpečná data nejsou ani pro indikaci při fibrilaci síní. Naopak, spíše se lze setkat s dílčími zprávami o rizicích a metaanalýza z roku 2007, zahrnující 28 studií, udává zdvojnásobené riziko krvácení pro hemodialyzované pacienty při antikoagulaci ve srovnání s běžnou populací (Elliott et al., 2007).

Data DOPPS ukazují, že podávání kyseliny acetylsalicylové nesnižuje kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných pacientů

a že dokonce je trend obrácený, tj. k vyššímu mortalitnímu riziku (Ethier et al., 2007).

Práce má velký praktický význam – ukazuje, že neuvážená indikace antikoagulačních léků u dialyzovaných pacientů je častá (viz oprávněná indikace warfarinu pouze u jedné třetiny léčených; u dvou třetin pravděpodobně zaměřená na ochranu fistule, ačkoli však v této indikaci literární zprávy ukazují, že přínos nebyl prokázán), a před takto neodůvodněnou indikací svými výsledky i varuje.

Rizikovitost antikoagulační terapie z hlediska „velkých“ krvácivých příhod dokládá i práce Holdena (2008) – v souboru 255 osob (sledovaná doba 1 028 paciento-roků) byla incidence velkých krvácivých komplikací celkem 2,5 %, přitom u osob léčených warfarinem byla 3,1 %, kyselinou acetylsalicylovou 4,4 % a kombinací antikoagulace a antiagregace byla 6,3 %; relativní riziko krvácení bylo 3,6–6,2krát vyšší ve srovnání s pacienty bez tohoto typu léčby. Podstatné je, že léčba byla monitorována a krvácivé komplikace se objevily často i při normálních hodnotách INR: pouze jeden pacient užívající warfarin měl hodnotu v době krvácení nad horní mezí (INR 5,1), ostatní měli INR v rozmezí 1,3–2,6.

Pro naši rozšířenou praxi je důležité, že i kyselina acetylsalicylová (Anopyrin) je proti očekávání riziková. V každém případě je práce apelem na revizi přístupů denní praxe dialyzačních pracovišť ve smyslu uvážlivé a odůvodněné indikace a souběžně opakovaných častých kontrol účinnosti i bezpečnosti.

Poznámka: Pokud by se po přečtení komentáře a po prostudování původní práce čtenář přiklonil k názoru, že méně znamená více, je jeho postoj logickým vyústěním závěrů předkládané práce. Ve světle jiných, neméně závažných zjištění je však otázkou, zda by zvolil správný postoj (viz následující článek „Riziko cévní mozkové příhody při fibrilaci síní je pro dialyzované pacienty větší než pro běžnou populaci“ v tomto čísle Postgraduální nefrologie).

Literatura

- Crowther MA, Clase CM, Margetts PJ, et al. Low-intensity warfarin is ineffective for the prevention of PTFE graft failure in in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2331–2337.
- Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007;50:433–440.
- Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602–611.
- Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:105–110.
- Kruger T, Westenfeld R, Ketteler M, et al. Vitamin K-deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney Int* 2009;76:18–22.
- Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006-update. *Circulation* 2006; 113:2363–2372.