

## Warfarin a jeho rizika u dialyzovaných nemocných s fibrilací síní

Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129:1196–1203.

**F**ibrilace síní (atrial fibrillation, AF) je nejčastější srdeční arytmií v populaci a je nezávislým rizikovým faktorem vzniku cévní mozkové příhody (CMP). Pacienti s AF, kteří trpí selháním ledvin a jsou léčeni dialýzou, mají až pětkrát vyšší riziko vzniku CMP, než je tomu v populaci bez chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) (Seliger et al., 2003; Wolf et al., 1991). Prevalence AF se u nemocných s těžkým poškozením ledvin zvyšuje (odhad 7–20 %), jelikož do dialyzačního léčení vstupuje stále více starších, polymorbidních nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Roli při vzniku AF mohou hrát i časté iontové změny, které se u nemocných s terminálním selháním ledvin vyskytují, ale i změny volumové (převodnění v mezidialyzačním období a ultrafiltrace během dialýzy). Warfarin, antagonist vitamínu K, je po dlouhou dobu hlavním antikoagulanciem používaným v prevenci CMP u nemocných s AF. U nemocných se selháním ledvin se ale již dlouho ví, že v důsledku neselektivní blokády vitamínu K přispívá warfarin k akceleraci vaskulárních kalcifikací (blokádu matrix Gla-proteinu a Gas-6), čímž nepřímou způsobuje riziko vzniku ischemické CMP. Vzhledem k tomuto jeho negativnímu působení trvá mezi lékaři pochybnost, zda je příznivý účinek warfarinu u nemocných se selháním ledvin skutečně stejný jako u populace bez CKD. Navíc vzhledem k faktu, že nemocní s CKD mají v porovnání se zdravou populací zvýšené riziko krvácení (trombocytopenie, vliv podávání antikoagulační léčby během hemodialýzy), je podávání warfarinu u této skupiny nemocných zatíženo výrazně vyšším sklonem ke krvácivým komplikacím. Na druhé straně většina nových antikoagulancií (přímé inhibitory trombinu či inhibitory aktivovaného faktoru Xa), která nezasahují do metabolismu vitamínu K, je kontraindikována u nemocných s těžkou renální dysfunkcí, a tudíž mnoho jiných alternativ v antikoagulační léčbě nemocných se selháním ledvin nemáme. Observační studie, jež zkoumaly účinek podávání warfarinu na prevenci vzniku CMP a současně krvácení u dialyzovaných nemocných, však přinesly kontroverzní výsledky (Olesen et al., 2012; Chan et al., 2009; Winkelmayr et al., 2011; Wizemann et al., 2010), a proto se autoři komentovaného článku pokusili ve své studii nalézt odpověď na toto kontroverzní téma.

Autoři provedli populační, retrospektivní studii na kohortě nemocných z provincií Quebec a Ontario v Kanadě starších 65 let, kteří byli v letech 1998–2007 přijati do nemocnice s primární AF (základní diagnóza při přijetí) či sekundární AF (vedlejší diagnóza uvedená v propouštěcí zprávě vedoucí k warfarinizaci). Tito nemocní byli rozděleni do skupiny dialyzovaných nemocných (hemodialýza či peritoneální dialýza) a nedialyzovaných nemocných a současně na nemocné, kterým byl v prvních 30 dnech od přijetí předepsán warfarin, a na ty, kterým předepsán nebyl. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl výskyt CMP či krvácení v období po 30 dnech od propuštění z nemocnice a zahájení léčby warfarinem u dialyzovaných a nedialyzovaných nemocných. Výskyt AF byl dohledáván z údajů databáze nemocných a kódů diagnóz při propuštění, informace o následné léčbě nemocných pak byly získávány z databáze zdravotních pojišťoven. Výskyt komplikací

(CMP či krvácení) byl poté zjišťován ze záznamů o akutních ošetřeních či o následných hospitalizacích pro tyto komplikace. Krvácivé příhody ve studii byly definovány jako intracerebrální krvácení (hemoragické CMP), krvácení do gastrointestinálního traktu, krvácení do oka, hematurie a krvácení blíže neurčené spojené se změnami v krevním obraze.

Celkem bylo do sledování zařazeno 204 210 nedialyzovaných nemocných a 1 626 dialyzovaných pacientů (dialýza v průběhu posledních 12 měsíců). Dialyzovaní nemocní byli v porovnání s nedialyzovanými mladší, častěji muži, měli vyšší výskyt hypertenze, městnavého srdečního selhání, ICHS, diabetu a častější anamnézu krvácivých příhod.

Z těchto dialyzovaných bylo 756 (46 %) léčeno warfarinem, zatímco u skupiny nedialyzovaných byl warfarin podáván 51 % nemocných. V mnohorozměrové regresní analýze se ukázalo, že u nemocných v dialyzačním léčení se warfarin předepisuje s nižší frekvencí než u nedialyzovaných stejně nemocných pacientů (OR 0,83; 95% CI: 0,74–0,92). Ve skupině dialyzovaných nemocných s warfarinem bylo více pacientů s městnavým srdečním selháním a diabetem a současně s anamnézou menšího počtu krvácivých příhod v porovnání se skupinou dialyzovaných pacientů neužívajících warfarin. Tato skupina také měla vyšší riziko CMP podle skóre CHADS<sub>2</sub>, což byl jeden z hlavních důvodů, proč u ní byla warfarinizace zahajována.

Výsledky studie ukázaly, že u dialyzovaných nemocných užívajících warfarin nebyla nižší incidence CMP v porovnání s dialyzovanými newarfarinizovanými (incidence 3,37 vs. 2,91/100 pacientů-roků;  $p = 0,44$ ), zatímco u nedialyzované populace snížilo užívání warfarinu riziko vzniku CMP signifikantně (2,19 vs. 2,51/100 pacientů-roků;  $p < 0,001$ ). I po zohlednění všech přidatných faktorů nesnížila warfarinizace riziko CMP u dialyzovaných nemocných proti newarfarinizovaným dialyzovaným (adjustované relativní riziko – HR – 1,14; 95% interval spolehlivosti – CI: 0,78–1,67), zatímco u nedialyzovaných nemocných se toto riziko snížilo o 13 %.

Pokud jde o riziko krvácení, pak toto bylo zvýšeno jak u skupiny dialyzovaných, tak u nedialyzovaných v případě, že nemocní užívali warfarin. Toto riziko zůstalo zvýšené i po adjustaci výsledků na další faktory a bylo u dialyzovaných nemocných vyšší o 44 % (adjustované HR 1,44; 95% CI: 1,13–1,85) a u nedialyzovaných bylo vyšší o 19 % (adjustované HR 1,19; 95% CI: 1,16–1,22).

Autoři tedy svou retrospektivní analýzu shrnují tak, že užívání warfarinu nesnižuje u dialyzovaných nemocných riziko ischemické CMP, ale zvyšuje riziko krvácivých komplikací.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

Komentovaná studie ukazuje, že podávání warfarinu u dialyzovaných nemocných nesnižuje riziko vzniku ischemické CMP u jedinců s AF, ale naopak znamená zvýšené riziko krvácivých komplikací. U nedialyzovaných jedinců je riziko krvácení při terapii warfarinem také zvýšené, ale ne tak závažně, ale hlavně jeho užívání vede ke snížení rizika vzniku CMP.

Zvýšené riziko krvácivých komplikací u dialyzovaných nemocných v případě jejich warfarinizace je dáno nejenom užíváním léku samotného, ale také jejich zvýšeným rizikem ke krvácení. Toto riziko je dáno několika nezávislými faktory: trombocytopatií spojenou s urémií, abnormalitami v některých koagulačních faktorech, podáváním antikoagulační léčby během hemodialýzy a současně antiagregační léčby (někdy i duální) z důvodu udržení průchodnosti arteriovenózní (AV) spojky. U starších nemocných hraje roli i zvýšená fragilita

cévní stěny kapilár. Riziko krvácení do CNS často zvyšuje i špatně kontrolovaná hypertenze.

Pokud se podíváme na výsledky výše uvedených studií, které se pokoušely nalézt odpověď na to, zda warfarin u dialyzovaných nemocných s AF v prevenci CMP podávat, či nikoli, data nejsou konzistentní. Chan a spol. (Chan et al., 2009) ve své studii u 1 671 nemocných podstupujících chronickou hemodialýzu ukázali 1,9krát vyšší riziko složeného sledovaného ukazatele (hospitalizace pro ischemickou či krvácivou CMP, transitorní ischemickou ataku či úmrtí) při podávání warfarinu než ve skupině, která jej neužívala.

Wizemann a spol. (Wizemann et al., 2010) stratifikovali riziko podávání warfarinu podle věku nemocných a zjistili, že u nemocných mladších 75 let nevede jeho podávání ke snížení složeného sledovaného ukazatele (hospitalizace či úmrtí z důvodu CMP či jakékoli cerebrovaskulární příhody), zatímco u nemocných starších 75 let je toto riziko zvýšeno 2,2krát. Winkelmayr a spol. (Winkelmayr et al., 2011) ve svém retrospektivním sledování neprokázali vliv warfarinu na snížení rizika ischemické CMP, ale významně (2,4krát) se zvýšilo riziko hemoragické CMP. Warfarin v této studii užívalo jen 11 % nemocných (249/2 313). Jednou z mála studií, která deklarovala pozitivní účinek warfarinu na snížení rizika ischemické CMP, byla studie Olesena a spol. (Olesen et al., 2012). V této studii, kde warfarinem bylo léčeno 20 % nemocných (178/901), došlo při jeho užívání ke snížení složeného sledovaného ukazatele (hospitalizace či úmrtí na CMP nebo systémovou tromboembolickou příhodu) o 56 %. O reprezentativnosti této studie ale ostatní autoři vedou diskuse, a to z řady důvodů: studie byla poměrně malá, bylo zde velmi nízké zastoupení diabetiků (14 %) a hypertoniků (54 %), nemocní měli v porovnání s jinými studii či např. s registrem Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) velmi nízké vstupní riziko krvácení (vyjádřeno pomocí skóre HAS-BLED). Je tedy možné, že zde byla uplatněna určitá „pozitivní“ selekce zdravějších nemocných. Pozitivní vliv léčby warfarinem také ukázala nedávná švédská studie (Carrero et al., 2014), která hodnotila, jaký účinek mělo jeho podávání po propuštění z nemocnice u více než 24 000 nemocných po akutním IM s AF. Warfarin vedl k signifikantnímu snížení rizika úmrtí, IM a ischemické CMP a jeho užívání nebylo spojeno se zvýšeným rizikem krvácení. Tento pozitivní trend byl pozorován nejen v obecné populaci, ale i u nemocných s různými stadii CKD. U skupiny 478 nemocných s glomerulární filtrací (GF)  $\leq 15$  ml/min došlo ke snížení počtu sledovaných příhod o 43 % (95% CI: 14–63 %), zatímco riziko krvácení se nezvýšilo.

Učinit tedy konzistentní závěr ze všech těchto studií (i s ohledem na tu komentovanou) je velmi obtížné, jelikož se jednotlivé studie lišily v definici složeného sledovaného ukazatele, zastoupení diabetiků a hypertoniků, procentu nemocných užívajících warfarin i ve vstupním riziku krvácení. Komentovaná studie měla navíc řadu limitací, mezi které je třeba zahrnout skutečnost, že většina informací o nemocných byla retrospektivně získávána z administrativních databází pojišťoven, které (i při nejlepší vůli) nemohou nahradit individuální data získaná prospektivně přímo ze zdravotnických zařízení či od sledujících lékařů. Dále nezohledňovala etnikum pacientů, neposkytovala informaci o výši INR v případě léčby warfarinem, nezohledňovala rozdíly mezi dialyzačními modalitami (hemodialýza vs. peritoneální dialýza) a zahrnovala jen nemocné, kteří byli pro AF hospitalizováni (nepochybně značná část jich byla léčena ambulantně). Do doby, než proběhnou větší, randomizované studie, je tedy nutné konstatovat, že pro rutinní podávání warfarinu u dialyzovaných nemocných s AF nemáme dost důkazů a rizika pravděpodobně převyšují potenciální přínos.

## **Literatura**

Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014;311:919–928.

Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–2233.

Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635.

Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, et al. Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2623–2631.

Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2662–2668.

Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in haemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–1106.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.