

## Nová antikoagulancia a ledviny

MUDr. Jan Vachek

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA

Klinika nefrologie VFN a 1. LF UK v Praze

### Úvod

Zlatý standard prevence tromboembolických příhod donedávna představovala antikoagulace antagonisty vitamínu K (VKA), v podmínkách České republiky antikoagulace warfarinem. Vedle dobře známých úskalí terapie VKA (nutnost pravidelné monitorace koagulačních parametrů – INR, často obtížné udržování INR v účinném rozmezí, dietní omezení a nemožnost okamžitého zrušení účinku) se v poslední době stále více upozorňuje na cévní a renální rizika spojená s touto léčbou. U pacientů s pokročilou renální insuficiencí a v dialyzačním programu je podávání VKA spojeno s rizikem vzniku cévních kalcifikací, kalcifikující uremické arteriopatíe (kalcifylaxe) (Galloway et al., 2015), kumarinem indukovaných kožních nekrotéz (CISN) a recentně popsanou nozologickou jednotkou – warfarinem indukovanou nefropatií (Brodsky et al., 2011). Jde o komplikace vedoucí k podstatnému zhoršení prognózy pacienta a nežádoucí spojené s fatálním vyústěním (např. kalcifylaxí) (Galloway et al., 2015), nejsou-li správně rozpoznány a léčeny.

U nemocných s chronickou renální insuficiencí často vyvstává potřeba rozhodnutí, zda a jak u pacienta provádět antikoagulaci, což je způsobeno výrazně zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a vysokou mortalitou (Coresh et al., 2007; Reinecke et al., 2015). Nejčastějším důvodem zvažování chronické antikoagulační léčby je přítomnost fibrilace síní, která je u pacientů s renální insuficiencí podstatně častější než u pacientů s normální funkcí ledvin (Reinecke et al., 2015). Přesto zůstává podle nedávného sdělení německých autorů jedna třetina pacientů s fibrilací síní a se skóre CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 2 (Camm AJ et al., 2012) bez adekvátní antikoagulace, přičemž příčinou mohou být obavy z komplikací léčby VKA, ale i zažitá nesprávná představa o relativní benignosti fibrilace síní (Wichterle a Kautzner, 2016). U nemocných s fibrilací síní a s renální insuficiencí též byly méně často indikovány ablační výkony a méně často byli tito pacienti léčeni antiarytmiky (Reinecke et al., 2015).

Nová perorální antikoagulancia (NOAC), uvedená na trh v posledních letech, by mohla i u nemocných s renální insuficiencí představovat ve srovnání s VKA efektivnější a přitom méně rizikovou možnost prevence vzniku tromboembolických stavů. Cílem sdělení je podat přehled o jednotlivých nových antikoagulanciích, která jsou dostupná na českém trhu, z pohledu nefrologa.

### Dosavadní možnosti chronické antikoagulace u pacientů s renální insuficiencí

Dosud jsou pacienti s pokročilejší renální insuficiencí a v dialyzačním léčení, u nichž je indikována chronická antikoagulace, nejčastěji léčeni VKA a v případě jejich kontraindikace nízkomolekulárními hepariny (LMWH). Výhodou VKA je vedle nízkých nákladů na léčbu dlouhodobá zkušenost s jejich podáváním a možnost užívání jedenkrát denně, mezi nevýhody patří dietní omezení, nemožnost okamžitého zrušení účinku (nedostupnost specifického antidota s rychlým účinkem) a cévní a renální komplikace (Galloway et al., 2015; Brodsky et al., 2011).

Cévní komplikace zahrnují kalcifikující uremickou arteriopatíe, kalcifikace ve velkých tepnách a na chlopních, ale i v jiných lokalizacích. Léčba VKA zvyšuje riziko těchto komplikací dvakrát až desetkrát. Kalcifikace velkých tepen může později znemožnit provedení transplantace ledviny, kalcifikující uremická arteriopatíe je spojena s vysokou mortalitou (Galloway et al., 2015; Brodsky et al., 2011).

Warfarinem indukovaná nefropatie je nově popsána nozologická jednotka, která je charakterizována náhlou progresí renální insuficience, prokrvácením glomerulů a přítomností erytrocytárních válců v tubulech. Rizikovými faktory jsou vyšší věk, souběžná léčba kyselinou acetylsalicylovou, proteinurie a arteriální hypertenze. Přestože jde o stav, který se častěji vyskytuje u pacientů s nefropatií, může se warfarinem indukovaná nefropatie manifestovat i u pacientů s normální renální funkcí (Galloway et al., 2015; Brodsky et al., 2011; Ryan et al., 2014).

Výhodou nízkomolekulárních heparinů je jejich dobře předvídatelný účinek a poměrně velká bezpečnost, naopak nevýhodou je nutnost injekční aplikace, riziko vzniku kožních defektů a indukací, dále též riziko vzniku heparinem indukované trombocytopenie a rovněž vysoká cena (Sartori et al., 2016).

### Nová antikoagulancia z pohledu nefrologa

#### Dabigatran

Dabigatran je přímý inhibitor trombinu, který je vylučován z 80 % renálně a jen z malé části biliárně. Z toho vyplývají limitace jeho užití u pacientů s renální insuficiencí, kdy je nutné při vypočtené glomerulární filtraci (eGF) v rozmezí 49–30 ml/min zvažovat podání nižší dávky a při poklesu eGF pod hodnotu 30 ml/min již dabigatran dále nepodávat (Hijazi et al., 2014; SPC Pradaxa). Pokud dabigatran podáváme v indikaci léčby a prevence rekurence hluboké žilní trombózy a plicní embolie, je z praktického hlediska též nevýhodou nutnost zahájení terapie heparinem, terapie tzv. single drug v této situaci není možná. Dabigatran je substrátem P-glykoproteinu, z čehož vyplývají některé interakce. Pokles koncentrace dabigatranu způsobený enzymatickou indukci je nutné očekávat po podání třezalky a rifampicinu, naopak ke vzestupu může dojít po užití verapamilu, amiodaronu a clarithromycinu (Hijazi et al., 2014; SPC Pradaxa). Z tohoto důvodu je nutné u pacientů léčených verapamilem volit nižší dávkování, stejně jako u pacientů starších 80 let. Dabigatran je dialyzovatelný, vazba na plazmatické bílkoviny je poměrně nízká (35 %). Monitoring koncentrací lze provádět pomocí speciálních testů, orientačně lze k posouzení užití trombinový čas. Nespornou výhodou dabigatranu je existence cíleného antidota idarucizumabu, po jehož aplikaci dochází k rychlému a úplnému zrušení antikoagulační aktivity dabigatranu (Miyares et al., 2015).

Z pohledu nefrologa je však třeba upozornit na existenci ka-suistických sdělení o WRN-like syndromu (warfarin-like nephropathy) po léčbě dabigatranem, byl též opakovaně popsán vzestup systolického krevního tlaku (Ryan et al., 2014).

## Rivaroxaban

Rivaroxaban je přímý inhibitor faktoru Xa, který se až z 95 % váže na plazmatické bílkoviny, není proto dialyzovatelný. Je eliminován zhruba z jedné třetiny renálně, při poklesu eGF tedy dochází jen k relativně nevýznamnému zvýšení plazmatické koncentrace (Hart et al., 2013; SPC Xarelto). Při poklesu eGF na hodnotu 49–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je nutné v závislosti na indikaci a vzhledem k riziku tromboembolismu zvážit úpravu dávky. Jako jediné nové antikoagulans má rivaroxaban prospektivně testovanou renální dávku, tzn. že všichni pacienti s eGF nižší než 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byli léčeni redukovanou dávkou. Rivaroxaban není zatím doporučen u pacientů s eGF nižší než 15 ml/min a u nemocných léčených dialýzou, dle výsledků farmakokinetických studií se zdá, že by podávání redukováných dávek těmto pacientům mohlo být bezpečné, k prokázání této skutečnosti však bude třeba dalších studií (De Vriese et al., 2015).

Rivaroxaban je substrátem P-glykoproteinu a interaguje s enzymy CYP3AR. Monitorace je možná testem anti-Xa speciálně kalibrovaným na rivaroxaban. Specifické antidotum (andexanet  $\alpha$ ) není v době publikace tohoto sdělení zatím uvolněno k použití, studie 3. fáze již však byla dokončena a publikována a u Evropské lékové agentury byl zahájen proces registrace. Pokud je plánován operační výkon u pacienta antikoagulovaného rivaroxabanem, při přetrvávajícím antikoagulačním účinku invazivní výkon odkládáme nebo zvažujeme podání protrombinového komplexu. Účinek protrombinového komplexu na protrombinový čas je promptní (cca 15 min) (Ghadimi et al., 2016; Siegal et al., 2015).

Značnou výhodou rivaroxabanu je možnost začít pacienta léčit ihned jedním přípravkem bez předchozí parenterální antikoagulace (tzv. single drug princip) a nespornou výhodou je rovněž podávání jedenkrát denně (Hart et al., 2013; SPC Xarelto).

## Apixaban

Apixaban je rovněž přímý inhibitor faktoru Xa. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 90 %, není tedy dialyzovatelný. Renální eliminace je podobná jako u rivaroxabanu (27 %), k monitoraci účinku lze užít stejné laboratorní vyšetření adjustované na apixaban. Interakční potenciál je srovnatelný s rivaroxabanem (Eikelboom et al., 2012; SPC Eliquis), v krátké době se plánuje uvedení nového antidota andexanetu  $\alpha$ , které efektivně antagonizuje účinky všech xabanů a LMWH (Ghadimi et al., 2016; Siegal et al., 2015).

Podobně jako rivaroxaban není ani apixaban doporučen při poklesu eGF pod hodnotu 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a při eGFR nižší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je třeba snížit dávku. Nevýhodou apixabanu je nutnost podávání dvakrát denně (SPC Eliquis).

## Možnosti snížení rizika krvácení při léčbě novými antikoagulancii z pohledu nefrologa

1. Nutnou podmínkou je zhodnocení renální funkce. Je třeba upozornit na skutečnost, že ve většině klinických hodnocení s NOAC byla k odhadu renální funkce užita rovnice dle Cockrofta a Gaulta. Je zřejmé, že při užití jiných vzorců nebo metod (CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, MDRD-2 – Modification of Diet in Renal Disease 2, Lund-Malmö, výpočty založené na stanovení hodnoty cystatinu C nebo na stanovení clearance kreatininu) může dojít k nadhodnocení nebo k podhodnocení renální funkce a při stanovování renální funkce by pro potřeby úpravy dávek nových antikoagulancii měla být užita rovnice dle Cockrofta a Gaulta (Sardar et al., 2014).
2. Do studií nebyli zahrnuti pacienti s elevací hodnot jaterních enzymů (dvojnásobné překročení horní hranice normy), pře-

devším při podávání xabanů je proto nutná opatrnost. Rovněž nebyli zahrnuti pacienti s extrémní tělesnou hmotností (nižší než 50 kg a vyšší než 120 kg). V takovém případě se doporučuje podávat standardní dávky, ale pacienty je nutno monitorovat ve zvýšené míře (Graff a Harder, 2013).

3. Před zahájením podávání NOAC je třeba pečlivě zhodnotit farmakologické anamnézy s cílem odhalit možné lékové interakce (např. s amiodaronem, verapamilem nebo makrolidy). Nutnou podmínkou je rozbor osobní anamnézy se zřetelem na možné absolutní kontraindikace léčby NOAC (např. krvácení z jícnových varixů v anamnéze, intrakraniální krvácení nebo cévní malformace) (SPC Pradaxa; SPC Xarelto; SPC Eliquis).
4. Principiálně nejsou při léčbě NOAC nutné laboratorní kontroly koncentrací nebo účinnosti. Ve specifických situacích však lze laboratorní monitoring doporučit (např. před změnou antikoagulancia, při nutnosti souběžné antiagregační léčby, při abnormální hmotnosti pacienta nebo riziku lékových interakcí, u pacientů s alterovanou funkcí ledvin, před akutními operačními výkony, před systémovou trombolýzou nebo k ověření adherence k léčbě) (SPC Pradaxa; SPC Xarelto; SPC Eliquis).

## Praktický postup při krvácení po podání nových antikoagulancii

Základním opatřením při řešení krvácení po podání nových antikoagulancii je základní anamnéza (konkrétní přípravek, užití poslední dávky) a základní laboratorní vyšetření, kdy je nutné informovat laboratoř o aktuální medikaci a ev. požádat o stanovení koncentrace léčiva (Greinacher et al., 2015; Siegal a Crowther, 2013).

V případě lehkého krvácení postačuje obvykle přechodné vynechání antikoagulancia a re-evaluace ostatní medikace s cílem odhalit případné lékové interakce. Při středně závažném krvácení je indikováno podání aktivního uhlí, byla-li dávka NOAC užita maximálně dvě hodiny nazpět. Další podpůrná opatření zahrnují mechanickou kompresi, endoskopickou a chirurgickou hemostázu, doplnění cirkulujícího volumu a substituci krevními deriváty (erythrocyty, čerstvě zmražená plazma a také trombokonzentráty při poklesu krevních destiček na hodnotu nižší než 60/nl). Bylo-li krvácení způsobeno dabigatranem, zaměřujeme se na udržení diurézy. Nově je k dispozici idarucizumab – humanizovaný fragment monoklonální protilátky, který rychle vytváří s dabigatranem stabilní komplex a zruší tak okamžitě jeho antikoagulační účinek, aniž by přitom ovlivňoval koagulační kaskádu (Miyares et al., 2015). Tento postup je však zatím spíše vyhrazen pro život ohrožující krvácení. Z dalších opatření je třeba zmínit možnost provedení hemodialýzy nebo hemoperfuze s aktivním uhlím (Greinacher et al., 2015; Siegal a Crowther, 2013).

V letošním roce by mělo být uvedeno na trh specificky účinkující antidotum inhibitorů anti-Xa – andexanet  $\alpha$ , což je modifikovaný rekombinantní faktor Xa bez prokoagulační aktivity („decoy receptor“ – tj. „návnada“), který inhibuje antikoagulační účinek všech xabanů (Ghadimi et al., 2016; Siegal et al., 2015).

Při závažném krvácení je další možností podání protrombinového komplexu, případně fibrinogenu. Rekombinantní faktor VIIa zřejmě již nepředstavuje další přínos (EHRA Bleeding Management Algorithm, 2013; Greinacher et al., 2015; Siegal a Crowther, 2013).

## Závěr

Snížená renální funkce zvyšuje jak riziko vzniku tromboembolických příhod, tak riziko krvácení. Přibližně u 33 % pacientů s fibri-

laci síni zjišťujeme renální insuficienci, přičemž prevalence fibrilace síni narůstá s poklesem eGF. Přítomnost fibrilace síni zhoršuje prognózu nemocných. Donedávna představovaly u pacientů s renální insuficiencí jedinou možnost perorální antikoagulace antagonisté vitamínu K, tj. především warfarin. Tato léčba je však spojena s četnými riziky, jako je jako kalcifikující uremická arteriopathie, kumariny indikované kožní nekrózy, intracerebrální krvácení a relativně nově popsána nozologická jednotka – warfarinem indukovaná nefropatie. Pro tato rizika je značná část pacientů s pokročilejší renální insuficiencí a s fibrilací síni ponechána bez adekvátní antikoagulace. Nová antikoagulancia by mohla i u nemocných s renální insuficiencí představovat ve srovnání s antagonisty vitamínu K účinnější a přitom méně rizikovou možnost prevence vzniku tromboembolických stavů.

#### Literatura

Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181–189.

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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.

Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–2047.

De Vriese AS, Caluwé R, Bailleur E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91–98.

EHRA Bleeding Management Algorithm. *Eur Heart J* 2013;34:2094–2106.

Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429–435.

Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197–201.

Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, Welsby IJ. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. *Expert Rev Hematol* 2016;9:115–122.

Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:243–254.

Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015;113:931–942.

Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29(7 Suppl):S71–S78.

Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. 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;129:961–970.

Miyares MA, Kuyumjian Y, Eaves S, Dollard E. Idarucizumab, a Humanized, Monoclonal Antibody Fragment for Immediate Reversal of Dabigatran. *J Pharm Pract* 2015;28:548–554.

Reinecke H, Nabauer M, Gerth A, et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;87:200–209.

Ryan M, Ware K, Qamri Z, et al. 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;29:2228–2234.

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.

Sartori M, Favaretto E, Migliaccio L, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res* 2016;139:154–157.

Siegel DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489–498b.

Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–2424.

SPC Eliquis. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

SPC Pradaxa. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

SPC Xarelto. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Wichterle D, Kautzner J. To the Editor- Clinical benefit of contact force-sensing catheters in the ablation of atrial fibrillation: Meta-analysis to dig for truth or bias? *Heart Rhythm* 2016;13:e1.