

Vliv antikoagulační léčby z důvodu fibrilace síní na incidenci ischemických cévních mozkových příhod a krvácení u starších pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Keskar V, McArthur E, Wald R, et al.

The association of anticoagulation, ischemic stroke, and hemorrhage in elderly adults with chronic kidney disease and atrial fibrillation. Kidney Int 2017; in press.

Fibrilace síní (FS) je nejčastěji se vyskytující se srdeční arytmií, její prevalence během posledních desetiletí kontinuálně narůstá. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) je její výskyt spojen s vyšším rizikem progresu renální insuficience do terminálního selhání ledvin (ESRD).¹ S poklesem renální funkce prevalence FS stoupá a zároveň se u těchto pacientů zvyšuje riziko vzniku tromboembolických i krvácivých komplikací v důsledku poruchy regulace koagulační kaskády a uremické trombopatie.² Výše rizika ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) asociované s FS závisí na přítomnosti nebo absenci klinických rizikových faktorů, mezi které je řazen i věk.³ Zda přínos antikoagulační terapie v prevenci iCMP u starších pacientů s CKD a FS převažuje nad rizikem krvácivých komplikací způsobených touto léčbou, zůstává nejasné. Cílem studie bylo stanovit vliv antikoagulační léčby na incidenci ischemických cévních příhod a míru rizika krvácivých komplikací při této terapii u pacientů starších 66 let s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 45 ml/min/1,73 m²) a s fibrilací síní.

Jedná se o retrospektivní sledování, kdy data do studie byla získána z kanadské medicínské databáze Institutu pro klinická hodnocení (Institute for Clinical Evaluative Sciences, ICES), ve které jsou soustředěny laboratorní a klinické údaje včetně dat o užití medikaci od pacientů hospitalizovaných v 11 ontarijských nemocnicích. Pro vytvoření studijní kohorty byly použity údaje z databáze mezi lety 2002 a 2014. Podmínkou zařazení byl minimální věk 66 let, eGFR < 45 ml/min/1,73 m² (KDIGO [Kidney Disease: Improving Global Outcomes] stadium CKD 3b–5) a záznam nejméně jedné hodnoty eGFR v období jednoho roku před hospitalizací pro fibrila-

ci síní nebo během které byla FS poprvé zaznamenána. Antikoagulancia byla v kohortě antikoagulovaných pacientů předepsána během 30 dnů od propuštění. Celkem bylo do studie zahrnuto 6 544 pacientů s FS, z nich 1 475 (23 %) bylo léčeno antikoagulancii. Pacienti léčení antikoagulancii byli mladší (průměr 81,5 roku vs. 83 let) a měli vyšší eGFR (průměr 34,5 vs. 33,1 ml/min/1,73 m²) než pacienti bez antikoagulace. V anamnéze měli nižší incidenci krvácení (7 % vs. 12,9 %), infarktu myokardu (13,6 % vs. 21 %), chronické obstrukční plicní nemoci (11,8 % vs. 15,6 %) a tumorů (16,5 % vs. 20,8 %). Skóre CHA₂DS₂-VASc se mezi oběma skupinami nelišilo (4,3 vs. 4,3). Pacienti s antikoagulační léčbou měli kratší dobu hospitalizace pro FS (5 dní vs. 10,5 dne), méně předchozích hospitalizací (průměr 1 vs. 1,5), častěji byli sledováni nefrologem (35,8 % vs. 30,5 %), byli méně často léčení antiagregancii (12,8 % vs. 17,3 %) a častěji měli v medikaci statin (54,1 % vs. 48,5 %). K porovnání rizika vzniku iCMP, krvácivých komplikací a mortality u antikoagulovaných pacientů a pacientů bez antikoagulace byly srovnávané kohorty vytvořeny na základě srovnání pomocí tzv. propensity skóre (poměr 1 : 1, ±0,2 standardní odchylky v definovaných shodných parametrech). Celkem bylo porovnáváno 1 417 nelišících se párů ve sledovaných parametrech (96 % z kohorty léčené antikoagulancii). Antagonisty vitaminu K bylo léčeno 91,2 % antikoagulovaných pacientů, nízkomolekulárními hepariny 2,8 % pacientů a non-vitamin K perorálními antagonisty 6 % pacientů. Následně na vytvořených párech byl pomocí Coxovy regresní analýzy a Coxových modelů proporcionálních rizik hodnocen vztah mezi antikoagulační léčbou a vznikem ischemických nebo krvácivých příhod. Dále byla provedena řada analýz citlivosti k vyloučení bias, tj.

úmrtí pacienta před vznikem komplikace, výskyt iCMP během antikoagulační léčby nebo po eventuálním přerušení terapie, časově variační analýza ke zhodnocení vlivu přerušení nebo ukončení léčby antikoagulancii na sledovaný výstup.

Medián vzniku iCMP byl 267 dní (interkvartilové rozpětí [IQR] 97–927) u neantikoagulovaných pacientů a 268 dní (IQR 100–728) u antikoagulované skupiny. Medián výskytu krvácení byl 254 dní (IQR 96–896) u pacientů bez antikoagulační léčby a 269 dní (IQR 100–747) u nemocných s antikoagulační léčbou. Incidence výskytu iCMP v antikoagulované skupině byla 41,3 (95% CI 33,3–50,7) na 1 000 paciento-roků vs. 34,4 (95% CI 27,7–42,1) u neantikoagulované skupiny. Kumulativní incidence iCMP byla v obou skupinách srovnatelná. Riziko vzniku iCMP nebylo ve skupině antikoagulovaných pacientů významně nižší (poměr rizik [HR] 1,1; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,78–1,56). V analýzách citlivosti zůstalo riziko iCMP mezi oběma skupinami srovnatelné, v časově variačním modelu bylo riziko vzniku iCMP u pacientů léčených antikoagulancii významně vyšší (HR 1,59; 95% CI 1,34–1,90). Incidence krvácivých příhod dosahovala hodnoty 61,3 (95% CI 51,5–72,4)/1 000 paciento-roků u antikoagulované skupiny vs. 34,3 (95% CI 27,6–42,1) u neantikoagulovaných pacientů. Kumulativní incidence krvácení byla vyšší u pacientů léčených antikoagulancii.

Riziko vzniku krvácení bylo vyšší u pacientů s antikoagulací (HR 1,42; 95% CI 1,04–1,93) a dále se zvyšovalo po analýzách citlivosti (časově variační analýza HR 2,4). Pacienti nejčastěji krváčeli z dolního gastrointestinálního traktu (GIT) (30,5 %) nebo z močových cest (hematurie v 30,5 %) a dále bylo zaznamenáno krvácení z horního GIT (25,4 %), hemoptýza (4,5 %), intrakraniální krvácení (4,5 %), epistaxe (3,5 %). Celková mortalita byla nižší v antikoagulované skupině 122,6 úmrtí (95% CI 109–138)/1 000 paciento-roků vs. 136,3 úmrtí (95% CI 123–151) u pacientů bez antikoagulace. Kumulativní incidence celkové mortality byla nižší ve skupině s antikoagulační léčbou. Riziko úmrtí bylo nižší u pacientů léčených antikoagulancii (HR 0,74; 95% CI 0,62–0,88).

Výsledky této studie ukazují, že antikoagulační léčba pro fibrilaci síní u starších pacientů s pokročilým renálním selháním nevede k redukci rizika ischemické cévní mozkové příhody a zároveň zvyšuje riziko krvácení. Mortalita pacientů léčených antikoagulancii byla nižší než u pacientů neantikoagulovaných. Tato studie je jednou z dalších, které zpochybňují účinnost antikoagulační léčby v prevenci ischemických příhod u této specifické populace. V klinické praxi by rozhodnutí o zahájení antikoagulační terapie u starších pacientů s pokročilým stupněm CKD (G3b–G5) mělo být založeno na pečlivém zvážení rizika a přínosu této léčby individuálně u každého pacienta.

KOMENTÁŘ

MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Chronické onemocnění ledvin je asociováno s vyšší prevalencí fibrilace síní,⁴ zároveň stoupá riziko vzniku tromboembolických komplikací,⁵ krvácení⁶ a mortalita⁷ těchto pacientů. Fibrilace síní je významným rizikovým faktorem vzniku ischemické CMP s horší prognózou a častější rekurencí než iCMP bez vazby na fibrilaci síní. K odhadu rizika vzniku iCMP jsou používány skórovací systémy (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc), které jsou na základě inkorporace významných klinických komorbidit schopny predikovat výši rizika.⁸ Přestože renální dysfunkce není v těchto systémech zahrnuta, je známo, že je významným rizikovým faktorem pro vznik FS a zároveň významně zvyšuje riziko vzniku iCMP asociované s fibrilací síní.⁹ Jedna třetina pacientů s FS je ve stadiu CKD G3–G5. Prevalence FS u osob bez CKD je 1 %, se stupněm CKD G1–G3 je to 2,8 %, ve stadiu CKD G4–G5 činí prevalence FS 4,2 %. U pacientů v terminálním stadiu CKD závislých na dialýze prevalence AF prudce stoupá, udává se 13–27 %.³ Nedávná metaanalýza provedená Zengem a spol.,⁵ ve které bylo analyzováno 18 studií zahrnujících 538 479 pacientů, ukázala, že pacienti s FS a eGFR < 60 ml/min/1,73 m² mají signifikantně vyšší riziko vzniku tromboembolických příhod než pacienti s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (RR 1,62). Pokles glomerulární filtrace o 10 ml/min/1,73 m² zvyšuje výskyt ischemické CMP o 0,41 %/rok. Ve studii ATRIA¹⁰ (Anticoagulation and Risk

Factors in Atrial Fibrillation) bylo riziko tromboembolické příhody u pacientů s eGFR < 45 ml/min/1,73 m² o 39 % vyšší než u pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m². Nedávno publikovaná data 132 372 pacientů s FS z dánského registru ukazují, že pacienti s CKD mají vyšší riziko vzniku iCMP i krvácivých příhod.⁹ Stejně tak ve studii ROCKET-AF¹¹ (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ve které bylo 14 264 pacientů s FS a eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² randomizováno do větve s rivaroxabanem nebo s warfarinem, byl pokles kreatininové clearance významným nezávislým prediktorem vzniku iCMP a systémové embolizace. Antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K (VKA) snižuje podle studie z dánského registru výskyt tromboembolických příhod u pacientů s CKD, terapie VKA je však spojena se zvýšeným rizikem krvácení.⁹ Co se týče antagonistů vitamínu K, u pacientů s pokročilým stadiem CKD je jejich účinnost a bezpečnost sporná. V nedávno publikované studii, ve které byli porovnáváni pacienti nedialyzovaní s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² s pacienty se středně závažnou renální insuficiencí (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) a pacienti bez CKD, bylo zjištěno u pacientů s těžkou renální insuficiencí významně vyšší riziko iCMP a závažného krvácení při léčbě VKA než u pacientů s normální renální

funkcí (HR 2,75 a 1,66) nebo u pacientů se středně závažnou renální dysfunkcí (HR 3,93 a 1,86). K tomu jistě přispívá i obtížné dosažení stabilní kontroly koagulačních parametrů při léčbě VKA u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. V roce 2015 byla publikována studie demonstrující zvýšené riziko krvácení u starších pacientů s FS po zahájení léčby warfarinem, přičemž zvýšené riziko u pacientů se sníženou renální funkcí bylo zvýrazněno během prvních 30 dní léčby. V současnosti jsou publikovány čtyři randomizované kontrolované studie zabývající se porovnáním účinnosti warfarinu a nových perorálních antikoagulancií (NOAC). V porovnání s warfarinem byl demonstrován přínos NOAC, nicméně žádné studie dosud neporovnávaly NOAC a samotná antiagregancia. Z většiny studií jsou vyloučeni pacienti v pokročilých stádiích CKD, proto je dostupná evidence limitována

pouze observačními studiemi. Starší pacienti s FS bez CKD mají užitek z antikoagulační léčby, pokud je porovnávána s antiagregační monoterapií. Nicméně i starší pacienti bez chronického onemocnění ledvin mají dvoj- až trojnásobné riziko krvácení než mladší populace a u více než jedné čtvrtiny musí být léčba z bezpečnostního hlediska během prvního roku ukončena. To samé platí pro NOAC. U pacientů starších 80 let je riziko krvácivých příhod čtyřnásobně vyšší než u pacientů mladších 66 let.

Ani tato studie nepřináší více světla do rozporuplné diskuse ohledně antikoagulační léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. K odpovědi na otázku, zda klinický přínos v redukci rizika tromboembolických příhod převažuje nad rizikem krvácení u této specifické populace, jsou nutné dostatečně silné randomizované kontrolované studie, které zatím chybějí.

LITERATURA

1. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Clinical Correlates, Management, and Outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;128:509–518.
2. Friberg L, Benson L, Lip GY, et al. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297–306.
3. Chao TF, Chen SA. Risk of ischemic stroke and stroke prevention in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Atr Fibrillation* 2015;8:62–67.
4. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107.
5. Zeng WT, Sun XT, Tang K, et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke* 2015;46:157–163.
6. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. 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.
7. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgreen 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.
8. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Chest* 2010;137:263–272.
9. 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.
10. 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.
11. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF and ATRIA study cohorts. *Circulation* 2013;127:224–232.
12. Jun M, James MT, Manns BJ, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246.
13. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2825–2832.