

Antikoagulační léčba a onemocnění ledvin

Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Antikoagulační léčba má široké indikace, z nichž nejčastější jsou prevence systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní či u nemocných s chlopenními mechanickými náhradami a léčba a prevence žilního tromboembolismu. Nemocní s renální dysfunkcí jsou ohroženi trombotickými komplikacemi i krvácením při antikoagulační léčbě více než pacienti s normálními renálními funkcemi. Chronická léčba warfarinem může být zatížena rizikem zhoršení progresu renální insuficience v důsledku warfarinové nefropatie. Nová přímá antikoagulantia (NOAC) mají proti warfarinu výhodu ve větší bezpečnosti, která se vztahuje i na pacienty s narušenou funkcí ledvin. Na druhé straně je jejich zásadní limitací nemožnost je použít u nemocných se závažnými formami renální nedostatečnosti.

KLÍČOVÁ SLOVA: antikoagulační léčba - fibrilace síní - warfarin - přímá antikoagulantia

Hlavní indikací antikoagulační léčby v kardiologii je nepochybně prevence systémové embolizace u pacientů s fibrilací síní. Je velmi dobře známým faktem, že incidence fibrilace síní stoupá v přítomnosti rizikových faktorů, z nichž hlavní je samozřejmě věk nemocných. Avšak bylo opakovaně prokázáno, že vyšší incidence je i u nemocných s poklesem renálních funkcí, a to i po korekci věkem. Velmi výrazně jsou ohroženi již nemocní s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m².¹ Naopak platí také to, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají v případě vzniku fibrilace síní významně horší prognózu.²

Význam antikoagulační léčby u nemocných s postižením ledvin podtrhuje fakt, že pokles renálních funkcí, ale i například přítomnost proteinurie významně zvyšují riziko systémové embolizace.³ Kromě zvýšení incidence systémové embolizace stoupá i mortalita. Je třeba připomenout, že mozková embolizace je u fibrilace síní často spojena s neblahým průběhem, nemocní příhodu často nepřežijí nebo mají následně velké neurologické postižení. Ve studii ROCKET-AF s rivaroxabanem se ukázalo, že nemocí s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² měli významně vyšší riziko embolizací a jednoznačný užitek z antikoagulační léčby. Ve studii používaný odhad rizika systémové embolizace (skóre CHADS₂) bylo možno rozvinout právě na základě tohoto pozorování, kdy pokles eGFR na hodnotu < 60 ml/min/1,73 m² byl hodnocen hned dvěma body a skóre bylo označeno jako R₂CHADS₂.⁴ V praxi by to znamenalo, že nemocný s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i bez dalších rizikových faktorů má být antikoagulován.

Pro většinu nemocných byl až donedávna v prevenci systémové embolizace k dispozici pouze warfarin. Problémy s vedením antikoagulační léčby měl vyřešit příchod nových přímých antikoagulantů. V současné době je na trhu přímý inhibitor trombinu dabigatran a inhibitory faktoru Xa rivaroxaban, apixaban a edoxaban. Tyto léky mají široké uplatnění u nemocných s nevalvulární fibrilací síní a u nemocných s žilním tromboembolismem. U pacientů se stenózou mitrální chlopně a u pacientů s mechanickými chlopenními náhradami je však použit nelze a warfarin zde zůstává i nadále jedinou variantou perorální antikoagulace.

V klinických studiích se warfarin ukázal jako mimořádně účinný. Redukce rizika systémové embolizace dosahuje při jeho podávání až dvou třetin. Takového účinku je dosahováno jen s málokterým jiným lékem používaným v kardiovaskulární farmakoterapii. Avšak tohoto přínosu lze docílit jedině za podmínky dobrého udržení pacientů v terapeutickém rozmezí INR (mezinárodní normalizovaný poměr). Je přitom známo, že v běžné praxi se to u řady pacientů nedaří a špatně vedená antikoagulace má pak více nežádoucích účinků než přínosů. S ohledem na renální funkce se warfarin dostal hned několikrát do méně příznivého světla i v jiných souvislostech.

Prvním problémem je to, že nemocní s poklesem renálních funkcí léčení warfarinem mají významně zvýšené riziko krvácivých komplikací, zejména pak gastrointestinálních hemoragií.⁵ Toto riziko je markantně vyjádřeno zejména v prvním měsíci po zahájení léčby warfarinem. Pokles renálních funkcí je proto rovněž součástí skóre HAS-BLED,

kteří riziko krvácení predikuje. U nemocných léčených pomocí přímých antikoagulancií je tento sklon k vyššímu krvácení u pacientů s renální dysfunkcí méně vyjádřen.

Druhou problematickou skutečností je, že u pacientů léčených warfarinem byl popsán fenomén tzv. warfarinové nefropatie. Ta se projevuje jako urychlení ztráty glomerulární filtrace, které je často skokové a ne zcela reverzibilní. Někteří předpokládali, že by tento jev mohl být způsoben urychlením vaskulárních kalcifikací, které jsou při léčbě warfarinem častější. Je tomu tak v důsledku toho, že kromě inhibice karboxylace koagulačních faktorů dochází i k ovlivnění matrix Gla proteinu (MGP) a proteinu Gas-6 (Growth-Arrest Specific gene 6). Matrixový Gla protein primárně působí jako inhibitor vaskulárních kalcifikací, Gas-6 ovlivňuje apoptózu a migraci buněk hladkého svalstva. K získání biologické funkce MGP i Gas-6 podstupují vitamin K-dependentní karboxylaci na úrovni cévní stěny.⁶ Daleko pravděpodobnějším vysvětlením vzniku warfarinové nefropatie je však krvácení do glomerulů a tubulů u nemocných, u nichž dojde k „přestřelení“ antikoagulace. Děj lze modelovat u experimentálních zvířat podáním „superwarfarinu“ brodifacoumu částečně nefrektomovaným potkanům⁷ a jev byl opakovaně dokumentován biopťicky i u lidí. Až u pětiny nemocných sledovaných ve studii Brodskyho a spol. došlo po vzestupu hodnoty INR nad 3,0 ke vzestupu sérové koncentrace kreatininu, který byl jen částečně reverzibilní. Pokud takový děj u pacientů nastal, byl spojen s významně zvýšenou mortalitou v následujících letech sledování.⁸ Rizikem pro vznik tohoto děje bylo podávání acetylsalicylové kyseliny, heparinu, léků zvyšujících intraglomerulární tenzi (blokátorů kalciových kanálů či jiných vazodilatancií), vyšší věk, předchozí postižení funkce ledvin, diabetes, hypertenze a přítomnost srdečního selhání. Zdá se, že nová antikoagulancia mají tento problém vyjádřen daleko méně. Tak například při podávání dabigatranu ve studii RE-LY došlo k významně menšímu poklesu renálních funkcí v průběhu sledování než u pacientů randomizovaných k léčbě warfarinem. Tento rozdíl byl výrazný zejména u nemocných s diabetem. Jde přitom o klinicky významný vliv, riziko poklesu renálních funkcí o více než 20 % bylo při léčbě dabigatranem sníženo o 14 % při léčbě dávkou 150 mg dvakrát denně a o 17 % při dávce 110 mg dvakrát denně. Že je na vině právě mechanismus excesivní antikoagulace warfarinem, potvrdilo i pozorování dat ze studie RE-LY, že k největšímu poklesu renálních funkcí dochází u pacientů, jejichž

hodnoty se déle a více nacházely nad horním rozmezím antikoagulačních cílů.⁹

Při srovnání účinnosti jednotlivých nových antikoagulancií s warfarinem podle podskupin dělených dle odhadu clearance kreatininu (CrCl) je možno zobecnit, že data kopírují výsledky celých studií. Větší přínos u pacientů s narušenou funkcí ledvin byl však naznačen u nemocných s CrCl < 80 ml/min i < 50 ml/min u dabigatranu 150 mg dvakrát denně a také u apixabanu a edoxabanu u nemocných s CrCl 50–80 ml/min. Zejména posledně jmenovaný edoxaban má výsledky paradoxní, kdy jedinci s clearance > 80 ml/min měli naznačen menší přínos z této léčby ve srovnání s warfarinem.¹⁰

Krvácivé komplikace při léčbě NOAC jsou u nemocných s narušenou funkcí ledvin podobné jako u pacientů léčených warfarinem s výjimkou apixabanu a edoxabanu, při jejichž užívání pacienti s clearance 30–50 ml/min krváceli méně než při léčbě warfarinem.

Avšak problém nemocných s poklesem renálních funkcí není příchodem nových antikoagulancií zdaleka vyřešen. Při podávání dabigatranu by měla být u rizikových nemocných s clearance kreatininu 30–50 ml/min redukována dávka na 110 mg dvakrát denně a hodnoty CrCl < 30 ml/min jeho podávání kontraindikují. U apixabanu je namísto redukce dávky u jedinců se sérovou koncentrací kreatininu > 133 μmol/l, podávání při CrCl < 15 ml/min je kontraindikováno. Edoxaban je třeba redukovat na 30 mg denně u nemocných s CrCl 15–50 ml/min, při poklesu CrCl pod tyto hodnoty je podání kontraindikováno. Pro podávání rivaroxabanu u nemocných s CrCl 15–29 ml/min jsou omezená data a je třeba zvýšené opatrnosti, ev. redukce dávek a u hodnot CrCl < 15 ml/min doporučen vůbec není.¹⁰

Celkově lze tedy shrnout, že antikoagulační léčba u nemocných s poklesem renálních funkcí je důležitá, neboť jejich riziko je vysoké. Musí však být správně vedena, protože pokles renálních funkcí znamená i vyšší riziko krvácení při antikoagulaci. Vysoké hodnoty INR u warfarinu hrozí rozvojem tzv. warfarinové nefropatie a zhoršováním renálních funkcí. Nová přímá antikoagulancia jsou u pacientů s narušenou funkcí ledvin účinnější než warfarin (dabigatran 150 mg dvakrát denně u CrCl 30–80 ml/min, apixaban a edoxaban u CrCl 50–80 ml/min) a/nebo bezpečnější (apixaban u CrCl 30–80 ml/min a edoxaban u CrCl 30–50 ml/min). Problémem zůstává, že snížená funkce ledvin představuje pro všechna nová antikoagulancia buď důvod ke snížení dávky, nebo k jejich vysazení.

LITERATURA

1. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953.
2. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002097.
3. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al.; ATRIA Study Investigators. 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.
4. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. 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 (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial

- in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224–232.
5. Jun M, James MT, Manns BJ, et al.; Alberta Kidney Disease Network. 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.
 6. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1504–1510.
 7. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1856–1862.
 8. 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.
 9. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.
 10. Turpie AGG, Purdham D, Ciaccia A. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11:243–256.