

Léčba fibrilace síní u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Bansal N, Zelnick LR, Reynolds K, et al. Management of adults with newly diagnosed atrial fibrillation with and without CKD.

J Am Soc Nephrol 2022;33:442–453.

KLÍČOVÁ SLOVA: fibrilace síní – chronické onemocnění ledvin – kardiovaskulární onemocnění – kardiovaskulární riziko

Fibrilace síní se vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) dvakrát častěji než v běžné populaci a postihuje více než 20 % všech pacientů s CKD.^{1,2} Fibrilace síní je u pacientů s CKD spojena nejen s vyšším kardiovaskulárním rizikem, ale i s vyšším rizikem progresu CKD do chronického selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin.³ Řada studií ukázala, že pacienti s fibrilací síní a CKD jsou méně často než pacienti s normální renální funkcí léčeni doporučenou medikací a méně často jsou jim nabízeny intervence, jako jsou kardioverze či radiofrekvenční ablace i (alespoň v minulosti) koronární angiografie.⁴ V německé studii⁵ bylo méně pacientů s fibrilací síní a CKD léčeno antiarytmiky a intervencemi, ale tito pacienti byli srovnatelně často jako pacienti s fibrilací síní v běžné populaci léčeni betablokátory a antikoagulancii.

V komentované studii byla získána data týkající se léčby fibrilace síní od velkého počtu pacientů s CKD a nově vzniklou fibrilací síní v letech 2010–2017. Data byla získána z elektronických systémů řízené péče Kaiser Permanente ze Severní a Jižní Kalifornie, které zajišťují standardizovanou péči přibližně devíti milionům pojištěných obyvatel.

Renální funkce byla u studovaných pacientů hodnocena pomocí odhadované glomerulární filtrace (eGFR) vypočítané na základě alespoň dvou stabilních měření koncentrace kreatininu v séru v intervalu delším než 90 dní dle rovnice ze studie CKD-EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration, zahrnující koncentraci kreatininu v séru, věk, pohlaví a rasu). CKD bylo definováno jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a pak bylo dále klasifikováno na skupiny s eGFR 45–59 ml/min/1,73 m², 30–44 ml/min/1,73 m², 15–29 ml/min/1,73 m² a < 15 ml/min/1,73 m².

Hodnocena byla léčba v prvním roce po stanovení diagnózy fibrilace síní se zaměřením na léčbu bezprostředně po stanovení diagnózy. Sledována byla léčba zaměřená

na snížení tepové frekvence (betablokátory, blokátory kalciových kanálů, digoxin), antiarytmika (amiodaron, sotalol, disopyramid, flekainid, propafenon, dronedaron, dofetilid), antiagregancia neobsahující kyselinu acetylsalicylovou (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) a antikoagulancia (warfarin a přímá perorální antikoagulancia [DOAC]). Dále byly sledovány cílené procedury (kardioverze, radiofrekvenční ablace, atrioventrikulární nodální ablace se zavedením kardiostimulátoru).

K dispozici také byla demografická a laboratorní data a informace o komorbiditách. Byl rovněž vypočten index ATRIA, který u pacientů s fibrilací síní odhaduje riziko cévní mozkové příhody⁶ a pracuje s ukazateli, jako jsou věk, předchozí cévní mozková příhoda, pohlaví, diabetes, chronické srdeční selhání, hypertenze, proteinurie a eGFR < 45 ml/min/1,73 m² nebo terminální selhání ledvin a index HAS-BLED, který predikuje u pacientů s fibrilací síní roční riziko velkého krvácení na základě přítomnosti hypertenze, CKD (definovaného jako dialýza, transplantace nebo koncentrace kreatininu v séru > 200 μmol/l), jaterního onemocnění, anamnézy cévní mozkové příhody, předchozího velkého krvácení, užívání medikace, jež zvyšuje riziko krvácení (kyselina acetylsalicylová, klopidogrel, nesteroidní antirevmatika), a příjmu alkoholu.

Z celkového počtu 115 564 pacientů s nově vzniklou fibrilací síní jich mělo 39 490 (34 %) CKD. Pacienti s CKD byli ve srovnání s pacienty bez CKD významně starší (80,3 ± 9,2 roku vs. 71,9 ± 11,5 roku), častěji šlo o ženy (51 % vs. 43,3 %), tito nemocní měli častěji chronické srdeční selhání (30,8 % vs. 14,6 %), dyslipidemii (87,9 % vs. 78,3 %) i diabetes (44,6 % vs. 32,2 %). Pacienti s CKD také vstupně (již před vznikem fibrilace síní) častěji užívali betablokátory (60,8 % vs. 46,9 %), blokátory kalciových kanálů (38,5 % vs. 25,3 %), diuretika (58,4 % vs. 40,2 %) a statiny (69,5 % vs. 56,7 %) a hrozilo jim vyšší riziko cévní

mozkové příhody dle indexu ATRIA (vysoké riziko 89,5 % vs. 39,3 %).

Nejčastěji používanými léky byly u pacientů s fibrilací síní přípravky zaměřené na zpomalení tepové frekvence (65 % pacientů bez CKD) a antikoagula (50 % pacientů bez CKD), antiarytmika (12 % pacientů bez CKD). Intervence (nejčastěji kardioverze, 7 % pacientů bez CKD) byly méně časté.

Podíl pacientů s CKD, kteří dostávali léky zpomalující tepovou frekvenci, DOAC, antiarytmika nebo absolvovali kardioverzi či radiofrekvenční ablaci, byl nižší než u pacientů bez CKD.

KOMENTÁŘ

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

V komentované studii byla tedy zachycena jasná asociace mezi závažností CKD (klesající odhadovanou glomerulární filtrační) a snižující se intenzitou všech sledovaných typů medikamentózní i intervenční léčby fibrilace síní, a to i po korekci na přítomné komorbidity.

Je tak zřejmé, že bychom měli na jedné straně znovu přehodnotit dostupné doklady pro účinnost a bezpečnost různých způsobů léčby u pacientů s CKD a na druhé straně zřejmě u těchto pacientů zlepšit léčbu fibrilace síní s ohledem na dlouhodobou kardiovaskulární i renální prognózu. Ve srovnání se dvěma předchozími studiemi^{5,7} byli v komentované studii pacienti s CKD méně často léčeni i léky zpomalujícími tepovou frekvenci.

Omezenou preskripční medikace u pacientů s fibrilací síní a CKD jistě ovlivňuje nedostatek (až úplná absence) dat z randomizovaných kontrolovaných studií a trvalá nejistota ohledně toho, jaký je u těchto pacientů poměr mezi přínosem a riziky různých způsobů léčby. Data z některých observačních studií naznačují, že pacienti s fibrilací síní a CKD mohou na některé způsoby léčby reagovat jinak než pacienti s fibrilací síní v běžné populaci. Nasazení léků zpomalujících tepovou frekvenci může vést u pacientů se sníženou renální funkcí častěji k hypotenzi, pravděpodobně v souvislosti s užíváním další antihypertenzní medikace, a k bradykardií, pravděpodobně vzhledem k výraznému snížení renální clearance s následným prodloužením biologického poločasu některých betablokátorů až na dvojnásobek.⁸

Pacienti s CKD byli významně méně často léčeni DOAC i warfarinem, zejména pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m², což jistě souvisí s tím, že pacienti s CKD mají nejen vyšší riziko cévní mozkové příhody, ale i krvácení.^{9,10} V subanalýze studie SPAF III zaměřené na 516 pacientů s fibrilací síní a CKD (eGFR $30-49$ ml/min/1,73 m²) snížil warfarin s dávkami upravenými dle mezinárodního normalizovaného poměru (INR) ve srovnání s fixním warfarinem kombinovaným s kyselinou acetylsalicylovou riziko cévní mozkové příhody, aniž by zvýšil riziko závažného krvácení.¹¹

Nejvýraznější rozdíl byl v podílu pacientů léčených DOAC. Pacienti s CKD dostávali DOAC významně méně často, rozdíl

Pravděpodobnost toho, že pacienti dostanou stejnou terapii jako pacienti bez CKD, klesala s poklesem eGFR a byla výrazně vyjádřena zejména u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Ve skupině pacientů s eGFR $15-29$ ml/min/1,73 m² dostávalo bradykardizující medikaci ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí o 39 % méně pacientů, warfarin o 11 % méně a DOAC o 77 % méně pacientů. U pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² byl tento rozdíl ještě výraznější. I po korekci na přítomné komorbidity byli pacienti s eGFR $15-29$ ml/min/1,73 m² o 27 % méně často léčeni intervencemi, a u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² dokonce o 52 % méně častěji.

byl výrazný zejména u pacientů s nižší eGFR, což jistě souvisí s tím, že pro tuto populaci existují z hlediska účinnosti a bezpečnosti DOAC velmi omezená data. V současné době probíhá u pacientů s fibrilací síní a CKD několik studií s DOAC, včetně dvou studií srovnávajících apixaban s warfarinem u pacientů na dialýze. Post hoc analýzy velkých randomizovaných kontrolovaných studií s DOAC, které hodnotily subpopulaci pacientů se sníženou eGFR (eGFR $30-59$ ml/min/1,73 m²), ukázaly, že u pacientů s CKD3 jsou DOAC minimálně srovnatelně účinná a bezpečná jako u pacientů bez CKD.^{12,13}

Nedávno publikované výsledky studie¹⁴ ukázaly, že u hemodialyzovaných pacientů s fibrilací síní snížil rivaroxaban v dávce 10 mg ve srovnání s warfarinem riziko fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod o 59 % a současně snížil o 61 % i riziko velkého nebo život ohrožujícího krvácení.

Pacienti s fibrilací síní a CKD měli v této studii ve shodě s již citovanou starší (pacienti byli nabíráni v letech 2004–2006) a menší německou studií¹⁵ v závislosti na úrovni renální funkce klesající šanci být léčeni kardioverzí nebo radiofrekvenční ablaci.

V německé studii¹⁵ byli také pacienti s fibrilací a CKD méně často léčeni antiarytmiky, i když v rámci této skupiny léků byli o něco častěji léčeni amiodaronem. V této komentované studii nebyly po korekci na rozdíly v komorbiditách zjištěny žádné rozdíly v užívání antiarytmik mezi pacienty s fibrilací síní a sníženou, resp. normální renální funkcí.

Co udělat pro to, aby se léčba fibrilace síní u pacientů s CKD zlepšila? Především by bylo třeba mít více dat z randomizovaných klinických studií provedených specificky u pacientů se sníženou renální funkcí, včetně pacientů léčených náhradou funkce ledvin. Je zřejmé, že s klesající renální funkcí může být účinnost a bezpečnost řady léků a procedur ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí rozdílná. Abychom porozuměli rozdílům v preskripci léků a indikaci procedur, měli bychom mít také informace týkající se důvodů, proč lékaři tyto léky nebo intervence indikují méně často, a také stanoviska pacientů. Nevíme, zda např. intervence neodmítají častěji než pacienti bez CKD.

Hlavní předností komentované studie je velká dobře charakterizovaná a srovnatelným způsobem léčená populace s nově vzniklou fibrilací síní s kvalitními informacemi o medikaci, se spolehlivě určeným stadiem CKD a informacemi o řadě komorbidit. Nevýhodou je retrospektivní a observační charakter

studie, který neumožňuje posoudit důvody, proč byli (nebo nebyli) individuální pacienti léčeni některými léky nebo proč u nich byly (nebo nebyly) indikovány určité procedury.

Bylo by jistě zajímavé získat podobná data i pro českou populaci.

LITERATURA

1. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173–181.
2. 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.
3. 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.
4. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. “Renalism”: inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2462–2468.
5. 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.
6. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250.
7. Ullal AJ, Kaiser DW, Schmitt SK, et al. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:39–48.
8. Borchard U. Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking agents: clinical significance of hepatic and/or renal clearance. *Clin Physiol Biochem* 1990;8(Suppl. 2):28–34.
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. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2204–2215.
11. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, et al. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2599–2604.
12. Shin JJ, Secora A, Alexander GC, et al. Risks and benefits of direct anticoagulants across the spectrum of GFR among incident and prevalent patients with atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1144–1152.
13. Makani A, Saba S, Jain SK, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;125:210–214.
14. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1474–1483.