

# Vplyv obličkových funkcií u geriatrických pacientov s fibriláciou predsiení na liečbu orálnymi antikoagulanciami

S. Krčméry

## Súhrn

Fibrilácia predsiení u seniorov zvyšuje riziko vzniku cievnej mozgovej príhody, srdcového zlyhávania a zvyšuje celkovú mortalitu chorých. Známe limitácie antikoagulačnej liečby warfarínom viedli k zavedeniu nových orálnych antikoagulancií, kam patria priame inhibítory trombínu – dabigatrán a inhibítory faktoru Xa rivaroxabán, apixabán a edoxabán. Ich lepšia účinnosť a vyššia bezpečnosť v porovnaní s warfarínom aj u pacientov s chronickým ochorením obličiek predstavuje preferovanú alternatívu orálnej antikoagulačnej liečby u seniorov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení.

## Kľúčové slová

fibrilácia predsiení – warfarín – nové orálne antikoagulanciá

## Summary

**Oral anticoagulants and renal function in elderly patients with atrial fibrillation.** Atrial fibrillation increases the risk of cerebrovascular events and chronic cardiac failure and increases the total mortality rate in elderly patients. The previous limitations of oral anticoagulation therapy with warfarin have led to the introduction of new oral anticoagulants (NOAC) dabigatran, rivaroxaban, edoxaban and apixaban. The improved efficacy and safety of NOAC in the elderly and in patients with chronic kidney disease represent a new milestone in clinical medicine and are broadening the reach of anticoagulation therapy for atrial fibrillation.

## Key words

atrial fibrillation – new oral anticoagulants – geriatric medicine

## ÚVOD

Fibrilácia predsiení (FP) patrí k najrozšírenejším srdcovým arytmiám a jej prevalencia sa vekom zvyšuje až na 17,8 % u jedincov starších ako 85 rokov [1]. FP je asociovaná s niekoľkonásobne zvýšeným výskytom cievnej mozgovej príhody (CMP), kongestívneho srdcového zlyhávania a celkovej mortality seniorov [2,3]. Zhodnotenie rizika CMP a tromboembolizmu u chorých s FP je dôležitým krokom založeným na stratifikačných schémach uvedených v tab. 1 – CHADS2 a CHA2DS2-VASc skóre, ktoré zahŕňajú prídavné rizikové faktory vrátane príslušnosti do vekových skupín 65 – 74 rokov i nad 75 rokov (tab. 1) [4]. Pre stratifikáciu rizika krvácania u antikoagulovaných pacientov sa odporúča používať HAS-BLED skóre, ktoré dobre koreluje s rizikom krvácania. Ako vy-

plýva z tabuľky, starší vek nad 75 rokov je prídavným rizikovým faktorom [4].

## WARFARÍN VS. NOVŠIE ORÁLNE ANTIKOAGULANCIÁ

Medzi hlavné ciele antikoagulačnej liečby u starších pacientov s FP patrí prevencia CMP, prevencia systémovej embolizácie a minimalizácia rizika krvácajúcich komplikácií. U seniorov boli ako orálne antikoagulanciá donedávna používané hlavne antagonisti vitamínu K (VKA), teda warfarín. Limitácie warfarínu sú známe – nutnosť častejšieho monitorovania liečby, dlhý biologický polčas, pomalý nástup a ukončenie účinnosti liečby. Množstvo liekových a potravinových interakcií a ťažko predvídateľná farmakokinetika spôsobujú, že len menšia časť indikovaných pacientov je touto liečbou liečená v klinickej praxi. U senio-

rov a u pacientov s obličkovými ochoreniami a renálnou dysfunkciou je navyše potrebná zvýšená opatrnosť pri podávaní warfarínu pre vyššie riziko vzniku vaskulárnych kalcifikácií (Mönckebergova medioskleróza) a cerebrovaskulárnych príhod. Tzv. warfarínová nefropatia (warfarin-related nephropathy) je nedávno opísaná komplikácia warfarínovej liečby sprevádzaná inak nevysvetliteľným vzostupom sérového kreatinínu pri INR hodnotách  $\geq 3,0$ , ktorá je pravdepodobne spôsobená renálnou tubulárnou obštrukciou. Jej výskyt stúpa s vekom [5]. Všetky tieto limitácie warfarínu viedli k príchodu nových orálnych antikoagulancií (NOAK). Patria sem priame inhibítory trombínu (dabigatrán), ktoré inhibujú nielen voľný trombín, ale tiež trombín viazaný na fibrín, ako aj priame inhibítory faktora Xa v he-

Tab. 1. Skórovacie systémy CHADS2, CHAD2DS2-VASc, HAS-BLED a jednotlivé rizikové faktory. Upravené podľa [10].

CHADS2	Body	CHA2DS2-VASc	Body	HAS-BLED	Body
Congestive heart failure (kongestívne SZ)	1	Congestive heart failure/left ventricular dysfunction (kongestívne SZ/dysfunkcia ĽK)*	1	Hypertension (artériová hypertenzia) <sup>†</sup>	1
Hypertension (artériová hypertenzia)	1	Hypertension (artériová hypertenzia)	1	Abnormal renal <sup>‡</sup> or liver <sup>§</sup> function (abnormálne renálne alebo hepatálne funkcie)	1 pre každú
Age ≥75 y (vek ≥ 75 rokov)	1	Age ≥75 y (vek ≥ 75 rokov)	2	Stroke (MP)	1
Diabetes mellitus (DM)	1	Diabetes mellitus (DM)	1	Bleeding history or predisposition (anamnéza krvácania alebo predispozícia) <sup>†</sup>	1
Stroke (MP)	2	Stroke/TIA/thromboembolism (MP/TIA tromboembolizmus)	2	Labile INR (labilné INR)	1
		Vascular disease# (vaskulárne ochorenie)	1	Elderly (age ≥75 y) (starší vek ≥ 75 rokov)	1
		Age 65–74 y (vek 65 – 74 rokov)	1	Drugs or alcohol (lieky alebo alkohol)**	1 pre každú
		Sex category (ie, female sex) (pohlavie, napr. ženské)	1		
Maximum	6	Maximum	9	Maximum	9

CHADS2, CHAD2DS2-VASc a HAS-BLED – akronymy anglických slov nezávislých rizikových faktorov, INR – international normalized ratio, MP – mozgová príhoda, TIA – tranzitórny ischemický atak, SZ – srdcové zlyhanie, ĽK – ľavá komora

\* ejekčná frakcia ľavej komory ≤ 40 %; # predošlý srdcový infarkt, periférne artériové ochorenie a/alebo plaky v aorte; <sup>†</sup> systolický krvný tlak > 160 mm Hg, <sup>‡</sup> chronická dialýza, transplantácia obličiek alebo sérový kreatinín > 200 μmol/l, <sup>§</sup> chronické hepatálne ochorenie (napr. cirhóza) alebo bilirubín > 2-násobok horného limitu normálnych hodnôt alebo sérové transaminázy > 3-násobok horného limitu normálnych hodnôt; <sup>†</sup> predchádzajúce krvácanie vyžadujúce hospitalizáciu alebo spôsobujúce pokles hemoglobínu > 2 g/l a/alebo vyžadujúce transfúziu krvi alebo predispozícia ku krvácaniu, ako sú hemoragické diatézy alebo anémia; <sup>†</sup> očakávaný čas v terapeutickom rozpätí < 60 %; \*\* sprievodné užívanie aspirínu, nesteroidových protizápalových liekov alebo alkoholu > 20 U/ týždeň

mokoagulačnej kaskáde (apixabán, rivaroxabán, edoxabán). Účinnosť a bezpečnosť NOAK bola zhodnotená v štyroch klinických štúdiách: RE-LY (dabigatrán – 18 113 pacientov) [6], ROCKET-AF (rivaroxabán – 14 264 pacientov) [7], ARISTOTLE (apixabán, 18 201 pacientov) [8] a ENGAGE AF TIMI 48 (edoxabán – 21 105 pacientov) [9]. Ich charakteristiky a porovnanie je uvedené v tab. 2.

### ODPORÚČANIA NA PREVENCIU TROMBOEMBOLIZMU PRI NEVALVULÁRNEJ FP – NOVÉ ANTIKOAGULANCIÁ

NOAK – priame inhibítory trombínu (dabigatrán) alebo orálne inhibítory faktora Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) sa

odporúčajú u pacientov s FP, u ktorých je odporúčaná orálna antikoagulačná liečba. U pacientov po začatí liečby novými antikoagulanciami sa odporúča základné a následné pravidelné zhodnotenie renálnych funkcií (eGFR). Zhodnotenie by sa malo vykonať každoročne, častejšie u pacientov so stredne závažným renálnym poškodením, kde funkcia obličiek má byť kontrolovaná 2 – 3× ročne [1,2,10].

**Dabigatrán etexilát** je tzv. prodrug orálneho priameho inhibítora trombínu dabigatránu. Antikoagulačné účinky dabigatránu nastupujú veľmi rýchlo a pretrvávajú počas 24 hod. Vylučovanie dabigatránu prebieha prevažne (až 80 %) renálnou cestou. U pacientov s ťažkou

renálnou insuficienciou je dabigatrán kontraindikovaný. Výhodou dabigatránu je, že nie je metabolizovaný enzymami cytochrómu P450. Riziko potravinových a liekových interakcií je preto pomerne nízke. Frekvencia klinicky závažnejších krvácaní je tiež nízka (pod 2 %) [6]. Ak sa odporúča **dabigatrán**, pre väčšinu pacientov má sa zvoliť dávka 2 × 150 mg/deň v preferencii k dávke 2 × 110 mg/deň, nižšia dávka je odporúčaná u starších pacientov (vek >80), v prípade súbežného užívania ovplyvňujúcich liekov (napr. verapamil), v prípade vysokého rizika krvácania (HAS-BLED skóre ≥ 3) a u stredne závažného renálneho poškodenia (GF 30 – 49 ml/min).

Tab. 2. Porovnanie nových orálnych antikoagulancií (NOAK).

Charakteristika	apixabán	rivaroxabán	dabigatrán	edoxabán
Prodrug	nie	nie	áno	nie
Biologická dostupnosť	50%	80%	6%	62%
T max	3 – 4 hod	2 – 4 hod	1,25 – 6 hod	1 – 2 hod
Biologický polčas	~12 hod	7 – 11 hod	14 – 17 hod	10 – 14 hod
Vylučovanie obličkami	27 %	33, resp. 66 % <b>33 % neaktívny metabolit</b>	85 %	50 %
eGFR hranica pre redukciiu dávky	< 30 (15 – 29 ml/min) + opatrnosť	< 50 (15 – 49 ml/min)	< 50 (30 – 50 ml/min) 110 mg BD ak je ↑ riziko krvácania, ináč 150 mg BD	< 50 (15 – 49 ml/min)
Liečba sa neodporúča alebo je kontraindikovaná	< 15 ml/min neodporúča sa	< 15 ml/min neodporúča sa	< 30 ml/min kontraindikácia	< 15 ml/min neodporúča sa

T max – čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v plazme; eGFR – receptor epidermálneho rastového faktora; BD – 2 × denne

**Rivaroxabán** je vysoko selektívny reverzibilný priamy orálny inhibitor faktora Xa, ktorý sa po orálnom podaní rýchlo vstrebáva s maximom koncentrácie od 2 do 4 hod. Asi tretina lieku je vylučovaná renálne, dve tretiny sú metabolizované. Liek sa neodporúča užívať u pacientov s GF < 15 ml/min. Monitorovanie účinku rivaroxabánu nie je nutné [7]. Ak sa používa rivaroxabán, pre väčšinu pacientov sa má zväžiť dávka 20 mg 1× denne v preferencii k dávke 15 mg 1× denne, nižšia dávka je odporúčaná pri stredne závažnom renálnom poškodení (GF 15 – 49 ml/min) [1,2,7].

**Apixabán** je vysoko selektívny, reverzibilný priamy inhibitor faktoru Xa. Maximálna plazmatická koncentrácia po orálnom podaní sa dosiahne po 3 – 4 hod. Apixabán sa podáva vo všetkých indikáciách 2× denne, približne 25 % podanej dávky je vylúčené v nezmenenej forme močom. Pre prevenciu CMP u pacientov s FP je obvyklá odporúčaná dávka apixabanu 5 mg 2× denne; dávka 2,5 mg 2× denne je odporúčaná u pacientov s ≥2 nasledujúcimi kritériami: vek ≥80 rokov, hmotnosť < 60 kg alebo hladina sérového kreatinínu ≥ 133 μmol/l [2,8]. V štúdiu ARISTOTLE bol apixabán účinnejší a spojený s nižším výskytom závažných

krvácaní ako warfarín, konzistentne cez všetky stupne renálnej insuficiencie [8]. U starších pacientov (≥ 75 rokov) je benefit apixabánu vs. warfarín konzistentný s celkovým výsledkom vo všetkých hladinách eGFR. V porovnaní s warfarínom, liečba apixabánom redukovala výskyt CMP, úmrtí a závažných (major) krvácaní bez ohľadu na renálne funkcie. U pacientov s renálnou insuficienciou bola pri apixabáne pozorovaná výraznejšia redukcia závažných krvácaní v porovnaní s warfarínom. Tieto výsledky poukazujú, že apixabán môže byť vhodnou prevenciou CMP a krvácania u pacientov s FP a renálnou dysfunkciou [2,8]. V štúdiu AVERROES apixabán preukázal vyššiu účinnosť v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou bez výrazného nárastu rizika závažného krvácania [2,6,8].

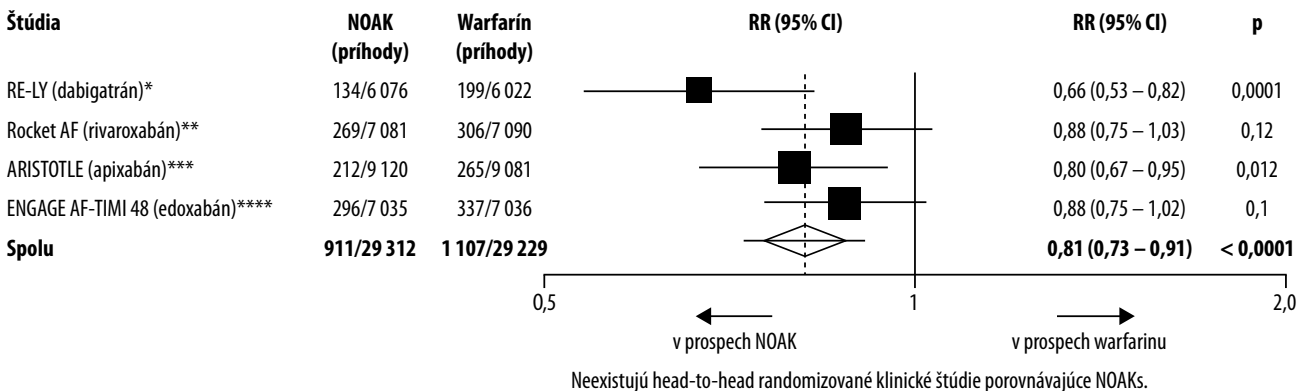
**Edoxabán** je vysoko selektívny reverzibilný priamy orálny inhibitor faktoru Xa, ktorý sa po orálnom podaní rýchlo vstrebáva s maximom plazmatickej koncentrácie od 1 do 2 hod. Asi 50 % lieku sa vylučuje renálne. Liek sa neodporúča užívať u pacientov s GF < 15 ml/min. Monitorovanie účinku edoxabánu nie je nutné. Ak sa používa edoxabán, pre väčšinu pacientov sa má zväžiť dávka 60 mg 1× denne, nižšia dávka 30 mg 1× denne

je odporúčaná pri stredne závažnom renálnom poškodení (GF 15 – 49 ml/min), ak je telesná hmotnosť ≤ 60 kg, pri súčasnom užívaní nasledujúcich P-gp inhibitorov – cyklosporín, dronedarón, erytromycín, ketokonazol [9].

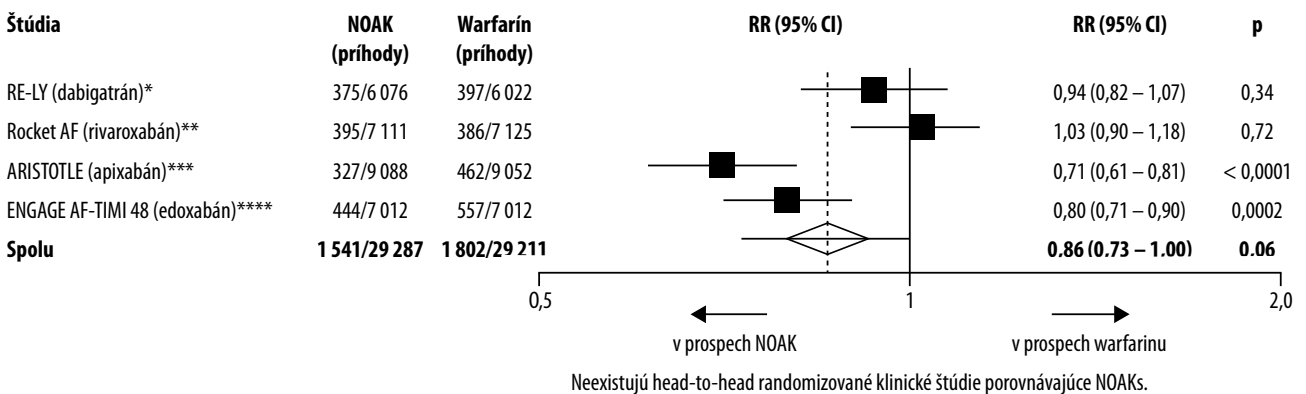
#### POROVNANIE NOVÝCH ORÁLNYCH ANTIKOAGULANCIÍ V PREVENCII CMP A SYSTÉMOVEJ EMBOLIZÁCIE U PACIENTOV S FP

Metaanalýza Ruffa et al je prvá analýza, ktorá obsahuje údaje o všetkých štyroch NOAK v prevencii CMP a systémovej embolizácie u pacientov s FP [11]. Autori vykonali metaanalýzu všetkých 71 683 pacientov, ktorí boli zahrnutí do štúdií RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF TIMI 48. Hlavnými cieľovými ukazovateľmi boli výskyt CMP a systémovej embolizácie, ischemickej CMP, hemoragickej CMP, výskyt celkovej mortality, infarktu myokardu, závažného krvácania, intrakraniálnej hemorágie a gastrointestinálneho krvácania. Tab. 3 ukazuje porovnanie účinnosti jednotlivých NOAK s warfarínom. Pacienti, ktorí užívali NOAK, mali signifikantne redukovaný primárny kompozitný endpoint – CMP a systémovú embolizáciu o 19 % v porovnaní s pa-

**Meta-analýza NOAK vs. warfarín v prevencii CMP u pacientov s FP: Účinnosť. Redukcia CMP/SE.**



**Meta-analýza NOAK vs. warfarín v prevencii CMP u pacientov s FP: Účinnosť. Redukcia ZÁVAŽNÉHO KVÁCANIA.**



FP – fibrilácia predsiení; SE – systémová embolizácia; CMP – cievna mozgová príhoda; NOAK – nová orálna antikoagulancia; BD: 2× denne; CI – confidence interval; RR – relatívne riziko  
 Analýza na základe intention-to-treat populácie. \*dabigatrán 150 mg BD; \*\*rivaroxabán 20 mg OD; \*\*\*apixabán 5 mg; \*\*\*\*edoxabán 60 mg OD.  
 Dávky boli redukované pre apixabán, rivaroxabán a edoxabán podľa kritérií v RKŠ.

**Obr. 1. Porovnanie efektívnosti prevencie SE, CMP a bezpečnosti jednotlivých NOAK vs. warfarín (celkové populácie štúdií). Upravno podľa [11].**

cientmi, ktorí užívali warfarín [11]. Benefit bol spôsobený predovšetkým výraznou redukciou hemoragickej CMP. NOAK boli združené tiež so signifikantnou redukciou celkovej mortality [1,2,11]. Z hľadiska primárneho endpointu (CMP alebo systémová embolizácia) bola hladina významnosti pre superioritu dosiahnutá len pri apixabáne a vyššej dávke dabigatránu 150 mg [2,11]. Táto metaanalýza uvedených štúdií s NOAK naznačuje, že zníženie rizika krvácania v porovnaní s warfarínom bolo nepriamo úmerné stupňu eliminácie liečiva obličkami, t.j. najvýznamnejší pokles závažných

krvácaní bol pri apixabáne 5 mg, ktorý má najnižšiu renálnu exkréciu [11]. Pri zmene antikoagulačnej liečby z warfarínu na NOAK by malo INR pred podaním NOAK poklesnúť pod 2,0, resp. podľa SPC. Odporúčania EKS požadujú u pacientov s trvaním FP ≥ 48 hod orálnu antikoagulačnú liečbu ≥ 3 týždne pred a ≥ 4 týždne po kardioverzii, bez ohľadu na jej metódu [2,10].

**ZÁSADY PERIOPERAČNÉHO MANAŽMENTU NOAK**

Pre chirurgické výkony s menším rizikom krvácania a u pacientov s normálnou

funkciou obličiek sa odporúča prerušiť NOAK 24 hod pred plánovanou operáciou. Pri operáciách, ktoré majú veľké riziko krvácania, posledné užitie NOAK by malo byť 48 hod pred operáciou [11]. Toto krátke obdobie prerušenia nevyžaduje preklenovaciu liečbu heparínom alebo nízkomolekulárnym heparínom. Pri znížených renálnych funkciách sa doba prerušenia liečby predlžuje. V pooperačnom období sa NOAK môžu začať podávať tak skoro, ako je možné dosiahnuť účinnú hemostázu. Účinok NOAK sa prejaví už počas niekoľkých hodín po podaní prvej dávky [2,10].

## ZÁVERY

Z hľadiska primárnych cieľových ukazovateľov (mozgová príhoda alebo systémová embolizácia) všetky štyri nové orálne antikoagulanciá preukázali noninferioritu v porovnaní s warfarínom, ale hladina významnosti pre superioritu bola dosiahnutá len pri apixabáne a vyššej dávke dabigatránu 2 × 150 mg. Z bezpečnostného hľadiska všetky nové antikoagulanciá signifikantne znížovali incidencia hemoragickej CMP a intrakraniálnej hemorágie. Superioritu vo výskyte závažných krvácaní oproti warfarínu potvrdili jedine apixabán, edoxabán a nižšia dávka dabigatránu 110 mg (obr. 1).

Renálne implikácie u seniorov:

- **apixabán** signifikantne redukuje výskyt závažných krvácaní oproti warfarínu, rozdiel v prospech apixabánu stúpa s poklesom funkcie obličiek (eGFR),
- **edoxabán** u pacientov eGFR < 50 až 30 ml/min signifikantne redukuje závažné krvácanie [9],
- menej výrazný benefit oproti warfarínu prináša redukovaná dávka **rivaroxabánu** (15 mg 1× denne) u pacientov so zníženou eGFR < 50 až 30 ml/min,
- **dabigatrán**, ktorý má najvyššiu renálnu exkréciu, nie je prvou voľbou medzi NOAK u pacientov v 3. a vyššom štádiu chronickej choroby obličiek.

V súčasnosti niet pochýb o tom, že NOAK sú, na základe účinnosti a bezpečnostného profilu, u značného počtu pacientov s nevalvulárnou FP a zvýšeným rizikom mozgovej príhody a systémovej embolizácie, osobitne u starších pacientov, preferovanou alternatívou k warfarínu. V porovnaní s warfarínom majú dôležité výhody, nižšie riziko krvácania, nemajú žiadne významné interakcie s potravinami, majú menej interakcií s liekmi, nie je potrebný častý laboratórny monitoring a ani úprava dávkovania u pacientov vo vyšších vekových skupinách.

## Literatúra

1. Dentali F, Riva N, Crowther M et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126(20): 2381–2391. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115410.
2. 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33(21): 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
3. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16(1): 6–14. doi: 10.1093/europace/eut263.
4. Fuster V, Chinitz JS. Net clinical benefit of warfarin: extending the reach of antithrombotic therapy

for atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 125(19): 2285–2287. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.102319.

5. Nimmo C, Wright M, Goldsmith D. Management of atrial fibrillation in chronic kidney disease: double trouble. *Am Heart J* 2013; 166(2): 230–239. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.010.
6. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013; 128(3): 237–243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. The ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981–992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
10. Kmec J. Nové antikoagulanciá a ich význam u pacientov s fibriláciou predsiení a rizikom cievej mozgovej príhody. *Medinews* 2014; 1: 16–22.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

prof. MUDr. Silvester Krčmery, CSc.  
II. klinika geriatrickej LF UK a UNsP  
Milosrdní bratia, Bratislava  
skrcrmery@milosrdni.sk