

FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

Dabigatran u pacjenta z migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek. Przeciwwskazany? Można rozważyć? Zaleca się?

Podsumowanie najnowszych badań i wytycznych naukowych z perspektywy skuteczności i bezpieczeństwa kardiologicznego oraz nefrologicznego

Dabigatran in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Contraindicated? May be considered? Should be used?

Summary of the newest scientific findings and clinical guidelines from the perspective of cardiac and renal safety and efficacy

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD) często współwystępuje z migotaniem przedsionków (AF). Obecność CKD powoduje nie tylko zwiększenie ryzyka zakrzepowo-zatorowego oraz ryzyka krwawień, ale także w istotny sposób modyfikuje farmakokinetykę leków przeciwzakrzepowych, sprawiając, że lekarze praktycy muszą szukać rozwiązań przeznaczonych dla tej grupy pacjentów. W jaki sposób leczyć pacjentów z CKD i AF? Czy leki przeciwzakrzepowe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) mogą być bezpiecznie stosowane u tych osób? Wreszcie, czy jeden z nich — dabigatran — powinien być preferowany i dlaczego? Odpowiedzi na te i inne pytania dotyczące CKD u pacjentów z AF powinno dostarczyć niniejsze opracowanie.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (2), 65–74

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, migotanie przedsionków, dabigatran

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is often associated with atrial fibrillation (AF). The co-prevalence of these diseases not only causes an increased risk of thromboembolism and bleeding, but also significantly modifies the pharmacokinetics of anticoagulants. Therefore, it forces clinicians to look for solutions dedicated to this group of patients. How to treat patients with CKD and AF? Can non-vitamin K oral

Adres do korespondencji:

dr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

anticoagulants (NOAC) be safely used in these patients? And finally, should one of them — dabigatran be preferred, and why? The analysis presented below aims to provide answers to these and other questions concerning AF and CKD.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (2), 66–74

Key words: chronic kidney disease, atrial fibrillation, dabigatran

WPROWADZENIE

Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jest jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonu z ich przyczyny [1, 2]. Definiuje się ją jako utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące nieprawidłowości dotyczące budowy i/lub funkcji nerek. Nieprawidłowości te mogą obejmować zaburzenia budowy strukturalnej nerek wykrywanych metodami obrazowymi lub histopatologicznymi. Podstawowa klasyfikacja CKD jest oparta na

wielkości wydalania albumin z moczem oraz stopniu obniżenia szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*). Klasyfikację stopni upośledzenia funkcji nerek, zgodną z zaleceniami nefrologicznymi, przedstawiono w tabeli 1 [3]. W praktyce klinicznej znacznie częściej stosuje się klasyfikację uproszczoną, zgodnie z którą wyróżniono 5 zależnych od eGFR stadiów CKD (tab. 2) [3]. Zaburzenia czynności nerek wpływają na funkcjonowanie całego organizmu, modyfikując chorobowość i ryzyko zgonu.

Tabela 1. Kategorie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) oraz albuminurii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek według *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, 2012 (źródło [3])

GFR		
Kategoria GFR	Wartość GFR [ml/min/1,73 m ²]	Opis
G1	≥ 90	Prawidłowy lub zwiększony GFR
G2	60–89	Niewielkie zmniejszenie GFR
G3a	45–59	Zmniejszenie GFR między niewielkim a umiarkowanym
G3b	30–44	Zmniejszenie GFR między umiarkowanym a ciężkim
G4	15–29	Ciężkie zmniejszenie GFR
G5	< 15	Schyłkowa niewydolność nerek
Albuminuria		
Kategoria albuminurii	Dobowa utrata z moczem [mg/d.]	Wskaźnik albumina/kreatynina [mg/g]
A1	< 30	< 30
A2	30–300	30–300
A3	> 300	> 300

Tabela 2. Stadia przewlekłej choroby nerek

Stadium	Charakterystyka	GFR [ml/min/1,73 m ²]
1.	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	≥ 90
2.	Uszkodzenie nerek z niewielkim lub zmniejszonym GFR	60–89
3.	Umiarkowane zmniejszenie GFR	30–59
4.	Ciężkie zmniejszenie GFR	15–29
5.	Schyłkowa niewydolność nerek	< 15 lub leczenie dializami

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik przesączania kłębuszkowego

SKALA PROBLEMU — JAK CZĘSTO CKD

WSPÓLISTNIEJE Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW?

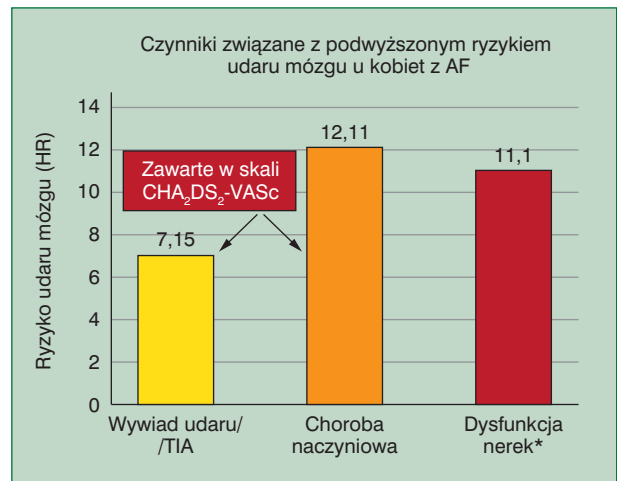
W populacji ogólnej częstość występowania migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) szacuje się na 1–2% [4]. Odsetek ten jest znacząco wyższy w grupie pacjentów z CKD. Zależnie od przyjętej metody monitorowania rytmu serca częstość występowania arytmii w tej grupie pacjentów jest oceniana na 7–18%, a wśród pacjentów powyżej 70. roku życia — nawet na 12–25% [5, 6]. Wzrost częstości występowania AF odnotowuje się już u pacjentów z nieznacznym upośledzeniem funkcji nerek, a wraz z dalszym spadkiem eGFR zwiększa się częstość arytmii [7]. W badaniu CRIC (*The Chronic Renal Insufficiency Cohort*), do którego włączono pacjentów z eGFR poniżej 45 ml/min, częstość występowania AF wyniosła 20,4% [8]. Podchodząc do problemu z drugiej strony i analizując wszystkich pacjentów z AF, łatwo stwierdzić, że w tej grupie kryteria rozpoznania CKD spełnia 10–15% chorych [9]. Wysoka częstość współwystępowania obu schorzeń wynika prawdopodobnie z łączących je wspólnych czynników ryzyka, takich jak między innymi nadciśnienie tętnicze i dysfunkcja śród-błonka naczyniowego. Również inne schorzenia, takie jak otyłość czy cukrzyca, przyczyniają się do negatywnego przebiegu obu chorób, sprawiając, że pacjenci z CKD oraz z AF cechują się gorszym rokowaniem niż osoby zdrowe.

RYZYKO ZAKRZEPOWO-ZATOROWE U PACJENTÓW Z CKD

Obniżenie ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych w omawianej grupie chorych stanowi ogromne wyzwanie. Wynika to z kilku faktów, z którymi należy się zapoznać, zanim wybierze się sposób leczenia przeciwkrzepliwego odpowiedni dla pacjenta z AF i CKD. Można je podsumować w kilku niżej opisanych punktach.

Ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest podwyższone u wszystkich pacjentów z CKD

Według obowiązujących obecnie zaleceń u pacjentów z AF ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest określane w skali CHA₂DS₂-VASc (lub wg jej starszego, prawdopodobnie mniej doskonałego odpowiednika, tj. skali CHADS₂). Skale te są oparte na takich czynnikach ryzyka, jak: wiek, płeć, choroby współistniejące, w tym niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty udar mózgu czy incydenty sercowo-naczyniowe [9]. Obie wspomniane skale są jednak wysoce niedoskonałe i, tak jak poprzednio prezentowano, nie uwzględniają wielu

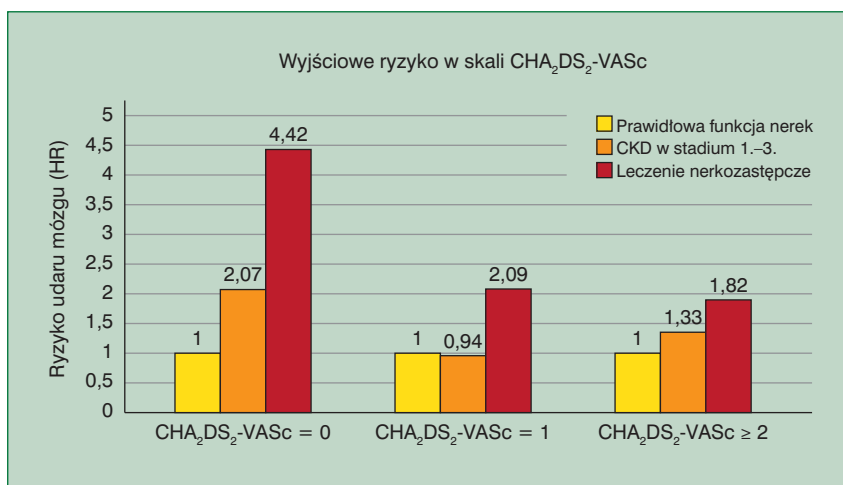


Rycina 1. Porównanie wpływu dysfunkcji nerek na ryzyko zakrzepowo-zatorowe u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) z uwzględnieniem wybranych czynników ujętych w klasycznych skalach oceny (na podstawie [14]); *szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) < 60 ml/min/1,73; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowy napad niedokrwienny

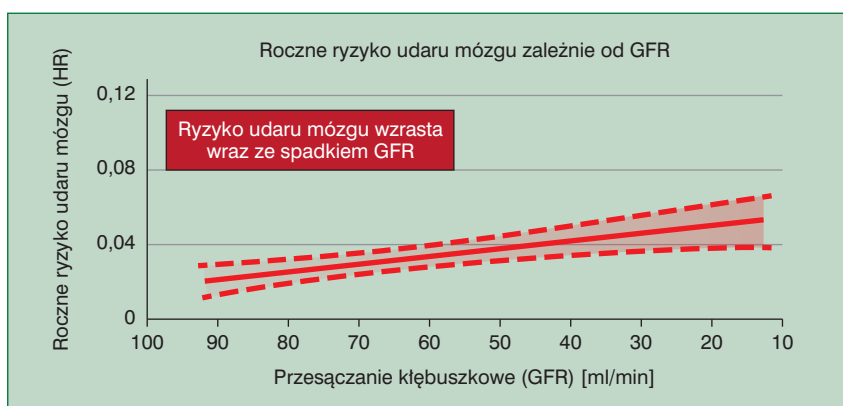
istotnych czynników ryzyka, takich jak parametry echokardiograficzne czy obturacyjny bezdech senny [10–12]. Jednak, co znacznie istotniejsze w kontekście omawianej tematyki, żadna z tych skal nie uwzględnia obecności CKD. W badaniu dotyczącym pacjentek z AF i obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, którego wyniki niedawno opublikowano, wykazano, że dysfunkcja nerek — określana jako spadek eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² — jest czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu istotniejszym nawet niż wywiad udaru w przeszłości, który według obu skal ryzyka stanowi wskazanie do rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego [13] (ryc. 1).

Co więcej, obserwuje się dwie istotne właściwości związane z ryzykiem udaru mózgu, mianowicie jest ono istotnie wyższe u pacjentów z CKD niezależnie od tego, jakie było wyjściowe ryzyko ocenione w skali CHA₂DS₂-VASc, a także zwiększa się wprost proporcjonalnie do stopniowego spadku przesączania kłębuszkowego, co zobrazowano odpowiednio na rycinach 2 i 3 [15, 16].

Od czego zależy wysokość ryzyka, jakim są obciążeni pacjenci z AF i CKD? Z jednej strony wpływa na nie samo schorzenie, z drugiej — częstsze współwystępowanie innych, częściowo omówionych wyżej, czynników ryzyka ściśle związanych z CKD. Obrazuje to zmiana struktury populacji pacjentów zależnie od wykładników funkcji nerek [19]. W grupie kontrolnej, z prawidłowym eGFR,



Rycina 2. Przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) jako czynnik ryzyka zakrzepowo-zatorowego niezależny od wyjściowego ryzyka ocenianego w skali CHA₂DS₂-VASc [17]; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka



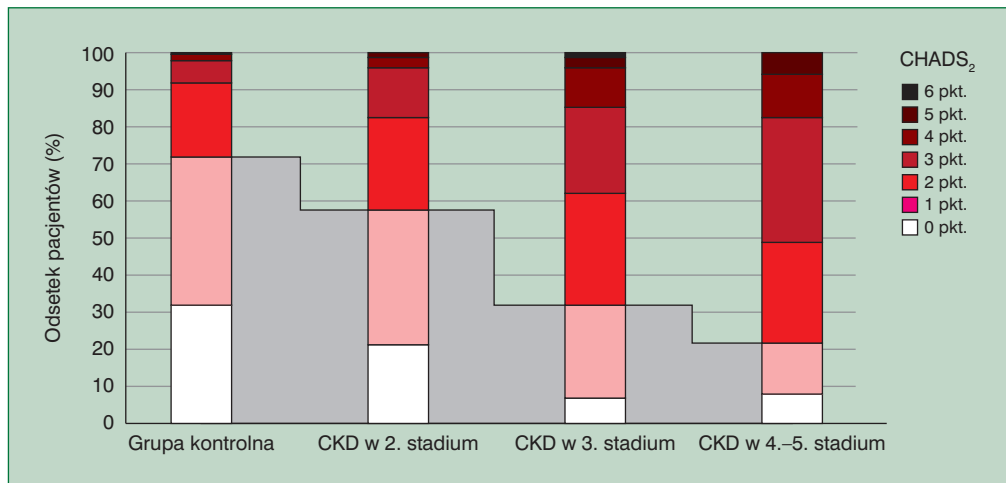
Rycina 3. Zależność między pogorszeniem funkcji nerek a wzrostem ryzyka udaru mózgu [18]; GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik przesączania kłębuszkowego; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka

blisko 70% pacjentów jest kwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka, natomiast spośród pacjentów z CKD w 3. stadium — już tylko 30%, a spośród osób z CKD w stadium 4. lub 5. do grupy wysokiego ryzyka kwalifikuje się aż 80% (ryc. 4).

Ryzyko u pacjentów z CKD i AF nie ogranicza się jedynie do udarów mózgu. W tej grupie obserwuje się też zwiększoną częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (również stanowiącej jedno z głównych wskazań do leczenia przeciwzakrzepowego). Podobnie jak w przypadku udaru mózgu obserwuje się wzrost ryzyka wystąpienia tej choroby wraz ze spadkiem wartości eGFR [20]. Inne powikłania stwierdzane w omawianej grupie chorych obejmują także podwyższone ryzyko krwawień oraz ryzyko zgonu ściśle związane z upośledzeniem funkcji nerek i obniżeniem eGFR [14, 17, 18].

Leczenie doustnymi antykoagulantami u pacjentów z CKD pomaga skutecznie obniżyć ryzyko zakrzepowo-zatorowe

W świetle omawianego wyżej problemu można sobie zadać pytanie, czy zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego wiąże się z korzyściami, skoro pacjenci z AF i CKD są obarczeni wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, a część ze stosowanych u nich leków nie działa w sposób optymalny? Odpowiedź jest krótka: tak, wiąże się. W odniesieniu do antagonistów witaminy K większość dostępnych dowodów naukowych pochodzi z badań obserwacyjnych, niemniej jednak wskazują one, że leczenie warfaryną istotnie obniża ryzyko udaru mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z AF i CKD. Zależnie od przyjętych kryteriów włączenia i definicji punktów końcowych opisywana redukcja ryzyka może znacznie przekraczać 50% [21, 22]. W odniesieniu do doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących



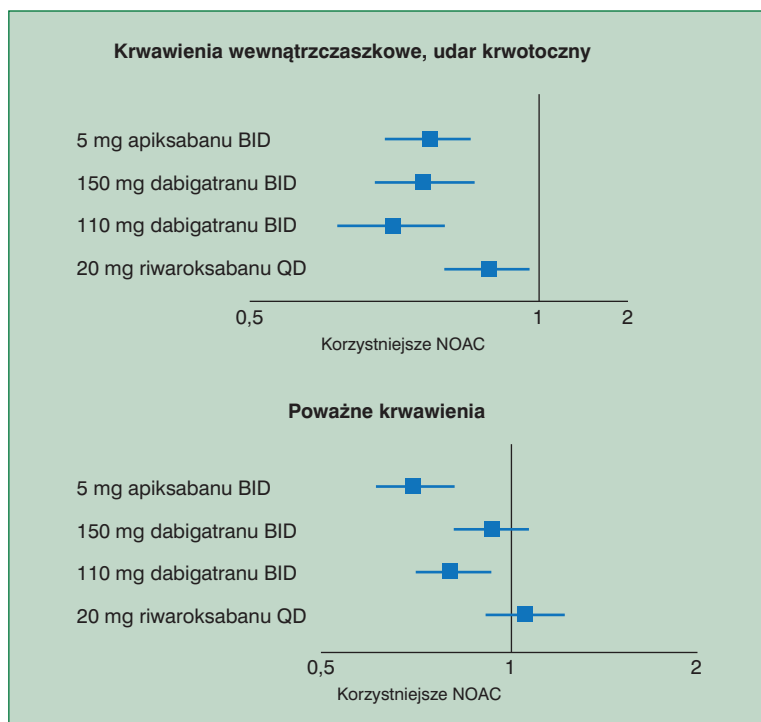
Rycina 4. Związek przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) z ryzykiem zakrzepowo-zatorowym ocenianym w skali CHADS₂ [21]

antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*) istnieją jeszcze silniejsze dane pochodzące z badań klinicznych. Do tej pory prawdopodobnie wszyscy lekarze wielokrotnie zapoznawali się z wynikami badań, które spowodowały, że NOAC stanowią obecnie preferowany sposób leczenia w grupie pacjentów z AF. Metaanalizy dotyczące stosowania NOAC w tej podgrupie pacjentów wskazują, że przy łącznym rozpatrywaniu wszystkich leków z tej grupy ich zastosowanie wiązało się z niższym o 20% ryzykiem udaru mózgu lub zatorowości obwodowej u pacjentów z AF niż to obserwowano w przypadku zastosowania warfaryny (wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,80; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,66–0,96) [23]. Co więcej, spośród badań włączonych przez autorów do analizy jedynie w tym dotyczącym dabigatranu udało się osiągnąć istotność statystyczną. Było to badanie RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy*), czyli — jak należy zaznaczyć — także jedyne badanie poświęcone NOAC, w którym udało się wykazać większą redukcję ryzyka udaru niedokrwinnego w stosunku do obserwowanej w przypadku warfaryny oraz potwierdzić większą redukcję ryzyka udaru mózgu lub zatorowości obwodowej (w obu przypadkach w odniesieniu do większej dawki leku) w populacji ogólnej [24]. Do badania, podobnie jak w innych analizach, nie włączono pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek; kryterium dyskwalifikacji z badania stanowił w tym przypadku klirens kreatyny poniżej 30 ml/min. Należy zaznaczyć że dawka dabigatranu (150 lub 110 mg 2 razy/d. [BID, *bis in die*]) w czasie trwania badania RE-LY nie była dobierana na podstawie funkcji nerek, tak jak się to dzieje obecnie w praktyce

klinicznej. Celem analizy *post hoc* omawianego badania było potwierdzenie, czy stwierdzany korzystny efekt kliniczny utrzymuje się niezależnie od funkcji nerek [25]. Wykazano, że obniżenie ryzyka udaru mózgu lub zatorowości obwodowej niezależnie od wyjściowej funkcji nerek (określanej na podstawie klirensu kreatyniny ≥ 80 ml/min, 50–80 lub < 50 ml/min) było większe niż obserwowane w przypadku warfaryny dla dawki 150 mg BID i takie samo jak w przypadku warfaryny dla dawki 110 mg BID. Potwierdziło to, że dabigatran jest lekiem skutecznym u pacjentów z CKD w stadiach 1.–3. oraz że stosowanie go u pacjentów nawet z eGFR 30–50 ml/min wiąże się z korzyściami klinicznymi.

Pacjenci z CKD są obarczeni wyższym ryzykiem krwawień, które można obniżyć za pomocą NOAC

Należy pamiętać, że CKD łączy się z podwyższonym ryzykiem krwawień opisanym na tyle dokładnie, że ujęto to w powszechnie wykorzystywanej skali oceny ryzyka HAS-BLED, dlatego, wybierając antykoagulant, należy równoważyć siłę działania wraz z bezpieczeństwem stosowania leku [9]. Krwawienia, zwłaszcza śródczaszkowe, są jednym z najgroźniejszych powikłań leczenia przeciwzakrzepowego. Tak szybkie i szerokie wprowadzenie do praktyki klinicznej NOAC było spowodowane przede wszystkim faktem, że w porównaniu z warfaryną cechowały się one niższym ryzykiem powikłań krwotocznych. Z analiz największych badań dotyczących NOAC wynika, że wszystkie leki z tej grupy są bezpieczniejsze od warfaryny w odniesieniu do krwawień śródczaszkowych i udaru krwotocznego mózgu oraz co najmniej równie bezpieczne w zakresie poważnych krwawień (ryc. 5).



Rycina 5. Redukcja ryzyka krwawień związana ze stosowaniem poszczególnych doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*); BID (*bis in die*) — 2 razy/dobę; QD (*quaque die*) — raz na dobę

Tabela 3. Farmakokinetyka doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (źródło [26])

Cecha	Warfaryna	Dabigatran	Riwaroksaban	Apiksaban
Eliminacja drogą nerkową (%)	92	80	66	27
Wiązanie z białkami osocza (%)	94	34–35	92–95	87
Okres półtrwania [h]	40	14–17	5–9	10–14
Szczyt działania [h]	72–96	2	2–4	3–4
Możliwość odwrócenia działania za pomocą hemodializy	Nie	Tak	Nie	Nie

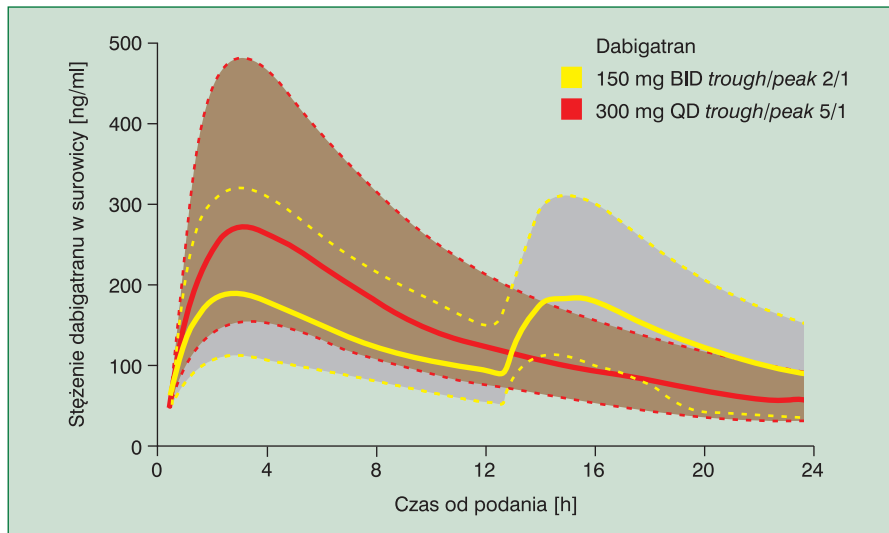
W przypadku samego dabigatranu cytowana już analiza badania RE-LY dotycząca pacjentów z CKD pokazała, że częstość krwawień jest ściśle związana z wartością GFR, niezależnie od tego, czy pacjenci są leczeni warfaryną czy NOAC [25]. Nawet u osób z umiarkowanym upośledzeniem funkcji nerek ryzyko krwawień w przypadku zastosowania dabigatranu nie jest istotnie wyższe niż w przypadku warfaryny, a większe bezpieczeństwo obserwuje się w niektórych podgrupach, gdy jest stosowana zmniejszona dawka leku (110 mg BID).

Leki przeciwkrzepliwie (nowszej i starszej generacji) są wydalane przez nerki

Jak to podkreślano na początku, metabolizm leków, w tym także NOAC, może być zmieniony u pacjentów z pogorszeniem funkcji nerek. W dużej mierze zmiany

w farmakokinetyce wynikają z upośledzenia nerkowego wydalania leku. Wielu sceptyków twierdzi, że z tego powodu stosowanie dabigatranu — w dużej mierze wydalanego drogą nerkową — może nie być bezpieczne u pacjentów z CKD. Czy to prawda? By odpowiedzieć na to pytanie, warto spojrzeć na poniższą tabelę (tab. 3) [26, 27].

Żaden ze stosowanych obecnie leków przeciwkrzepowych nie jest wydalany z pominięciem nerek. Co więcej, starsza warfaryna jest wydalana tą drogą w ponad 90%, czy więc nie będzie stwarzać dla pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek jeszcze większego zagrożenia niż NOAC, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, gdy lekarz jest zmuszony empirycznie ustalać właściwą dawkę leku. Riwaroksaban, w porównaniu z dabigatranem, jest wydalany drogą nerkową w stopniu mniejszym tylko o 14%. Dabigatran może jednak



Rycina 6. Stabilność farmakokinetyczna dabigatranu osiągnięta dzięki dawkowaniu leku 2 razy/dobę (BID, *bis in die*) (na podstawie [28]); QD (*quaque die*) — raz na dobę; *trough/peak* — wskaźnik *trough/peak*

wykazywać pewną przewagę nad tym ostatnim. Tak jak to zaprezentowano na łamach innej pracy poglądowej, NOAC podawane 2 razy/dobę cechują się lepszym profilem farmakokinetycznym oraz większą stabilnością i mniejszym maksymalnym osiąganym stężeniem oraz brakiem gwałtownego spadku stężeń, co jest szczególnie istotne u pacjentów z CKD [28, 29] (ryc. 6). Dodatkowy atut, który jest właściwy jedynie dabigatranowi, to możliwość odwrócenia jego działania za pomocą hemodializy.

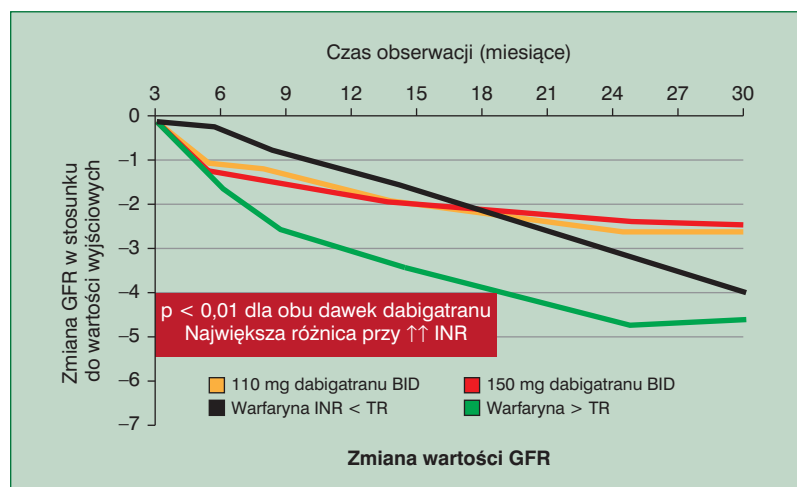
W wytycznych nie określono starych „leków przeciwzakrzepowych” (warfaryny i acenokumarolu) jako preferowanych u pacjentów z CKD

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2012 roku bardzo szeroko i dokładnie opisano NOAC, podkreślając ich pozycję jako leków z wyboru w grupie pacjentów z AF i podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym [9]. Choć codzienna praktyka kliniczna wskazuje, że wielu lekarzy z rezerwą podchodzi do stosowania NOAC u pacjentów z AF i CKD, to w żadnym punkcie dokumentu nie napisano, że takie leczenie nie powinno być stosowane. Przeciwnie; w wytycznych podano, że „NOAC są rozsądnym rozwiązaniem w doustnym leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z AF oraz lekką do umiarkowanej CKD” [9]. Równocześnie nadmieniono, że żaden NOAC nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). W przypadku obecności CKD, jak wiadomo, dabigatran będzie wymagał zmniejszenia dawki do 110 mg BID, aby zrównoważyć bilans korzyści i ryzyka. Nieco inne regula-

cje prawne obowiązują w Stanach Zjednoczonych, gdzie na podstawie analiz farmakokinetycznych stosowanie dabigatranu w zmniejszonej dawce 75 mg BID dopuszczono u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15–29 ml/min. W badaniach służących ocenie takiego dawkowania leku stwierdzono, że łączy się ono z bezpieczeństwem, nie prowadząc do akumulacji leku, a jednocześnie zapewnia dobry efekt przeciwkrzepliwy [30]. Jeszcze raz należy jednak podkreślić, że zarówno w europejskiej rejestracji leku, jak i w polskich wytycznych nie pozwolono stosować żadnego NOAC u polskich pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min. Jest to natomiast bezpieczne u pacjentów z uszkodzeniem nerek w mniejszym stopniu.

Nieprawidłowo dobrane leczenie przeciwzakrzepowe może powodować stopniowe upośledzenie funkcji nerek

W doborze właściwego leku przeciwzakrzepowego powinno się uwzględniać nie tylko to, jak CKD działa na farmakokinetykę leków, ale również to, czy same leki nie będą powodować stopniowego pogorszenia funkcji nerek. W literaturze już opisywano niekorzystny wpływ warfaryny na nerki, który jest spowodowany dwoma zjawiskami. Z jednej strony prezentowano przypadki indukowanej warfaryną kalcyfikacji nerek, występującej nawet u pacjentów poddanych terapii tym lekiem, u których wyjściowo CKD nie występowała [31, 32]. Z drugiej strony opisywano także zjawisko indukowanej warfaryną nefropatii — definiowane jako niedający się wyjaśnić innymi przyczynami wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o co najmniej 0,3 mg/dl w ciągu tygodnia od osiągnięcia wartości międzynarodowego wskaźnika



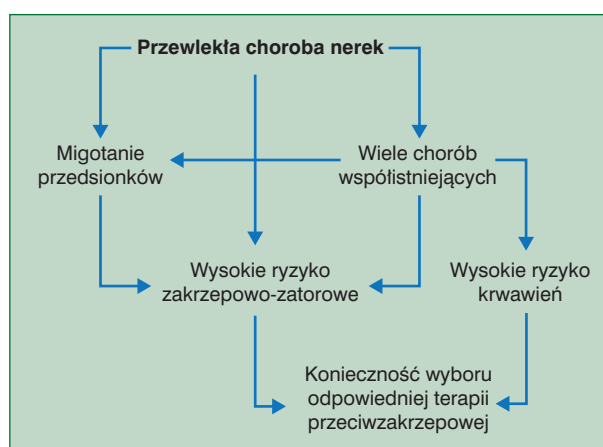
Rycina 7. Zmiana parametrów funkcji nerek związana ze stosowaniem warfaryny lub dabigatranu (na podstawie [34]); TR (*therapeutic range*) — przedział terapeutycznych wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*); GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik przesączania kłębuszkowego; BID (*bis in die*) — 2 razy/dobę

znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*) równej 3,0 lub więcej. Postuluje się, że występowanie nefropatii indukowanej warfaryną jest pochodną krwotoków śródkłębuszkowych, zatykania cewek nerkowych przez złogi erytrocytów, apoptozy komórek śródbłonna kłębuszków także bezpośrednio indukowanej przez warfarynę, ale też zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym obserwowanym u pacjentów z AF [33]. Co istotne, podobnych zjawisk nie opisywano w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, a w odniesieniu do dabigatranu opisano nawet pewne korzyści.

Podczas zjazdu ESC w 2014 roku zaprezentowano dane dotyczące wpływu stosowania przez 2 lata dabigatranu na funkcję nerek [34]. Wykazano, że — w stosunku do warfaryny — stosowanie dabigatranu, zarówno w dawce 110 mg BID, jak i 150 mg BID, łączy się ze spowolnieniem progresji CKD. Omawiany efekt obserwowano również w podgrupie chorych na cukrzycę, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko szybkiej CKD. Na rycinie 7 przedstawiono podsumowanie opisanych zjawisk — u pacjentów stosujących warfarynę GFR pogarsza się w sposób niemal liniowy, zwłaszcza w grupie z INR przekraczającym wartości terapeutyczne, natomiast w grupie leczonej dabigatranem obserwowane niekorzystne zmiany są istotnie mniejsze [34].

PODSUMOWANIE

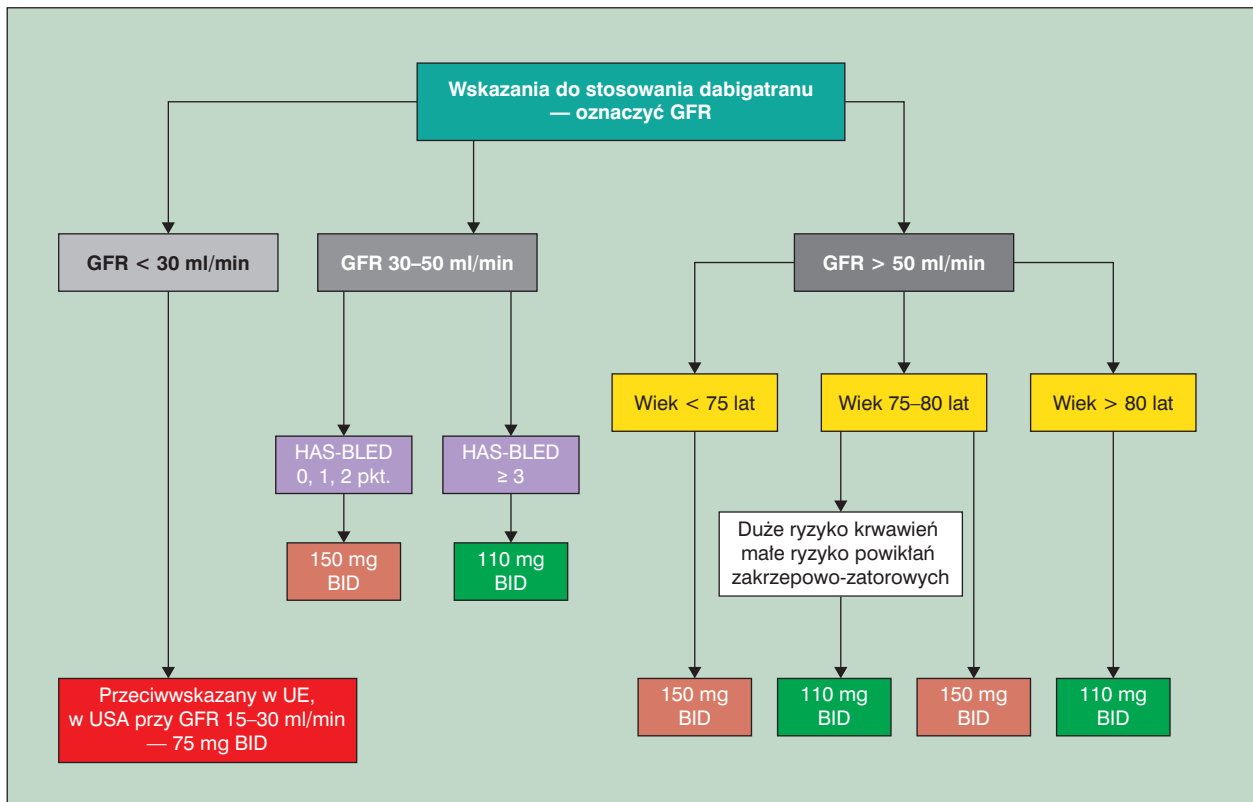
Jak zatem leczyć przeciwzakrzepowo pacjenta z AF i CKD? Z całą pewnością mając na uwadze schemat ukazany na rycinie 8. Zgodnie z nim u pacjenta z AF współ-



Rycina 8. Schemat zależności między migotaniem przedsionków i przewlekłą chorobą nerek

występowanie CKD powoduje jednocześnie zwiększenie ryzyka zarówno zatorowo-zakrzepowego, jak i powikłań krwotocznych, zmuszając lekarza do wyboru odpowiedniej strategii leczenia (ryc. 9) [35].

W kontekście przedstawionych wyżej danych oraz aktualnych zaleceń ESC leki z grupy NOAC stanowią lepszą i bezpieczniejszą niż antagoniści witaminy K alternatywę w obniżaniu ryzyka udaru mózgu i powinny być preferowane w miejsce „starych” leków. Aby jednak właściwie wybrać odpowiedni NOAC spośród dostępnych na polskim rynku, należy jeszcze raz rozważyć profil korzyści i ryzyka oraz dostępne dane oparte na dowodach naukowych (*evidence-based medicine*). Dabigatran może być lekiem szeroko stosowanym w grupie



Rycina 9. Schemat dawkowania dabigatranu zależnie od czynników ryzyka (na podstawie [35]); GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik przesączania kłębuszkowego; BID (*bis in die*) — 2 razy/dobę; UE — Unia Europejska; USA — Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek, ponieważ:

- jako jedyny według metaanaliz skuteczniej od warfaryny redukuje ryzyko udaru mózgu lub zatorowości obwodowej u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (iloraz szans [OR, *odds ratio*] dla rivaroksabanu 0,87; 95% CI 0,63–1,19, OR dla apiksabanu 0,60; 95% CI 0,32–1,10, OR dla dabigatranu 0,72; 95% CI 0,57–92) [36];
- stosowanie dabigatranu łączy się z niższym ryzykiem krwawień niż stosowanie warfaryny;
- dabigatran to jedyny lek przeciwzakrzepowy, w odniesieniu do którego wykazano korzystny wpływ na progresję CKD względem warfaryny;
- profil dawkowania 2 razy/dobę zapewnia większą stabilność farmakokinetyczną dabigatranu, a przez to jego większe bezpieczeństwo w porównaniu z lekami przeciwkrzepliwymi stosowanymi raz na dobę;
- wyniki pierwszego badania klinicznego z zastosowaniem dabigatranu opublikowano w 2009 roku — już 6 lat temu, co sprawia, że przestał on już być „nowym lekiem przeciwkrzepliwym”; doświadczenie kliniczne dotyczące jego stosowania jest szerokie,

także w wymagających grupach pacjentów, takich jak osoby z CKD.

PIŚMIENNICTWO

1. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. i wsp. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
2. Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H. i wsp. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 47–55.
3. Stevens P.E., Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158: 825–830.
4. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
5. Wetmore J.B., Mahnken J.D., Figler S.K. i wsp. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int.* 2012; 81: 469–476.
6. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. i wsp. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart J.* 2010; 159: 1102–1107.
7. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. i wsp. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102: 1056–1059.
8. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. i wsp. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart J.* 2010; 159: 1102–1107.

9. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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: 2719–2747.
10. Hryniewicz-Szymanska A., Dlużniowski M., Platek A.E. i wsp. Association of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores with left atrial enlargement: a prospective cohort study of unselected atrial fibrillation patients. *J. Thromb. Thrombolysis* 2014 Dec 10 [złożone do druku].
11. Szymanski F.M., Filipiak K.J., Platek A.E. i wsp. Assessment of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Sleep Breath.* 2014 Aug 2 [złożone do druku].
12. Szymanski F.M., Platek A.E., Filipiak K.J. Is obstructive sleep apnea associated with the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? *Int. J. Cardiol.* 2015; 184: 481–482. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.091.
13. Guo Y., Wang H., Zhao X. i wsp. Relation of renal dysfunction to the increased risk of stroke and death in female patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 1502–1508.
14. Guo Y., Wang H., Zhao X. i wsp. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 4678–4484.
15. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L. i wsp. Net clinical benefit of anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 2471–2482.
16. Zeng W.T., Sun X.T., Tang K. i wsp. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke* 2015; 46: 157–163.
17. Bansal N., Fan D., Hsu C.Y., Ordóñez J.D., Go A.S. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3: e001303.
18. Banerjee A., Fauchier L., Vourc'h P. i wsp. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2014; 145: 1370–1382.
19. Reinecke H., Nabauer M., Gerth A. i wsp. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 87: 200–209.
20. Mahmoodi B.K., Gansevoort R.T., Naess I.A. i wsp. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation* 2012; 126: 1964–1971.
21. Lai H.M., Aronow W.S., Kalen P. i wsp. Incidence of thromboembolic stroke and of major bleeding in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease treated with and without warfarin. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2009; 2: 33–37.
22. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. i wsp. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 625–635.
23. Providencia R., Marijon E., Boveda S. i wsp. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 646–653.
24. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. i wsp.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
25. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J. i wsp. 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.
26. Harel Z., Sood M.M., Perl J. Comparison of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24: 183–192.
27. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. i wsp.; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–651.
28. Clemens A., Haertter S., Friedman J. i wsp. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 195–201.
29. Szymański F.M. Czy NOAC stosowane dwa razy na dobę mają przewagę nad stosowanymi raz na dobę? *Choroby Serca Nacz.* 2014; 11: 196–203.
30. Kooiman J., Van Der Hulle T., Maas H. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate 75 mg BID in patients with severe chronic kidney disease: prospective validation of a post hoc determined dose. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (supl.): abstrakt 428.
31. Spronk H.M., Soute B.A., Schurgers L.J. i wsp. Matrix Gla protein accumulates at the border of regions of calcification and normal tissue in the media of the arterial vessel wall. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 289: 485–490.
32. Koos R., Mahnken A.H., Mühlenbruch G. i wsp. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 747–749.
33. Yang Y., Liu T., Zhao J., Li G. Warfarin-related nephropathy: prevalence, risk factors and prognosis. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176: 1297–1298.
34. Böhm M. i wsp. Favourable effects of dabigatran etexilate versus warfarin on renal function change over time in patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. Clinical trial update hotline session. ESC Congress 2014. Przedstawiono 2 września 2014.
35. Huisman M.V., Lip G.Y., Diener H.C. i wsp. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb. Haemost.* 2012; 107: 838–847.
36. Sardar P., Chatterjee S., Herzog E. i wsp. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30: 888–897.