

# Primjena novih oralnih antikoagulansa u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom

**Darko Počanić**

Odjel za akutni koronarni sindrom, aritmije i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Mercur“, Zagreb

**SAŽETAK** Primjena dabigatraneteksilata, rivaroksabana i apiksabana u bolesnika koji boluju od nevalvularne atrijske fibrilacije u svrhu sprječavanja tromboembolijskih incidenata dokazana je u bolesnika u velikim kliničkim studijama. Primjena u bolesnika s umjerenim bubrežnim zatajivanjem uvijek je predmet zabrinutosti ordinirajućih liječnika, tako da su vrlo važni podatci koji su proistekli iz podanaliza kliničkih studija. Oni su u svakom slučaju ohrabrujući: dabigatraneteksilat zadržao je superiornost u terapijskom smislu u punoj dnevnoj dozi  $2 \times 150$  mg, a u dozi  $2 \times 110$  mg kao i rivaroksaban u dozi  $1 \times 20$  mg, te apiksaban  $2 \times 5$  mg, učinak mu je usporediv s varfarinom. Posebice je važno da je sigurnost primjene svih navedenih lijekova i svih navedenih doza iznimno visoka i ne dovodi zbog bubrežnog oštećenja do povećana rizika krvarenja u bolesnika. Prema Smjernicama za liječenje atrijske fibrilacije Europskoga kardiološkog društva primjena novih oralnih antikoagulansa u bolesnika s klirensom kreatinina iznad 30 mL/min sigurna je i učinkovita.

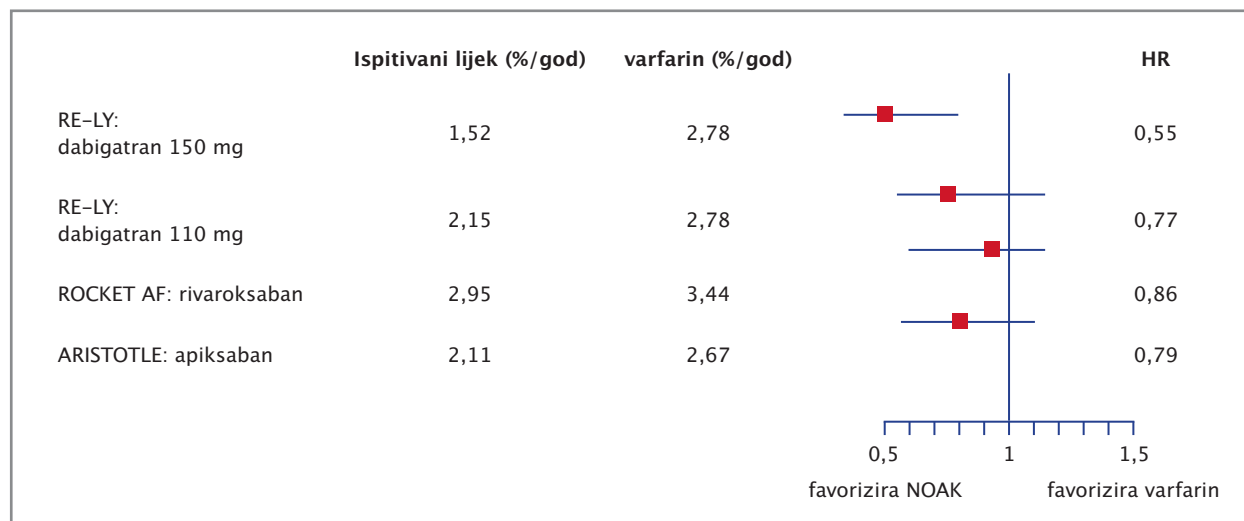
**KLJUČNE RIJEČI** atrijska fibrilacija; apiksaban; bubrežno zatajivanje; dabigatraneteksilat; krvarenje rivaroksaban; tromboembolijski incidenti; varfarin

A trijska fibrilacija uzrok je ishemijskih moždanih udara koji nastaju kao posljedica tromboembolijskih incidenata, često s višim mortalitetom i većim stupnjem invalidnosti.<sup>1-3</sup> Antikoagulantna terapija prvi je lijek u terapiji atrijske fibrilacije, upravo zbog smanjenja najozbiljnije komplikacije – tromboembolijskih incidenata.<sup>3,4</sup> Novi oralni antikoagulansi (NOAK) danas se više ne bi trebali zvati novima jer je njihova primjena već odavno provjerena u svakodnevnoj kliničkoj praksi i njihova implementacija u suvremenoj kardiologiji možda je jedan od najvećih doprinosa u području kardiološke farmakoterapije. To je izravni antagonist trombina (dabigatraneteksilat) i nekoliko antagonista aktiviranog čimbenika X (apiksaban, edoksaban i rivaroksaban). Primjena tih lijekova u sprječavanju moždanog udara ispitana je u velikim randomiziranim kliničkim studijama, gdje su se svi pokazali podjednako učinkovitima kao i varfarin s boljim sigurnosnim profilom, a dabigatraneteksilat u dozi od 150 mg dva puta na dan i statistički značajno boljim od varfarina u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija u studiji RE-LY.<sup>5,6</sup> No, pojava atrijske fibrilacije nije izolirano kliničko stanje i vrlo često bolesnici s atrijskom fibrilacijom imaju brojne komorbiditete, posebno hipertenziju i *diabetes mellitus*. Obje te bolesti povećavaju rizik za razvoj renalne insuficijencije – zatajivanja bubrežne funkcije, a samim time za nepovoljniji klinički ishod bolesnika.<sup>7</sup> I samo starenje bolesnika dovodi do smanjenja bubrežne funkcije, starenjem glomerula, a mjerljivo

je padom glomerularne filtracije.<sup>8</sup> Dakle, vrlo je realno očekivati da će određeni broj bolesnika s trajnom atrijskom fibrilacijom zbog dobi i komorbiditeta imati oslabljenu bubrežnu funkciju. Kako je antikoagulantna terapija primarni oblik liječenja atrijske fibrilacije realno je postaviti pitanje koliko će liječenje novim oralnim antikoagulancijama naškoditi i hoće li se postići očekivani terapijski učinak na smanjenje tromboembolijskih incidenata. Sve tri pivotalne kliničke studije – RE-LY, ROCKET-AF i ARISTOTLE ispitivale su i bolesnike s kroničnim bubrežnim zatajivanjem.<sup>5,9-11</sup> Budući da se dabigatraneteksilat izlučuje bubrežno u velikoj mjeri, za razliku od rivaroksabana i apiksabana, podatci iz navedenih studija dragocjeni su u smislu odluke o liječenju u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (slika 1).

## UČINKOVITOST I SIGURNOST NOAK-a KOD UMJERENOG BUBREŽNOG OŠETEĆENJA

Zanimljivo je da je primjena dabigatrana i u bolesnika s umjerenim zatajivanjem bubrežne funkcije polučila podjednak uspjeh u sprječavanju tromboembolijskih incidenata. Smanjenje relativnog rizika za tromboembolijski incident tako je za dabigatran u dozi dva puta na dan 150 mg bilo 45%, za dozu dva puta na dan 110 mg 23%, za rivaroksaban u dozi jednom na dan 20 mg za 14%, a za apiksaban dva puta na dan 5 mg, smanjenje je bilo 21% u usporedbi s varfarinom u njihovim zasebnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima za

**SLIKA 1.** Podatci iz pivotalnih studija o novim oralnim antikoagulansima vs. varfarin u bolesnika s AF-om i umjerenim bubrežnim oštećenjem (CrCl 30 – 49 mL/min) – moždani udar i sistemska embolija

Preuzeto iz Hart RG Nature Reviews Nephrology 2012

Omjeri izgleda (tzv. HR – hazard ratios; 95% CI) za podgrupe bolesnika sa stupnjem 3 kroničnog zatajenja bubrega (klirens kreatinina 30 – 40 ml/min ili 25 – 50 ml/min za apiksaban) iz pivotalnih randomiziranih ispitivanja (RE-LY; ROCKET AF; ARISTOTLE) uspoređujući nove oralne antikoagulanse vs. varfarin s primarnim ciljem za moždani udar i sistemska emboliju HR (95% CI).

svaki novi oralni antikoagulans.<sup>5,9-12</sup> No, zbog farmakokinetike dabigatrana bilo bi normalno očekivati da će njegova primjena u tih bolesnika biti praćena većim brojem komplikacija – poglavito krvarenja.

Unatoč izlučivanju predominantno putem bubrega, primjena dabigatrana nije dovela do iole mjerljivoga povećanja komplikacija u smislu ozbiljnog krvarenja, kao ni primjena rivaroksabana, dok je primjena apiksabana smanjila relativni rizik krvarenja u tih bolesnika za 50% u usporedbi s varfarinom u njihovim zasebnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima za svaki novi oralni antikoagulans.<sup>5,9-12</sup>

#### PREPORUKE EUROPSKIH SMJERNICA ZA LIJEČENJE ATRIJSKE FIBRILACIJE KOD PRIMJENE NOAK-a U BOLESNIKA S BUBREŽNIM OŠTEĆENJEM

Iz navedenoga proizlazi da je primjena svih novih oralnih antikoagulansa pri umjerenom bubrežnom zatajivanju sigurna, a učinkovitost dabigatrana u sprječavanju tromboembolijskih komplikacija zadržana je i u bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem, bez povećanja incidencije ozbiljnih krvarenja.<sup>12</sup> To jasno pokazuje kako oslanjanje samo na farmakokinetičke podatke bez kliničke provjere može dovesti do krive predodžbe o terapijskim indikacijama za određenu terapiju.

Temeljem svih navedenih podataka, Europsko kardiološko društvo u Smjernicama za liječenje atrijske fibrilacije daje preporuku da se nijedan od novih oralnih antikoagulansa ne primjenjuje pri klirensu kreatinina manjem od 30 mL/min.<sup>4</sup>

Primjena svih novih oralnih antikoagulansa pri umjerenom bubrežnom zatajivanju s klirensom kreatinina većim 30 mL/min sigurna je i ne dovodi do povećanja

komplikacija u smislu velikih, ozbiljnih krvarenja, a inače ostvareni učinak na sprječavanje tromboembolijskih incidenata zadržan je i u tih bolesnika. Svakako je obvezno provjeravanje bubrežne funkcije na početku i tijekom liječenja i modifikacija ili ukidanje terapije sukladno napredovanju bubrežnog oštećenja, što jasno preporučuju i Europske Smjernice za liječenje atrijske fibrilacije.<sup>4</sup>

#### ZAKLJUČAK

Smanjenje bubrežne funkcije očekivano je u bolesnika s višom životnom dobi, dijabetesom i hipertenzijom, što su česti pratitelji trajne atrijske fibrilacije. Sprječavanje moždanog udara i ostalih tromboembolijskih incidenata novim oralnim antikoagulansima, i u bolesnika s umjerenim bubrežnim zatajivanjem je sigurno, a granica je za primjenu klirens kreatinina od 30 mL/min prema Europskim smjernicama za liječenje atrijske fibrilacije. Učinkovitost koju pojedini od lijekova iz te skupine imaju u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom podjednaka je i u osoba s umjerenim bubrežnim zatajivanjem, kao i sigurnost primjene.

Dabigatraneteksilat u dozi od 2 × 150 mg superioran je varfarinu u smanjenju moždanog udara i sustavnih embolija, a doza 2 × 110 mg, kao i doze rivaroksabana od 20 mg na dan i apiksabana 2 × 5 mg podjednako su učinkovite kao i varfarin u bolesnika s umjerenim bubrežnim oštećenjem. Sigurnost u smislu pojave velikih krvarenja podjednaka je za dabigatraneteksilat i rivaroksaban, dok je apiksaban pokazao smanjenje velikih krvarenja. Kako vrijeme protječe, a primjena tih lijekova iz dana u dan raste, može se očekivati, temeljem podataka iz kliničkih studija, da će se njihova sigurnost i učinkovitost u bolesnika s umjerenim bubrežnim zatajivanjem i dalje dokazivati u kliničkoj primjeni.

## Application of new oral anticoagulants in patients with renal insufficiency

Darko Počanić

Department of acute coronary syndrome, arrhythmia and intensive medicine, Clinic of Internal Medicine, Clinical Hospital „Mercur“, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** The use of dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation to prevent thromboembolic incidents was proven in patients in large clinical studies. Their use, in patients with moderate renal insufficiency, is always a concern of resident doctors, so the information stemming from a sub-analysis of clinical studies is very important. However, the information is encouraging: Dabigatran etexilate maintained superiority in terms of its therapeutic effect for the full dose of 2x150 mg daily, 2x110 mg dosing was equal to rivaroxaban 1x20 mg dose, and apixaban 2x5 mg, with a comparable effect of warfarin. It is particularly important that the medicines are used safely and in extremely high doses and that they do not cause increased risk of bleeding in patients, due to kidney damage. According to the Guidelines for the treatment of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology, application of new oral anticoagulants in patients with creatinine clearance above 30 mL/min is safe and effective.

**KEY WORDS** apixaban; atrial fibrillation; bleeding; dabigatran etexilate; renal failure; rivaroxaban, warfarin; thromboembolic accidents

### LITERATURA

1. Savelieva I, Bajpai A, Camm AJ. Stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med.* 2007;39(5):371-91.
2. Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al. Stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(1):43-9.
3. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40(1):235-40.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.; 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(21):2719-47.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1875-6.
7. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Clin Nephrol.* 2014;81(3):192-7.
8. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int.* 2012; 82(3):270-7.
9. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123(21):2363-72.
10. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387-94.
11. 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(22):2821-30.
12. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(10):569-78.

### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Darko Počanić, dr. med.

Jedinica za akutni koronarni sindrom, aritmije i intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica „Mercur“ Zajčeva 19, 10000 Zagreb

E-mail: dpocanic@gmail.com

Telefon: +385 1 2430 589