

Dorota ZIELIŃSKA
Paweł POZNAŃSKI
Oktawia MAZANOWSKA

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Marian Klinger

Słowa kluczowe:

- migotanie przedsionków
- przewlekła choroba nerek
- ryzyko udaru mózgu
- ryzyko zgonu
- antykoagulacja doustna

Key words:

- atrial fibrillation
- chronic kidney disease
- risk of stroke
- risk of death
- oral anticoagulation

Doustne antykoagulanty w prewencji udaru mózgu i zgonu u chorych dializowanych z migotaniem przedsionków – czy korzyści przewyższają ryzyko?

Migotanie przedsionków występuje u chorych z przewlekłą chorobą nerek istotnie częściej niż w populacji ogólnej, w tym szczególnie dotyczy pacjentów dializowanych, u których pojawia się nawet w 27% przypadków, z przewagą u chorych hemodializowanych nad poddawanych dializie otrzewnowej. Do czynników ryzyka arytmii charakterystycznych dla całej populacji dołączają się u osób dializowanych czynniki specyficzne dla zaawansowanej przewlekłej choroby nerek a także dla stosowanej w dializoterapii metody. Migotanie przedsionków jest przyczyną dodatkowego wzrostu ryzyka udaru mózgu i zgonu przy jednoczesnym podwyższonym wyjściowo ryzyku zatorowo-zakrzepowym w tych grupach chorych oraz podwyższonym zazwyczaj ryzyku krwawienia. Stąd szczególnie trudne jest właściwe prowadzenie leczenia przeciwkrzepliwego w prewencji udaru mózgu i zgonu u pacjentów dializowanych, zwłaszcza, że nie dysponujemy jeszcze dużymi prospektywnymi badaniami, oceniającymi korzyści i ryzyko przewlekłej antykoagulacji doustnej u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (st. 3-5), a co za tym idzie, nie są dostępne jasne wytyczne postępowania.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 136-140)

Oral anticoagulants in stroke and death prevention in dialysis patients with atrial fibrillation - are benefits higher than risk?

Atrial fibrillation is more frequent in patients with chronic kidney disease than in the general population, especially in dialysis patients, affecting up to 27% of them, predominantly patients on hemodialysis, less often patients undergoing peritoneal dialysis. The risk factors specific to advanced chronic kidney disease patients and also to the method of dialysis used, are added to risk factors for this arrhythmia characteristic for the whole population. Atrial fibrillation causes an additional increase in the risk of stroke and death while the risk of thromboembolic events is already rised in these patients, and on the other hand the risk of bleeding is usually higher than in general population. Considering the above, it is particularly difficult to properly administer anticoagulant therapy in stroke and death prevention in dialysis patients, especially since we do not yet have large prospective studies evaluating the benefits and risks of chronic oral anticoagulation in patients with advanced chronic renal disease (stage 3-5). As a consequence, no clear guidelines are available.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 136-140)

Wstęp

Migotanie przedsionków (AF), najczęstsza z arytmii serca w populacji ogólnej, występuje istotnie częściej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), będąc jednym z czynników ryzyka progresji choroby do stadium 5 i konieczności leczenia nerkozastępczego. Jednocześnie ryzyko udaru mózgu i procesów zakrzepowych rośnie o 12 % przy każdym spadku eGFR o 10 ml/min/1.73 m². W porównaniu do osób w podobnym wieku, tej samej płci, AF pojawia się u chorych dializowanych 10-20 razy częściej (nowe migotanie przedsionków u 2,7% chorych rocznie), sześciokrotnie wzrasta ryzyko udaru mózgu i ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych [1].

W różnych opracowaniach AF występuje z częstością od 7% u chorych dializowanych otrzewnowo i 13% u chorych hemodializowanych w raporcieUSRDS z 2005 r [2] do 12,5-13,6% [3] a nawet 27% u pacjentów hemodializowanych [4]. Wystąpienie tej arytmii u chorego z PChN powoduje wzrost śmiertelności rocznej z 2 do 5% [5], stanowiąc niezależny czynnik ryzyka udaru mózgu i zgonu obok samej przewlekłej choroby nerek.

Przyczyny migotania przedsionków u osób dializowanych

Do przyczyn zwiększenia częstości AF u chorych dializowanych należą wzmożenie aktywności układu współczulnego, pobudzenie układu renina-

Adres do korespondencji:

Dorota Zielińska
Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 733 25 00, fax. 71 733 25 09
e-mail: dorotazielinska@usk.wroc.pl
e-mail: melirus@wp.pl

-angiotensyna-aldosteron, obecność przewlekłego stanu zapalnego, przebudowa mięśnia serca w postaci przerostu lewej komory z dysfunkcją rozkurczową i powiększeniem lewego przedsionka, wreszcie włóknienie mięśnia serca, usposabiające do powstawania napadów AF w mechanizmie reentry w obrębie lewego przedsionka. Istotne znaczenie ma czas pozostawania w programie hemodializacji oraz stężenie potasu w płynie dializacyjnym. Wykazano również związek albuminurii z występowaniem migotania przedsionków [6]. Białkomoc sam w sobie jest czynnikiem ryzyka powikłań zakrzepowych – wzrost ryzyka z nim wiązany szacuje się na 54%.

Obok czynników specyficznych dla PChN i leczenia nerkozastępczego AF występuje częściej wraz z wiekiem, u rasy kaukaskiej, przy nadciśnieniu tętniczym, chorobie zastawek serca, przeroście mięśnia serca, chorobie naczyń obwodowych i/lub mózgu, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), procesie nowotworowym, zaburzeniach psychiatrycznych [7,8].

Powikłania zakrzepowe u chorych z AF poddawanych hemodializie występują w 24% podczas gdy u chorych bez AF pojawiają się w 5% przypadków [9]. Nie stwierdzono dotychczas różnic w częstości występowania tych powikłań u chorych hemodializowanych i u dializowanych otrzewnowo [2].

Związek AF ze strukturalnymi schorzeniami serca jest udowodniony w chorobie niedokrwiennej serca, przy degeneracji zastawek, w przeroście mięśnia serca [4]. Z kolei związek AF z przewlekłym procesem zapalnym uwidoczono w badaniach REGARDS i PREVENT, gdzie wykazano istotny związek podwyższenia stężenia CRP z występowaniem AF dla stadiów 3-5 PChN [6].

Wpływ migotania przedsionków na rokowanie

Śmiertelność roczna u chorych hemodializowanych wynosi 19% przy nieobecności AF, rośnie natomiast do 39% przy pojawieniu się arytmii [10]. Za 39% zgonów przy HD odpowiadają choroby sercowo-naczyniowe, za 12% zakażenia, udary mózgu stanowią przyczynę 10,3 % śmierci, następnie procesy nowotworowe - 10% [11]. Według niektórych źródeł AF zwiększa u chorych dializowanych ryzyko udaru mózgu o ok. 30% (dane DOPPS) i trzykrotnie jednoroczną śmiertelność (10,4% vs 31,3%). Według innych badań obecność AF zwiększa ryzyko udaru mózgu w porównaniu z rytmem zatokowym od 17 do 24% rocznie, u chorych dializowanych może to być nawet 35% rocznie.

Dwuletnia skumulowana śmiertelność wynosi 55%, a 4-letnia sięga 81% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i AF w porównaniu do 29% bez AF [5]. W raporcieUSRDS 2006 chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) i AF doznawali udaru mózgu 1,6 razy częściej w porównaniu z osobami bez AF [2].

Osoba 40-letnia poddawana hemodializie (HD), bez towarzyszącego migotania

przedsionków, obarczona jest 2% ryzykiem udaru mózgu rocznie, >65 roku życia rośnie ono do >4% rocznie. Dla osoby 40-letniej z AF wzrasta ono z 2% do 5% [1]. 75-80% przypadków to udar niedokrwienno, w pozostałych - udar krwotoczny. Okazuje się, że występowanie udarów mózgu u pacjentów z AF bez PChN i hemodializowanych jest podobne- 15 % vs 17% [2].

Po wystąpieniu udaru mózgu lub przemijającego incydentu niedokrwienia mózgu (TIA) 2-letnia śmiertelność wzrasta znacznie u chorych z PChN w porównaniu do pacjentów bez choroby nerek. Ryzyko śmierci w AF wiąże się w przeważającej mierze z wiekiem i współchorobowością. W czasie AF dochodzi do zastojów krwi zwłaszcza w uszku lewego przedsionka, gdzie może powstawać materiał zakrzepowy. U osób hemodializowanych zachodzą dodatkowo zmiany objętości wewnątrznaczyniowej oraz stężeń elektrolitów w czasie i w ciągu kilku godzin po zabiegu, co powoduje tendencję do występowania arytmii przy towarzyszących zmianach lepkości krwi, stwarzających ryzyko wykrzepiania. Dodatkowo u chorych dializowanych występują zmiany hemostazy, uszkodzenie śródbłonnka, nasilenie i szybszy postęp miażdżycy- wszystkie te nieprawidłowości mają wpływ na podwyższone ryzyko zakrzepowe w tej grupie pacjentów.

Leczenie przeciwzakrzepowe – ocena korzyści i ryzyka

Choć leczenie przeciwzakrzepowe w prewencji udaru mózgu u chorych z migotaniem przedsionków poddawanych HD wydaje się być uzasadnione, jeśli weźmiemy pod uwagę wskazania do antykoagulacji dla populacji ogólnej, to nie ma żadnych dużych, prospektywnych, randomizowanych badań dedykowanych tej grupie chorych. Ekstrapolowanie dla pacjentów hemodializowanych zaleceń dla populacji ogólnej (przy wykluczeniu chorych z eGRF <30 ml/min/1,73 m² z dotychczasowych badań antykoagulantów doustnych w migotaniu przedsionków) może być trudne i nieść ze sobą możliwość przeszacowania skuteczności i niedoszacowania ryzyka działań niepożądanych leków.

Chorzy hemodializowani prezentują zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy, zazwyczaj ze wzrostem tendencji do krwawienia, będącej niezależnym czynnikiem ryzyka działań niepożądanych antykoagulantów. Do zaburzeń prokoagulacyjnych, które przeważnie dominują klinicznie, należą: podwyższenie stężeń czynnika von Willebranda, czynnika VIII, inhibitora aktywacji plazminogenu 1 (PAI-1), obniżenie stężenia białka C, anty-trombiny III, tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Dodatkowo tendencję do wykrzepiania wzmaga uszkodzenie śródbłonnka przez toksyny mocznicowe oraz czynniki zapalne, lipidy i wahania ciśnienia tętniczego a także przyspieszony i nasilony proces aterosklerozy [12]. Z kolei tendencja do krwawienia wynika

głównie z zaburzeń funkcji płytek krwi. W mocznicach u chorych w 5 stadium PChN w fazie predializacyjnej i dializowanych małe i średnie toksyny hamują agregację płytek i ich adhezję a także uwalnianie m.in. serotoniny i tromboksanu A2. Dodatkowo agregacja i adhezja płytek krwi upośledzane są na skutek pobudzenia śródbłonnka i wzrostu wytwarzania prostacykliny (PGI₂) oraz tlenu azotu [12]. Na ryzyko krwawienia u chorych dializowanych ma wpływ metoda dializoterapii, czas pozostawiania pacjenta w programie dializacji oraz rodzaj błon dializacyjnych, używanych do HD.

Jak zaznaczono wyżej u pacjentów poddawanych HD istnieje wiele czynników ryzyka wystąpienia działań niepożądanych antagonistów witaminy K (VKA), część z nich znajduje się na liście przeciwwskazań do stosowania tych leków, np. zwiększone ryzyko krwawienia- zaburzenia funkcji płytek krwi, trombocytopenia, choroba von Willebranda, stany predysponujące do krwawień z przewodu pokarmowego, układu moczowego i oddechowego; zwiększone ryzyko częstych upadków lub nie leczone i źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, ośpienie, psychozoja, alkoholizm i inne sytuacje, w których współpraca z chorym może nie być wystarczająca wobec konieczności regularnego monitorowania laboratoryjnego skuteczności leczenia, ograniczeń dietetycznych i zaleceń unikania leków interferujących z antykoagulantem.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania stratyfikacja ryzyka przy wprowadzaniu antykoagulacji przewlekłej w prewencji udaru mózgu w migotaniu przedsionków u chorych dializowanych musi być bardzo uważna i ostrożna.

Szacowaniu ryzyka udaru mózgu u chorych z PChN z AF i ustalaniu wskazań do leczenia antykoagulacyjnego może służyć opracowana dla populacji ogólnej, ale zwalidowana już w badaniach dla chorych dializowanych, skala CHADS₂, z rocznym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu od 1,2-3% przy 0 punktów do 10,5-27,4% przy 6 punktach lub bardziej rozbudowana skala CHA₂DS₂-VASc. Leczenie antykoagulantem wskazane jest u chorych, którzy otrzymali 2 lub więcej punktów, natomiast u tych, którzy otrzymali 1 punkt jest alternatywą dla kwasu acetylosalicylowego (ASA), jednak ze wskazaniem na antykoagulant.

Z drugiej strony należy oszacować ryzyko krwawienia przed wprowadzeniem antykoagulacji, do czego można użyć jednej z kilku dostępnych skali, żadna z nich nie była jednak walidowana dla chorych dializowanych. Najstarszą skalą jest Outpatient Bleeding Risk Index for Warfarin Therapy [13], następnie opracowano skalę HEMORR2HAGES, a w 2003r HAS-BLED, która jest obecnie najczęściej wykorzystywana do oceny ryzyka krwawienia przy rozważaniu antykoagulacji przewlekłej w terapii.

Uwagę zwraca fakt, że zarówno w skali CHAD2S, jak i w skalach oceny krwawienia, pojawiają się takie kryteria

jak wiek, nadciśnienie tętnicze, wcześniejszy udar mózgu. Jednocześnie w skali CHAD2S brakuje ujęcia PChN jako kryterium ryzyka powikłań zakrzepowych migotania przedsionków, co stanowi ograniczenie w stratyfikacji ryzyka i przyczynę niedoszacowania ryzyka udaru u pacjentów z chorobą nerek. Z drugiej strony skale oceny ryzyka krwawienia zawierają przewlekłą chorobę nerek (kreatynina >1,5 mg/dl) jako kryterium zwiększające ryzyko tego powikłania. U pacjentów w stadium 5 PChN, w tym poddawanych HD, współistnieje zwykle niedokrwistość, co daje wyjściowo 2 punkty w ocenie ryzyka krwawienia, przy ryzyku wysokim dla chorych otrzymujących w skali 3 lub więcej punktów.

Terapia antagonistami witaminy K

W doustnej antykoagulacji przewlekłej u chorych dializowanych można stosować warfarynę lub acenokumarol, należące do VKA. Powodują one inhibicję reduktazy witaminy K, co prowadzi do obniżenia stężeń czynników krzepnięcia II, VII, IX, X.

VKA wiążą się silnie z albuminą, frakcja wolna waha się w zakresie 0,5-3% [12]. Leki te są eliminowane głównie drogą wątrobową, przy usuwaniu nieaktywnych metabolitów w ok. 20% przez nerki.

U chorych dializowanych okno terapeutyczne dla warfaryny i acenokumarolu (i tak wyjściowo dość wąskie -INR 2-3), jest węższe niż w populacji ogólnej, frakcja wolna waha się bardziej w związku ze zmianami wolemii w okresie okołodializacyjnym oraz obniżonym zazwyczaj stężeniem albumin i jego wzrastaniem po zabiegu hemodializy. Stwierdzono znaczne wzrosty stężeń warfaryny po zabiegu HD [12]. W badaniu retrospektywnym dotyczącym chorych hemodializowanych, w którym dawkowano acenokumarol 1mg/dobę, 30% oznaczeń INR w ciągu roku pozostawało poniżej zakresu terapeutycznego, 37% w tym zakresie a 33% przekraczało wartości terapeutyczne [13]. U chorych w 5 stadium PChN szczególnie zmieniona jest farmakokinetyka leków, w tym leków przeciwkrzepliwych, często zmienia się także odpowiedź farmakodynamiczna. Dodatkowo utrzymanie INR w zakresie terapeutycznym utrudnia wolniejszy metabolizm wątrobowy u osób starszych, interakcje z pokarmami, lekami. W grupie pacjentów z PChN, zwłaszcza w stadiach 4 i 5 przyczyną około 1/3 działań niepożądanych antykoagulantów są błędy w ich dawkowaniu [14].

W retrospektywnym raporcieUSRDS leczenie warfaryną u chorych poddawanych HD z AF zmniejszyło 3-letnią śmiertelność (33% u chorych leczonych warfaryną vs 56% u chorych bez leczenia antykoagulacyjnego) [15]. Jednocześnie leczenie VKA zwiększa ryzyko ciężkich powikłań krwotocznych, szczególnie u osób ze słabo kontrolowanym INR. Ryzyko krwawienia śródczaszkowego u chorych hemodializowanych z AF wyno-

si 1,1%/rok bez warfaryny w porównaniu do 2,6%/rok z warfaryną [8]. W populacji ogólnej ryzyko to wynosi odpowiednio 0,1% i 0,3%.

Wg UpToDate w części opublikowanych badań obserwacyjnych u pacjentów poddawanych HD leczonych warfaryną ryzyko udaru nie było mniejsze, a nawet czasami było paradoksalnie większe przy stosowaniu warfaryny, a u chorych > 65 rż istotnie zwiększało ryzyko krwawienia (HR 1,44, 95% CI 1,13-1,85) [UpToDate, www.uptodate.com dostęp z dnia 28.03.2017].

W dużym badaniu duńskim (ponad 154 tys. chorych z AF, w tym chorych dializowanych) leczenie warfaryną zmniejszyło ryzyko udaru oraz ogólną śmiertelność i śmiertelność sercowo-naczyniową w porównaniu do braku leczenia, bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawienia [16]. Jednak w badaniu kanadyjskim (ponad 205 tys. chorych z PChN) wykazano większe ryzyko krwawienia przy leczeniu warfaryną (vs brak leczenia) przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka udaru [17]. Z trzeciej strony retrospektywne badanie u 1671 chorych dializowanych w USA i Kanadzie wykazało nawet zwiększone ryzyko udaru w czasie leczenia warfaryną vs brak leczenia, szczególnie u chorych, którzy nie mieli rutynowo monitorowanego INR [18,19].

Niektóre badania u chorych hemodializowanych z AF [2,18] wykazały u chorych leczonych warfaryną zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych, w tym udaru krwotocznego, a nawet udaru niedokrwinnego, szczególnie u osób starszych (> 75 rż. lub z niekontrolowanym INR). W innych badaniach nie wykazano istotnych różnic co do występowania udarów, a jeszcze inne wykazały przewagę przeżycia u chorych poddawanych HD hospitalizowanych z AF.

Krwawienia wewnątrzczaszkowe występowały dwukrotnie częściej przy stosowaniu warfaryny według jednego badania kohortowego, częściej niż u osób nie poddawanych HD. W trzech dużych badaniach obserwacyjnych efekt działania warfaryny u pacjentów z udarem niedokrwinnym raczej oscylował w kierunku szkodliwego, korzyść nie była istotna statystycznie.

Z racji braku dostatecznie silnych dowodów skuteczności i bezpieczeństwa antykoagulacji przewlekłej u chorych hemodializowanych z AF nie istnieją obecnie jasne wytyczne postępowania w tej grupie. W różnych krajach preferowane są różne „podejścia” do stosowania VKA u pacjentów poddawanych HD z AF: od 2% w Niemczech do 37% w Kanadzie. Ogólnie antykoagulacja jest stosowana w Europie u 9% pacjentów, w USA natomiast u 26% [7].

Wobec braku pewności co do korzyści ze stosowania warfaryny u chorych dializowanych i podwyższonego zazwyczaj ryzyka powikłań krwotocznych Clase i wsp. uważają, że są możliwe 3 (równouprawnione) sposoby postępowania: A) niestosowanie warfaryny u chorych diali-

zowanych – tak jak np. w Niemczech, B) stosowanie antykoagulacji u wszystkich chorych bez przeciwwskazań do leczenia antykoagulacyjnego, którzy mają zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie, zaawansowany wiek, cukrzycę, uprzednio doświadczyli udaru lub TIA (> 1 lub 2 pkt.w skali CHAD2S) lub C) przedyskutowanie i omówienie z pacjentem korzyści i ryzyka leczenia, z indywidualizacją podejścia terapeutycznego [1].

W populacji ogólnej przy co najmniej 1 pkt w skali CHAD2S korzyści doustnego stosowania antykoagulacji w niezastawkowym FA znacznie przewyższają ryzyko powikłań. Podobnie jest u chorych z PChN przy eGFR >30 ml/min/1,73 m² i jest to jedyna grupa chorych z PCHN, w której nie ma wątpliwości co do korzyści z zastosowania leczenia. Dla bardziej zaawansowanych stopni PChN brak mocnych danych.

Według UpToDate u chorych dializowanych autorzy sugerują niewłączenie leczenia przeciwzakrzepowego u większości chorych z AF z niskim ryzykiem udaru w celu zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym – ze względu na istotne ryzyko krwawienia i brak badań randomizowanych [UpToDate, www.uptodate.com, dostęp z dnia 28.03.2017].

Sugestia ta różni się od stanowiska American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society AF Guideline 2014, które daje słabą rekomendację do antykoagulacji u pacjentów w tej grupie. Natomiast (mimo braku badań randomizowanych) u chorych poddawanych HD z AF i z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych (zakrzep w przedsionku serca, reumatyczne uszkodzenia zastawek serca lub obecność mechanicznej zastawki serca albo uprzednie epizody TIA lub udarów, zatorowości płucnej, zespół antyfosfolipidowy) autorzy sugerują leczenie antykoagulacyjne warfaryną. Warfaryna ze względu na metabolizm wątrobowy nie wymaga istotnego zmniejszenia dawkowania w PChN, ale dawki zapewniające zakładany cel INR 2-3 są u chorych poddawanych HD na ogół mniejsze. Najbezpieczniejszym podejściem wydaje się być włączenie warfaryny w dawce 2,5 mg/dobę (maksymalnie 5 mg), z oceną INR (najlepiej samokontrola, choć w Polsce właściwie niedostępna) po 2 dawkach i dalszą kontrolą INR 3 x w tygodniu przez pierwszy miesiąc, a następnie co 14 dni i utrzymaniem INR w zakresie 2-3 [5]. Największe ryzyko krwawienia występuje w pierwszych 30-90 dniach terapii antykoagulacyjnej [5], wiążąc się głównie ze zbyt wysoką dawką antykoagulantu i/lub obecnością mikroangiopatii mózgu, predysponującej do krwawień śródczaszkowych. Leczenie powinien proponować doświadczony lekarz, ponieważ należy brać pod uwagę również cechy indywidualne pacjenta tj.: „kruchosc” (frail) pacjentów, ryzyko upadków, demencji, brak nadzoru nad branymi lekami czy pomyłki przy ich zażywaniu, a także wcześniejsze krwawienia z przewodu pokarmowego,

niewydolność wątroby, choroby nowotworowe, nadużywanie alkoholu, wiek \geq 75 lat – które są przeciwwskazaniami do leczenia [5]. Niebagatelną rolę u chorych hemodializowanych pełni również odpowiednie oszacowanie ryzyka dużego lub bardzo przedłużonego krwawienia z dostępu naczyniowego po zabiegu HD.

Nowe doustne antykoagulanty

Nowe doustne antykoagulanty (NOACs – novel oral anticoagulants) są alternatywą dla warfaryny w prewencji udaru i powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF. Mają możliwy do przewidzenia efekt leczniczy bez konieczności monitorowania INR oraz mniejsze interakcje z pożywieniem i innymi lekami. Wykazują się porównywalną lub nawet wyższą skutecznością niż warfaryna, przy porównywalnym lub niższym profilu działań niepożądanych także u osób z umiarkowaną PChN. Wszystkie NOACs są w jakimś stopniu wydalane nerkowo: leki działające na czynnik Xa: apixaban - 25%, edoxaban - 35% i rivaroxaban - 66%, a działający na trombinę dabigatran - 80%, co wskazuje na konieczność modyfikacji dawkowania u chorych z PChN i większą ryzyko powikłań krwotocznych [20]. Większość NOACs (dabigatran, edoxaban i rivaroxaban) nie jest zatwierdzone do stosowania u chorych z PChN st. 5 niedializowanych i dializowanych (eGFR $<$ 15 ml/min/1,73m²). FDA zatwierdziła jedynie apixaban (na podstawie badań farmakokinetycznych) w dawce 2 x dziennie 5 mg (lub 2,5 mg – jeżeli chory ma \geq 80 lat i masę ciała \leq 60 kg) [19].

UpToDate nie rekomenduje u chorych z zaawansowaną PChN stosowania parenteralnych antykoagulantów (heparyny drobnocząsteczkowe, heparyny – danaparoid) ze względu na kumulację leku [UpToDate, www.uptodate.com, dostęp z dnia 28.03.2017]. W tej sytuacji do rozważenia jest wewnątrznaczyniowe leczenie ablastyczne u chorych z objawami klinicznymi migotania przedsionków (ze skutecznością ok. 70% lub mniejszą u osób otyłych, z bezdechem sennym, niewydolnością serca, powiększeniem lewego przedsionka oraz PChN) [21] lub implantacja filtru do żyły czczej dolnej (brak badań w populacji chorych poddawanych HD).

U chorych hemodializowanych tylko wyjątkowo należy rozważać jednoczesne leczenie VKA i ASA z racji bardzo wysokiego ryzyka krwawienia przy takiej terapii. Bywa ona konieczna po ostrych incydentach wieńcowych, implantacji stentów do naczyń tętniczych. Okazało się, że w prewencji choroby niedokrwiennej serca ASA ma nieznaczący wpływ na zmniejszenie jej ryzyka po dodaniu go do terapii warfaryną. W jednoosobowym badaniu kohortowym ryzyko względne (HR) krwawienia przy terapii VKA określono na 4,1, dla ASA na 5,2, dla połączenia obu leków na 8,2 [7]. Ryzyko względne śmiertelności przy stosowaniu VKA określono na 1,77, a ryzyko hospitalizacji na 1,46.

Szczególne powikłanie leczenia VKA- kalcyfikacja naczyń

Dodatkowym powikłaniem terapii warfaryną czy acenokumarolem u chorych hemodializowanych jest kalcyfikacja naczyń. W tym aktywnym procesie komórki mięśni gładkich naczyń nabywają zdolność ekspresji białek regulujących mineralizację, różnicując się w kierunku osteoblastów. Prawidłowo przemiana ta jest hamowana przez białko Gla macierzy (MGP), w którego aktywacji konieczny jest udział witaminy K jako kofaktora. Hamowanie oksydoreduktazy wit. K przez VKA skutkuje obniżeniem jej wewnątrzkomórkowego stężenia. W badaniach u chorych dializowanych stwierdzono wyjściowo niskie stężenia wit. K, co wynika prawdopodobnie z ograniczeń dietetycznych (dieta osoby dializowanej zawiera przeciętnie 80 mcg K na dobę przy zalecanym spożyciu 120 mcg) [1]. Potwierdzono związek niskiego stężenia witaminy K z występowaniem zwapnień na zastawce aortalnej u chorych poddawanych HD przy terapii warfaryną trwającej co najmniej 18 mc-y (wzrost ryzyka powstawania zwapnień 3,77 razy).

Najcięższą postacią kalcyfikacji jest mocznikowa arteriopatologia zwapniająca-kalcyfikacja. Z rozwojem tej patologii również wiąże się stosowanie warfaryny w terapii u chorych hemodializowanych.

Wnioski

W konkluzji nie mamy wystarczająco wiarygodnych danych co do efektywności i bezpieczeństwa stosowania antykoagulacji przewlekłej w prewencji udaru mózgu u pacjentów hemodializowanych z AF. Potrzeba dużych prospektywnych, randomizowanych badań, by móc stworzyć jasne wytyczne postępowania. W chwili obecnej z doświadczeń autorów wynika, że najwłaściwszym postępowaniem w tej grupie chorych jest każdorazowe jednostkowe oszacowanie czynników ryzyka powikłań zakrzepowych i krwotocznych oraz ocena możliwości kontroli leczenia i ryzyka wahań INR.

Podsumowanie

- U chorych dializowanych znacząco zwiększa się częstość występowania migotania przedsionków oraz rośnie ryzyko udaru mózgu i zgonu, szczególnie u osób w wieku podeszłym.
- Leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu, ale jednocześnie znacząco zwiększa ryzyko powikłań krwotocznych.
- Leczenie antagonistami witaminy K (VKA: acenokumarol, warfaryna) nie jest zalecane u chorych dializowanych z niskim ryzykiem powikłań zakrzepowych (skala CHAD2S: 0-1).
- Leczenie VKA może być stosowane z dużą ostrożnością jedynie u osób z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowych, z celem utrzymania INR 2-3 (z częstym monitorowaniem).
- Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOACs) nie powinny być stosowane u chorych dializowanych (brak

badania randomizowanych), ale FDA na podstawie badań farmakokinetycznych dopuściła stosowanie apixabanu.

- Powikłaniem leczenia warfaryną i acenokumarolem u chorych hemodializowanych jest nasiloną kalcyfikacja naczyń i kalcyfikacja.

Piśmiennictwo

1. **Clase CM, Holden RM, Sood MM, Rigatto C, Moist L. et al:** Should patients with advanced chronic kidney disease and atrial fibrillation receive chronic anticoagulation? *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3719-3724.
2. **US Renal Data System:** USRDS 2005 and 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005 and 2006.
3. **Vazquez E, Sanchez-Perales C, Borrego F, Garcia-Cortes MJ, Lozano C. et al:** Influence of atrial fibrillation on the morbidity-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J.* 2000; 140: 886-890.
4. **Genovesi S, Pogliani D, Faini A, Valsecchi MG, Valsecchi A. et al:** Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in the population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: 897-902.
5. **Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schabitz WR, Fisher M. et al:** Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *JASN* 2009; 20: 705-711.
6. **Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW:** Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972-979.
7. **Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akibe T. et al:** Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int.* 2010; 77: 1098-1106.
8. **Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK:** Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2662-2668.
9. **Vazquez E, Sanchez-Perales C, Lozano C, Garcia-Cortes MJ, Borrego F. et al:** Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 868-871.
10. **Kulkarni N, Gukathasan N, Sartori S, Baber U:** Chronic kidney disease and atrial fibrillation: A contemporary overview. *JAFIB* 2012; 5: 62-69.
11. **Rutkowski B:** Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 156-160.
12. **Saracyn M, Brodowska-Kania D, Niemczyk S:** Oral anticoagulant therapy in patients receiving haemodialysis: Is it time to abandon it? *The Scientific World J.* 2013, Art. ID170576, 9 pages.
13. **Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touche D. et al:** The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for DVT and PE. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 917-920.
14. **Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD. et al:** ADJ Prevention Study Group. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. *JAMA.* 1995; 274: 29-34.
15. **Abbot KC, Trespalacios FC, Taylor AJ, Ago-doa LY:** Atrial fibrillation in chronic dialysis pa-

- tients in the United States: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* 2003; 4: 1-10.
16. **Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M. et al:** Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease; a nationwide observation cohort study. *J Am Col Cardiol.* 2014; 64: 2471-2482.
 17. **Shah M, Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ. et al:** Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129: 1196-1203.
 18. **Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM:** Warfarin use associated with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 2223-2233.
 19. **Qamar A, Bhatt DL:** Stroke prevention in atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2016; 133: 1512-1515.
 20. **Eriksson B, Quinlan DJ, Eikelboom J:** Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. *Ann Rev Med.* 2011; 62: 41-57.
 21. **Kulkarni N, Gukathasan N, Sartori S, Baber U:** Chronic kidney disease and atrial fibrillation. *JAFIB* 2012; 5: 62-69.