

Antikoagulantna terapija u bolesnika s fibrilacijom atriya i kroničnom renalnom insuficijencijom

Popović, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:331199>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marta Popović

**ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA U BOLESNIKA S
FIBRILACIJOM ATRIIJA I KRONIČNOM RENALNOM
INSUFICIJENCIJOM**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice na Klinici za bolesti srca i krvnih žila pod vodstvom doc.dr.sc.Matiasa Trbušića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

NOAK	Novi oralni antikoagulans
GFR	Procijenjena glomerularna filtracija
ADP	Adenozin-difosfat
CRP	C-reaktivni protein
TIA	Tranzitorna ishemijska ataka
INR	Internacionalni normalizirani omjer
FDA	Food and Drug Administration
GAS-6	Specifični gen za zaustavljanje rasta
PAR-1	Receptor aktiviran proteazom 1

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	II
SAŽETAK.....	IV
SUMMARY	V
1. UVOD	1
2. FIBRILACIJA ATRIJA I RENALNA INSUFICIJENCIJA	2
2.1. Fibrilacija atriya.....	2
2.2. Renalna insuficijencija.....	4
2.3. Povezanost fibrilacije atriya i renalne insuficijencije.....	5
3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA	7
3.1. Farmakodinamika	9
3.2. Farmakokinetika	10
3.3. Doziranje	11
3.4. Prevencija tromboembolijskih događaja.....	12
3.4.1. Blaga i umjerena renalna insuficijencija ($Crcl \geq 30$ mL/min).....	12
3.4.2. Teška renalna insuficijencija i bubrežno zatajenje ($Crcl < 30$ mL/min)	14
3.4.3. Fluktuirajuća bubrežna funkcija.....	15
3.5. Rizik od krvarenja	16
3.5.1. Blaga i umjerena renalna insuficijencija ($Crcl \geq 30$ mL/min).....	16
3.5.2. Teška renalna insuficijencija i bubrežno zatajenje ($Crcl < 30$ mL/min)	17
3.6. Progresija bubrežne bolesti i akutna bubrežna ozljeda.....	18
3.7. Nefropatija povezana s upotrebom antikoagulansa	19
3.7.1. Povijesni pregled	20
3.7.2. Mehanizam nastanka nefropatije.....	21
3.7.3. Rizični čimbenici.....	22
3.7.4. Liječenje i ishod	23
4. RASPRAVA.....	24
5. ZAKLJUČAK	26

SAŽETAK

Fibrilacija atriya je najčešća poznata srčana aritmija povezana s izrazito povišenim rizikom od moždanog udara i sistemskih tromboembolija. Kako bi se taj rizik smanjio nužno je većini bolesnika s fibrilacijom atriya uvesti doživotnu oralnu antikoagulantnu terapiju. Velik udio ovih bolesnika uz fibrilaciju atriya boluje i od kronične renalne insuficijencije, koja sama po sebi može također biti povezana s povišenim rizikom od tromboembolijskih događaja, ali i s povišenim rizikom od krvarenja. Stoga je važno bolesnicima s fibrilacijom atriya i renalnom insuficijencijom pažljivo odabrati vrstu i dozu antikoagulantne terapije koja će za njih biti najučinkovitija, ali i najsigurnija.

Trenutno postoje dvije skupine oralnih antikoagulansa, prvu čine antagonisti vitamina K s glavnim predstavnikom varfarinom, a drugu novi oralni antikoagulansi (NOAK) čiji su predstavnici dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban. Budući da se NOAK-i visokim udjelom izlučuju renalnim putem, velika klinička istraživanja NOAK-a uključila su samo bolesnike s blagom i umjerenom renalnom insuficijencijom te je dokazano da su za ovu skupinu bubrežnih bolesnika s fibrilacijom atriya NOAK-i lijek izbora. Farmakokinetičkim istraživanjima ispitani su učinkovitost i sigurnost antikoagulantnih lijekova u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom i onih s bubrežnim zatajenjem kojima su nađene doze NOAK-a koje bi mogle biti učinkovite i ostvarivati stabilne plazmatske razine čak i u ovih bolesnika. Podaci o učinkovitosti varfarina u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom prilično su heterogeni pa nije moguće sa sigurnošću zaključiti smanjuje li varfarin rizik tromboembolije u ovih bolesnika ili ga čak i povećava. Prema dostupnim istraživanjima teška krvarenja su također manje učestala u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom koji koriste NOAK-e nego u korisnika varfarina. Osim krvarenja, važan faktor sigurnosti u ovih bolesnika je i rizik od progresije bubrežne bolesti i pojave akutne bubrežne ozljede. Poseban oblik bubrežne ozljede pod nazivom nefropatija povezana s upotrebom antikoagulansa javlja se češće u korisnika varfarina i može uzrokovati ubrzanu progresiju bolesti i dovesti bolesnike s blagom renalnom insuficijencijom do potrebe za hemodijalizom. Uzevši u obzir superiorni sigurnosni profil i mogućnost postizanja stabilnih plazmatskih razina i u teškoj renalnoj insuficijenciji NOAK-i se čine kao bolja opcija antikoagulantne terapije u bolesnika s fibrilacijom atriya i kroničnom renalnom insuficijencijom.

Ključne riječi: atrijska fibrilacija, kronična renalna insuficijencija, antikoagulantna terapija

SUMMARY

Anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and chronic renal insufficiency

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia and it is associated with a significantly increased risk of stroke and systemic embolism. To reduce this risk it is important to start these patients on life-term oral anticoagulation. Many patients with atrial fibrillation also have some degree of renal insufficiency, which further increases the risk of stroke and thromboembolism, as well as the risk of bleeding. Therefore it is crucial to carefully choose a type of anticoagulant medication that is effective and safe for patients suffering from atrial fibrillation and renal insufficiency.

There are two types of oral anticoagulants, vitamin K antagonists and new oral anticoagulants (NOAC). Warfarin is the most commonly used vitamin K antagonist, while NOACs include dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. Considering NOACs are mostly renally excreted, only patients with mild to moderate renal insufficiency were included in the original clinical trials, but these trials showed that NOACs are as effective or superior to warfarin and are now the treatment of choice for patients with atrial fibrillation and mild or moderate renal insufficiency. Few NOAC pharmacokinetic studies were performed and found doses of these drugs that produce stable plasma levels in patients with severe renal insufficiency and could be effective in preventing thromboembolism. The results of studies that included warfarin treatment in these patients are heterogeneous, showing it could produce a satisfactory anticoagulant effect or it could even increase the stroke risk.

Major bleeding also seems to be less frequent in patients with severe renal insufficiency treated with NOACs than in those treated with warfarin. Besides bleeding, an important factor of safety to keep in mind while treating patients with renal insufficiency is the progression of their kidney disease and the development of acute kidney injury. A specific type of kidney injury known as anticoagulant related nephropathy is a severe adverse effect of oral anticoagulant therapy, related mostly to warfarin use. It can occur even in patients with mild renal insufficiency or normal kidney function, often leading to life-long hemodialysis. Considering their superior safety profile as well as the possibility of achieving stable plasma levels even in severe kidney disease, NOACs seem to be a better option for anticoagulant treatment of patients with atrial fibrillation and renal insufficiency.

Key words: atrial fibrillation, chronic renal insufficiency, anticoagulant treatment

1. UVOD

Fibrilacija atrijske srčane aritmije koju prati znatno povišen rizik od ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolija u usporedbi s općom populacijom.¹ Kako bi se smanjio rizik tromboembolije, bolesnicima s fibrilacijom atrijske srčane aritmije uvodi se dugoročna oralna antikoagulantna terapija. Trenutno postoje dvije skupine oralnih antikoagulanata, prvu čine antagonisti vitamina K s glavnim predstavnikom varfarinom koji je prvi odobren oralni antikoagulantni lijek u upotrebi još od 1954.² Drugu skupinu čine novi oralni antikoagulansi (NOAK) koji su se pojavili na tržištu tek 2010., ali su zbog svog sigurnosnog profila, učinkovitosti i manje interakcija s drugim lijekovima postali lijek izbora za bolesnike s fibrilacijom atrijske srčane aritmije prema svim suvremenim smjernicama. Odabir antikoagulantne terapije u bolesnika s fibrilacijom atrijske srčane aritmije otežava relativno česta pojava renalne insuficijencije u ovoj populaciji.³ Budući da se NOAK-i znatnim udjelom izlučuju renalnim putem, njihova učinkovitost i sigurnost nije ispitana randomiziranim kliničkim istraživanjima na skupini bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom i bubrežnim zatajenjem, stoga je zaključak većeg broja istraživanja da je varfarin bolji izbor oralnog antikoagulanata za ovaj profil bolesnika.⁴ Međutim, nova saznanja pokazala su da je varfarin češće povezan s pojavom akutne bubrežne ozljede u obliku nefropatije povezane s upotrebom antikoagulanata te bi, stoga, NOAK-i ipak mogli biti sigurnija opcija za bubrežne bolesnike s fibrilacijom atrijske srčane aritmije. Postoje različita mišljenja oko toga koji lijek bi bio najčinkovitiji u prevenciji tromboembolije uz što manje štetnog djelovanja za njih. Cilj ovog rada je proučiti mehanizme djelovanja, prednosti i negativne učinke svakog pojedinog lijeka u antikoagulatnoj terapiji kod bolesnika s fibrilacijom atrijske srčane aritmije i renalnom insuficijencijom.

2. FIBRILACIJA ATRIJA I RENALNA INSUFICIJENCIJA

2.1. Fibrilacija atrijska

Fibrilacija atrijska je najčešća poznata srčana aritmija s prevalencijom od 3% u općoj populaciji. Prevalencija raste s dobi pa se tako javlja u 1% mlađih od 60 godina te čak 15% starijih od 85 godina. Fibrilacija atrijska je složena aritmija koju karakteriziraju abnormalno automatsko stvaranje električnog podražaja iz ektopičnih centara u atriju i prisutnost više različitih re-entry kružnih putanja koje prolaze kroz atrij.⁵ U normalnim uvjetima električni podražaj koji pokreće rad srca nastaje u sinus-atrijskom čvoru, a u slučaju da postoji neki drugi dio srčanog mišića koji samostalno proizvodi električni podražaj taj se onda naziva ektopičnim centrom.⁶ Epizode fibrilacije atrijske u pravilu počinju naglim odašiljanjem impulsa iz ektopičnih centara koji se nalaze u provodnoj muskulaturi uz plućne vene ili iz oštećenih dijelova atrijskog tkiva. Samim djelovanjem ektopičnih centara najčešće će nastati epizoda fibrilacije atrijske koja se spontano zaustavi. Međutim, ovo odašiljanje električnog podražaja će se nastaviti ako se pokrenu atrijski re-entry mehanizmi provođenja ili ako odašiljanje impulsa iz ektopičnih centara postane kontinuirano. Re-entry mehanizam provođenja je kružni put koji prolazi kroz atrij i umjesto da prenese električni podražaj na ventrikul, on ga vraća na mjesto iz kojeg je krenuo, u ovom slučaju u ektopični centar. Ovo dovodi do ponovne aktivacije tog ektopičnog centra i fibrilacija atrijska se nastavlja dok se ne prekine aktivacija ektopičnih centara farmakološki ili elektrokardioverzijom. Re-entry mehanizmi i ektopični centri češće se javljaju u atrijima koji su povećani i oštećeni, najčešće u prisutnosti nekog oblika srčane bolesti ili dugotrajnog volumnog preopterećenja kakvo se javlja u bubrežnoj bolesti.⁵

Postoje tri tipa fibrilacije atrijske prema njezinu trajanju: paroksizmalna (intermitentne epizode koje spontano prestanu unutar 7 dana), perzistentna (epizoda koja traje dulje od 7 dana i može se zaustaviti farmakološkom ili elektrokardioverzijom) i permanentna (fibrilacija atrijska koja se ne može ispraviti terapijskom intervencijom).⁷ Pri pojavi prve epizode fibrilacije atrijske teško je odrediti o kojem se od ova tri tipa radi. Nažalost, već unutar nekoliko sati od pojave ove aritmije nastaju elektrofiziološke promjene u tkivu atrijske koje nastoje održati fibrilacijski ritam, a nazivaju se električno remodeliranje. Ako se fibrilacija atrijska ne liječi unutar prvih nekoliko mjeseci, doći će do fibroze i dilatacije atrijske što stvara dodatnu podlogu za održavanje fibrilacijskog ritma.⁵

Tijekom epizode fibrilacije atrijske, ventrikuli primaju impulse nepravilnim rasporedom i brzinom koju kontrolira atrioventrikularni čvor. Iz toga razloga se u ovih bolesnika javlja nepravilan puls. Na elektrokardiogramu P valovi nisu vidljivi, prisutni su samo nepravilni

fibrilacijski valovi, dok su QRS kompleksi uredni, ali nepravilno raspoređeni. Klinički se fibrilacija atrijska najčešće očituje kao palpitacije, a uz to se mogu javiti zaduha i umor. U bolesnika s oslabljenom funkcijom ventrikula ili bolesti zalistaka može dovesti do srčanog zatajenja, a bolesnicima s neprepoznatnom koronarnom bolešću može uzrokovati bolove u prsima.⁵

Osim što stvara brz srčani ritam zbog kojeg se srčani mišić dodatno napreže, znatno je veći problem kod fibrilacije atrijske u tome što nastaju nekoordinirane kontrakcije atrijskog mišića. Zbog tih nekoordiniranih kontrakcija i česte dilatacije lijevog atrijskog dolazi do staze krvi u atrijskim aurikulama. Stazom se narušava ravnoteža antikoagulacijskih i prokoagulacijskih čimbenika, što stvara podlogu za nastajanje tromba u atrijskoj. Odlamanjem komadića tog tromba nastaju embolusi koji iz lijevog atrijskog preko lijevog ventrikula dopijevaju do aorte i aortom se prenose u bilo koju krvnu žilu. Zaustavljanjem embolusa u krvnoj žili prekida se protok krvi kroz nju i nastaje ishemija tkiva koje ta žila opskrbljuje. Tako embolusi atrijskog podrijetla često završavaju u moždanim arterijama gdje uzrokuju ishemijski moždani udar.⁷ Bolesnici s fibrilacijom atrijske imaju 3 - 5 puta viši rizik od ishemijskog moždanog udara u usporedbi s općom populacijom te se fibrilacija atrijske povezuje s 15 - 20% svih moždanih udara.⁸ Razvoj atrijskog tromba i njegova embolizacija mogu se dogoditi s bilo kojim tipom fibrilacije atrijske (paroksizmalnim, perzistentnim ili permanentnim).⁹ Stoga je većini bolesnika s fibrilacijom atrijske potrebno uvesti antikoagulantnu terapiju.

Pri odabiru antikoagulantne terapije važno je razlikovati valvularnu od nevalvularne fibrilacije atrijske. Valvularnom fibrilacijom atrijske smatra se ona koja postoji istovremeno s umjerenom do teškom mitralnom stenozom (koja bi mogla zahtijevati kiruršku intervenciju) ili koja postoji uz prisutnost mehaničkog srčanog zaliska i indikacija je za liječenje varfarinom. Nevalvularna fibrilacija atrijske (NVA) ne znači potpuno nepostojanje valvularne bolesti, već samo označuje fibrilaciju atrijske bez prisutnosti umjerene do teške mitralne stenozе ili mehaničkog srčanog zaliska te ovi bolesnici mogu uzimati i NOAK-e kao antikoagulantnu terapiju. Ovaj je pojam tako definiran jer su u kliničkim istraživanjima NOAK-a i do 20% ispitanika činili bolesnici s različitim valvularnim bolestima, uključujući blagu mitralnu stenozu, mitralnu regurgitaciju, aortnu stenozu, aortnu regurgitaciju i trikuspidnu regurgitaciju.¹⁰

2.2. Renalna insuficijencija

Renalna insuficijencija je abnormalnost u funkciji bubrega koja se odražava na zdravlje pojedinca i može se pojaviti naglo, u obliku akutne renalne insuficijencije, ili postepeno, nakon čega se bubrežna funkcija potpuno oporavlja ili bolest prelazi u kronični oblik. Kroničnu renalnu insuficijenciju definiramo kao poremećaj funkcije bubrega u trajanju od minimalno 3 mjeseca, a očituje se varijabilnom kliničkom slikom koja ovisi o uzroku, stupnju i brzini progresije bolesti.¹¹

Akutna renalna insuficijencija može biti posljedica prerrenalnog, renalnog ili postrenalnog uzroka. Prerrenalni su uzroci oni koji smanjuju perfuziju bubrega i na taj način onemogućuju njegovu funkciju (sepsa, teško krvarenje, srčano zatajenje), renalni su posljedica oštećenja bubrežnog parenhima (glomerulonefritisi, vaskulitisi malih krvnih žila, akutna oštećenja tubula) dok postrenalni nastaju pri opstrukciji distalnih dijelova mokraćog sustava (bubrežni kamenci, hiperplazija prostate, retroperitonealna fibroza). Za razliku od akutne renalne insuficijencije, kronična renalna insuficijencija uvijek je posljedica patoloških promjena bubrežnog parenhima, a oštećenje može biti na razini glomerula, tubularnog sustava, krvnih žila, intersticija ili kombinacija svega navedenog. Najčešći uzrok kronične renalne insuficijencije je šećerna bolest (20 – 40%), a slijede ju intersticijske bolesti koje su najčešće posljedica toksičnih djelovanja lijekova (20 – 30%) i glomerulonefritisi (10 – 20%).⁵

Stupanj renalne insuficijencije definiramo prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (GFR) koja se računa pomoću CKD-EPI formule i izražava mililitrima u minuti na 1.73 m² (mL/min/1.73 m²). Tako razlikujemo 5 stupnjeva:

- 1) uredna renalna funkcija, GFR \geq 90,
- 2) blaga renalna insuficijencija, GFR: 60 – 89,
- 3) umjerena renalna insuficijencija, GFR: 30 – 59,
- 4) teška renalna insuficijencija, GFR: 15 – 29,
- 5) bubrežno zatajenje, GFR: < 15.¹¹

Blaži oblici renalne insuficijencije uglavnom su asimptomatski, a najčešće su prepoznati tijekom laboratorijske obrade neke druge bolesti ili stanja kada se nađe povišen serumski kreatinin, albuminurija, disbalans elektrolita ili strukturne abnormalnosti vidljive na slikovnim prikazima.¹¹ Simptomi i znakovi se uglavnom počnu javljati kada GFR padne ispod 30 mL/min. Često je prvi klinički znak nikturija, koja nastaje zbog gubitka bubrežne sposobnosti koncentriranja mokraće. Kada GFR padne na 15 – 20 mL/min simptomi postaju češći i

zahvaćaju čitav organizam. Uglavnom se javljaju umor, zaduha, svrbež, gubitak tjelesne težine i mučnina. Daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije javljaju se znakovi metaboličke acidoze – Kussmaulovo disanje, mišićni trzaji, somnolencija i koma. Ova se skupina simptoma i znakova povezanih s bubrežnim zatajenjem naziva uremija.⁵

Komplikacije renalne insuficijencije zahvaćaju sve organske sustave. One uključuju povišen rizik od kardiovaskularnih bolesti i infekcija te smanjenje tjelesne i mentalne sposobnosti, posebice u starijih osoba. U bolesnika s renalnom insuficijencijom javljaju se i češće nuspojave i neželjeni događaji povezani s uzimanjem raznih lijekova, primanjem intravaskularnih radiokontrasta, operacijama i drugim invazivnim postupcima. Sve su navedene komplikacije povezane s povišenim morbiditetom, mortalitetom i zdravstvenim troškovima.⁵

U teškoj bubrežnoj bolesti postoji i stečeni defekt primarne hemostaze kao rezultat poremećaja stvaranja trombocita, njihove agregacije i poremećene interakcije trombocita i endotela.¹² Uremija mijenja metabolizam arahidonske kiseline što dovodi do brojnih abnormalnosti: smanjene proizvodnje tromboksana A₂, povećane proizvodnje prostaglandina I, abnormalnog unutarstaničnog metabolizma kalcija, smanjenja razine adenzin-difosfata (ADP) unutar trombocita i smanjenja razine noradrenalina i serotonina. Uremija također slabi vezanje IIb-IIIa receptora i von Willebrandovog faktora što također oslabljuje agregaciju trombocita.¹³

2.3. Povezanost fibrilacije atrijske i renalne insuficijencije

Fibrilacija atrijske i renalna insuficijencija entiteti su visoke prevalencije u općoj populaciji te se relativno često mogu naći u istog bolesnika. Prevalencija obje bolesti raste s dobi pa se tako i njihovo zajedničko pojavljivanje češće bilježi u starijih bolesnika. Istraživanja temeljena na općoj populaciji navode da se fibrilacija atrijske javlja u 1 od 5 bolesnika s renalnom insuficijencijom koji ne zahtijevaju hemodijalizu¹⁴ te u čak 1 od 3 bolesnika koji liječe bubrežnu bolest hemodijalizom. Fibrilacija atrijske se 10 puta češće javlja u bolesnika mlađih od 55 godina koji boluju od kronične renalne insuficijencije u usporedbi s onima koji imaju urednu bubrežnu funkciju, a učestalost je još i veća u bolesnika starijih od 60 godina.¹⁵ Prevalencija fibrilacije atrijske raste sa slabljenjem bubrežne funkcije. Yao i suradnici pratili su bolesnike s kroničnom renalnom insuficijencijom kroz 6 godina i primjetili da je prevalencija fibrilacije atrijske narasla za 57% u bolesnika s GFR < 30 mL/min, a za 32% u bolesnika s GFR 30 – 59 ml/min.¹⁶ S druge strane, istraživanja koja su proučavala bubrežnu funkciju u bolesnika oboljelih od fibrilacije atrijske zabilježila su česti pad GFR.¹⁷

Ove činjenice upućuju da bi fibrilacija atriya i renalna insuficijencija mogle biti povezane, ne samo time što su česte kronične bolesti, već i postojanjem mehanizama kojima renalna insuficijencija potiče nastanak fibrilacije atriya i obrnuto, fibrilacija atriya oštećuje bubrežnu funkciju.¹⁸

Renalna insuficijencija je povezana s brojnim aritmogenim supstratima koji bi mogli dovesti do nastanka fibrilacije atriya. Pojačana aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koja se javlja u kronične bubrežne bolesti povezana je s povišenim razinama cirkulirajućeg angiotenzina koji potiče apoptozu atrijskih miocita i intersticijsku fibrozu.¹⁹ Dokazana je i povezanost povišenih razina upalnih markera s porastom incidencije atrijske fibrilacije koja se često uočava u bubrežnih bolesnika s kronično povišenim C-reaktivnim proteinom (CRP).²⁰ Disfunkcija i uvećanje lijevog atriya koji su povezani s nastankom fibrilacije atriya također se znatno češće javljaju u bolesnika s renalnom insuficijencijom. Osim toga, renalna insuficijencija je povezana s fibroziranjem miokarda, što bi moglo stvarati podlogu za nastanak re-entry puteva.²¹

3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA

Fibrilacija atriya se najčešće liječi oralnim antikoagulansima. Postoje dvije skupine oralnih antikoagulantnih lijekova – antagonisti vitamina K i NOAK-i. Glavni predstavnik antagonista vitamina K je varfarin, dok NOAK-e čine dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i edoksaban.

Pri uvođenju antikoagulantne terapije bolesnicima s fibrilacijom atriya i renalnom insuficijencijom treba procijeniti pod kolikom su rizikom od pojave tromboembolijskih događaja, procijeniti rizik od krvarenja kao opasne nuspojave ovih lijekova, odrediti stupanj renalne insuficijencije te radi li se o valvularnoj ili nevalvularnoj fibrilaciji atriya.

Najčešće korišten alat za određivanje rizika od tromboembolijskih događaja je CHA₂DS₂-VASc sustav bodovanja kojim se bilježe glavni rizični čimbenici (prethodno preboljena tranzitorna ishemijska ataka (TIA), dob \geq 75 godina) koji vrijede dva boda, kao i klinički manje značajni rizični čimbenici (srčano zatajenje, hipertenzija, šećerna bolest, ženski spol, dob 65-75 godina i aterosklerotska vaskularna bolest) koji vrijede jedan bod. Zbrojem bodova koje donose rizični čimbenici koji su prepoznati kod bolesnika dobije se konačni indeks koji može iznositi 0 – 9 i njime se procjenjuje rizik da se unutar godinu dana u tog bolesnika dogodi moždani udar. Bolesnici s CHA₂DS₂-VASc indeksom koji iznosi 2 ili više imaju godišnji rizik od moždanog udara veći od 2% što je indikacija za uvođenje antikoagulantne terapije.²²

Rizik od krvarenja važno je odrediti kako bi se procijenila sigurnost primjene antikoagulantne terapije u bolesnika oboljelih od fibrilacije atriya. To je posebno važno u osoba koje istovremeno boluju i od renalne insuficijencije, budući da je ona sama povezana s povećanim rizikom od krvarenja što je i glavni razlog prekidanja antikoagulantne terapije u ove skupine bolesnika.²³ Postoji nekoliko alata za procjenu rizika od krvarenja, a među njima je HAS-BLED sustav najčešće korišten u kliničkim istraživanjima antikoagulantnih lijekova. HAS-BLED govori o jednogodišnjem riziku od teških krvarenja u bolesnika s fibrilacijom atriya koji koriste antikoagulantne lijekove. Teška krvarenja definirana su prema ISTH kriterijima kao ona koja rezultiraju padom hemoglobina za više od 2g/dL, transfuzijom dvije ili više jedinice krvi, simptomatskim krvarenjem na kritičnim područjima ili organima ili krvarenje koje dovodi do smrtnog ishoda.²⁴ HAS-BLED uključuje kliničke karakteristike bolesnika povezane s višim rizikom od krvarenja (hipertenzija, poremećena bubrežna funkcija, poremećena jetrena funkcija, preboljeni moždani udar, prijašnja krvarenja, nestabilni internacionalni normalizirani omjer (INR), dob > 65 godina, konzumacija antiagregacijskih lijekova ili nesteroidnih

antireumatika i konzumacija alkohola). Svaka od ovih karakteristika donosi jedan bod u ukupnom zbroju. Konačan zbroj bodova može iznositi 0 do 9, a bolesnici čiji je HAS-BLED indeks veći ili jednak 3 smatraju se visokorizičnima za pojavu teških krvarenja.⁷

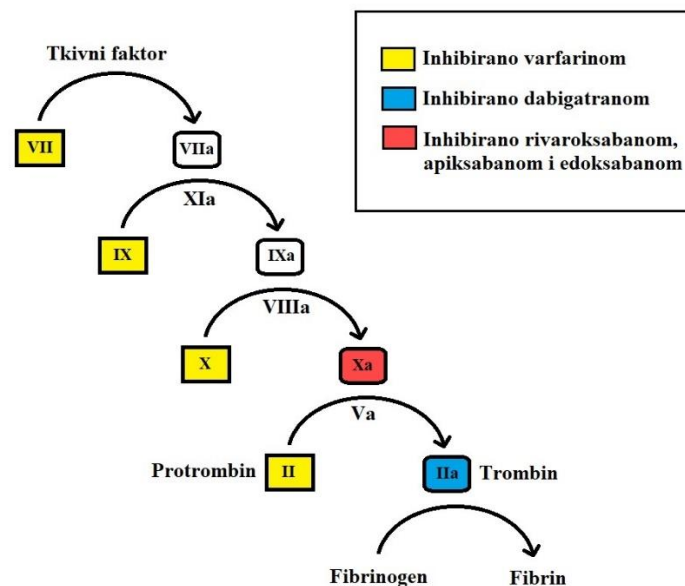
Doziranje sva 4 NOAK-a odobrena od strane Food and Drug Administration (FDA) (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) u bolesnika s fibrilacijom atriya definirano je prema bubrežnoj funkciji (razina serumskog kreatinina ili klirens kreatinina prema Cockcroft-Gaultovoj jednadžbi) uz dodatnu modifikaciju doziranja apiksabana u slučaju dobi ≥ 80 godina i tjelesne mase ≤ 60 kg.¹⁰ Cockcroft-Gaultova jednadžba je korištena za računanje klirensa kreatinina u randomiziranim kliničkim istraživanjima NOAK-a i farmakokinetičkim istraživanjima koja su prethodila sastavljanju smjernica za njihovu upotrebu u bolesnika s renalnom insuficijencijom. Ovo treba imati na umu jer se u kliničkoj praksi za procjenu bubrežne funkcije češće koriste MDRD ili CKD-EPI jednadžbe, kojima se može pogrešno procijeniti potrebna doza NOAK-a.²⁵

Bubrežnu funkciju treba ispitati minimalno jednom godišnje u korisnika NOAK-a. U slučaju oslabljene bubrežne funkcije ($\text{Crcl} \leq 60$ mL/min) poželjno vrijeme njezinog mjerenja određuje se dijeljenjem Crcl s 10, npr. za Crcl 40 mL/min potrebno je ispitati renalnu funkciju svaka 4 mjeseca.⁷

I varfarin i NOAK-i imaju svojih prednosti i nedostataka u prevenciji tromboembolijskih događaja povezanih s fibrilacijom atriya uz prisutnost renalne insuficijencije te sigurnosti njihova korištenja u ove skupine bolesnika. Razlike u učinkovitosti i sigurnosti temelje se na njihovim drugačijim mehanizmima djelovanja, putevima eliminacije lijeka iz organizma, riziku od krvarenja kao i riziku od ubrzane progresije bubrežne bolesti i pojave akutne bubrežne ozljede, posebice u obliku nefropatije povezane s antikoagulantnom terapijom. Prema dostupnoj literaturi učinkovitost i sigurnosni profil ovih lijekova različiti su u skupini bolesnika s blagom i umjerenom renalnom insuficijencijom ($\text{Crcl} \geq 30$ mL/min) u usporedbi s onima s teškom renalnom insuficijencijom ili bubrežnim zatajenjem ($\text{Crcl} < 30$ mL/min) te će, stoga, u nastavku teksta biti odvojeno opisani.

3.1. Farmakodinamika

Koagulacija krvi započinje ozljedom endotela i oslobađanjem tkivnog faktora, transmembranskog proteina prisutnog na svim stanicama izvan krvožilnog sustava, koji pokreće kaskadu aktivacije koagulacijskih faktora. Kaskada završava pretvorbom fibrinogena u fibrin koji zajedno s trombocitima čini glavnu komponentu krvnog ugruška. Antikoagulantni lijekovi sprječavaju stvaranje fibrinskih ugrušaka djelovanjem na jedan od koraka u koagulacijskoj kaskadi ²⁶ prikazanoj na *Slici 1*.



Slika 1. Koagulacijska kaskada. Tkivni faktor, koji se oslobađa u krv ozljedom endotela, pokreće kaskadu aktivacije koagulacijskih faktora koja završava cjepanjem fibrinogena na fibrin. Varfarin inhibira faktore II, VII, IX i X, a NOAK-i faktor Xa ili faktor IIa. ²⁶

Varfarin ostvaruje svoj antikoagulacijski učinak inhibicijom C1 podjedinice enzimskog kompleksa vitamin K epoksid reduktaze koji normalno pretvara vitamin K epoksid u njegov aktivni oblik - reducirani vitamin K. Bez dovoljnih količina reduciranog vitamina K nije moguća normalna posttranslacijska karboksilacija protrombina (faktor II) i faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (faktori VII, IX i X).²⁶

Dabigatran djeluje kao izravni inhibitor trombina.²⁶ Trombin je završni enzim u koagulacijskoj kaskadi koji omogućuje nastanak fibrina, tako što cjepa fibrinogen u fibrin. Osim toga, trombin aktivira druge faktore zgrušavanja (faktore V i VII) i pomaže aktivaciju trombocita. Izravni inhibitori trombina vežu se na mjesta koja nisu prekrivena fibrinom pa stoga djeluju i na slobodni plazmatski trombin kao i na onaj vezan u ugrušku.⁹

Rivaroksaban, apiksaban i edoksaban izravno se vežu i na taj način inhibiraju slobodni Xa faktor kao i Xa koji je već vezan za ugrušak.²⁶ Xa faktor je zadnji faktor u koagulacijskoj kaskadi prije aktivacije trombina i na njemu se spajaju vanjski i unutarnji koagulacijski putevi. Inhibicijom faktora Xa sprječava se ubrzano stvaranje trombina jer jedna molekula Xa aktivira 1000 molekula protrombina u trombin.⁹

3.2. Farmakokinetika

Varfarin i NOAK-i primjenjuju se oralnim putem.

Varfarin je mala liposolubilna molekula koja se dobro apsorbira iz probavnog sustava u krv, gdje se više od 99% veže za plazmatske proteine. Metabolizira se u jetri, djelovanjem enzima iz skupine citokroma P-450, međutim teška renalna insuficijencija značajno smanjuje i nerenalni klirens i bioraspodivnost varfarina pa stoga bolesnici s renalnom insuficijencijom, posebno oni s uznapredovalim stupnjevima, trebaju i do 20% nižu dozu varfarina.²⁷ Ovu su pojavu objasnila istraživanja na životinjama koja su pokazala da u renalnoj insuficijenciji dolazi do 40-85%-tnog smanjenja metaboličke sposobnosti jetrenog citokroma P-450.²⁸ Zbog metaboliziranja varfarina citokromom P-450, on ulazi u interakcije s mnogim lijekovima koji utječu na funkciju ovog citokroma, kao što su induktori citokroma P-450 (npr. karbamazepin, barbiturati, rifampin) koji povećavaju klirens varfarina i smanjuju njegovu učinkovitost, ili inhibitori citokroma P-450 (npr. amiodaron, cimetidin) koji povisuju plazmatske razine varfarina.²⁶

NOAK-i se također dobro apsorbiraju iz probavnog trakta, ali pri tome stupaju i u interakciju s P-glikoproteinskim transporterom koji dio ovih molekula ponovno vraća u probavni sustav. P-glikoprotein uključen je i u renalni klirens, stoga se dodatnom aktivacijom njegova djelovanja NOAK-i slabije apsorbiraju i pojačano izlučuju iz organizma zbog čega ostvaruju slabiji antikoagulacijski učinak. Isto tako lijekovi koji inhibiraju učinak P-glikoproteina mogu povisiti plazmatske razine NOAK-a, a mnogi se takvi inhibitori koriste u liječenju srčanih aritmija (npr. verapamil, amiodaron, dronedaron). NOAK-i se dijelom metaboliziraju i putem citokroma CYP3A4 iz skupine citokroma P-450, najvećim udjelom rivaroksaban i apiksaban, međutim interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem ovog citokroma znatno su manje nego interakcije s varfarinom.⁷

Svi se NOAK-i u određenom postotku izlučuju renalnim putem te stoga postoji rizik od akumulacije ovih lijekova u bolesnika s oslabljenom renalnom funkcijom. Akumulacija NOAK-a u organizmu može dovesti do povišenog rizika od krvarenja.²⁵ Zbog takvog tipa

izlučivanja NOAK-a iz kliničkih su istraživanja ovih lijekova isključeni bolesnici s teškom renalnom insuficijencijom ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) te stoga upotreba NOAK-a nije preporučena u bolesnika sa završnim stupnjem bubrežne bolesti.¹⁸ Edoksaban, rivaroksaban i apiksaban su primarno vezani za plazmatske proteine te se ne mogu ukloniti iz organizma hemodijalizom^{25,29,30,31}, dok se dabigatran uspješno odstranjuje hemodijalizom.⁴

Dabigatran se najvećim udjelom (80%) izlučuje bubrežnim putem⁷ zbog čega njegova farmakokinetika najviše ovisi o bubrežnoj funkciji među pripadnicima skupine NOAK-a. Farmakokinetičkim istraživanjem ispitan je porast plazmatske razine dabigatrana u bolesnika s renalnom insuficijencijom te je izloženost lijeku porasla za 1.5 puta kod blage, 3.2 puta kod umjerene i 6.3 puta kod teške renalne insuficijencije u usporedbi sa zdravim pojedincima.⁴

Rivaroksaban se djelomično izlučuje bubrežnim putem (66%), dok se ostatak izlučuje fekalnim/bilijarnim putem.⁴ Renalna insuficijencija umjereno utječe na izlučivanje rivaroksabana, čak i u slučajevima teške renalne insuficijencije. Farmakokinetička istraživanja su pokazala da se u bolesnika sa slabom, srednjom odnosno teškom renalnom insuficijencijom razina rivaroksabana u plazmi kod bolesnika koji su primili dozu od 10 mg podiže za 44%, 52% odnosno 64% u usporedbi sa zdravim pojedincima.³²

Apiksaban se izlučuje renalnim i nerenalnim putevima, od čega 27% čini renalna ekskrecija.⁴ Farmakokinetičkim istraživanjem dokazano je da smanjena renalna funkcija dovodi do povećane sistemske izloženosti apiksabanu s predviđenim porastom za 16%, 29% te 38% u blage, umjerene te teške bubrežne bolesti u usporedbi sa zdravim pojedincima.³³

Edoksaban se izlučuje renalnim i nerenalnim putevima, od čega renalni čini oko 50% ukupnog klirensa.⁴ Razine edoksabana u krvi rastu prosječno za 32 %, 74% i 72% kod blage, umjerene i teške renalne insuficijencije u usporedbi sa zdravim pojedincima.³⁴

3.3. Doziranje

Liječenje varfarinom počinje standardnom dozom od 5 – 10 mg na dan. Početna prilagodba protrombinskog vremena traje oko tjedan dana, nakon čega se uvodi doza održavanja od 5 – 7 mg na dan. Raspon terapijske doze varfarina definiran je vrijednostima INR-a, koji u profilaksi tromboembolijske bolesti povezane s fibrilacijom atrijske mora iznositi 2 – 3 IU. INR je pri uvođenju varfarina potrebno mjeriti svaki dan dok se vrijednosti ne ustabile, a nakon toga se intervali provjere produljuju te ga je u kroničnoj terapiji potrebno provjeravati jednom u 4 tjedna.²⁶

Standardne doze NOAK-a su 150 mg dva puta dnevno za dabigatran, 20 mg dnevno rivaroksabana, 5 mg dva puta dnevno apiksabana i 60 mg dva puta dnevno edoksabana. Doze se smanjuju tek kod umjereno teške renalne insuficijencije, 75 mg dabigatrana dva puta dnevno kod Crcl 15 – 30 mL/min, 15 mg rivaroksabana kod Crcl 30 – 49 mL/min i 30 mg edoksabana kod Crcl 30 – 50mL. Doza apiksabana se smanjuje na 2.5mg dva puta dnevno, ako su zadovoljena dva od sljedećih kriterija: serumski kreatinin ≥ 1.5 mg/dL, masa ≤ 60 kg i dob ≥ 80 godina.⁷

3.4. Prevencija tromboembolijskih događaja

Glavni pokazatelj učinkovitosti antikoagulantnih lijekova u većini istraživanja je njihova sposobnost da spriječe nastanak tromba i embolusa koji se od njih odvajaju i zastaju u većim krvnim žilama. Ova se pojava klinički očituje kao ishemijski moždani udar i/ili sistemska tromboembolija (tromboembolijski događaji).

3.4.1. Blaga i umjerena renalna insuficijencija (Crcl ≥ 30 mL/min)

Varfarin smanjuje rizik moždanog udara za 60 % u bolesnika s fibrilacijom atriya, a ukupni mortalitet za 25% u usporedbi s onima koji nisu primali antikoagulantnu terapiju.³⁵ Jednako je učinkovit u bolesnika s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom (Crcl ≥ 30 mL/min) kao i u opće populacije. Prema post hoc analizi podskupine bolesnika s umjerenom renalnom insuficijencijom uključenih u Stroke Prevention in Atrial Fibrillation randomizirano kliničko istraživanje, korištenje varfarina smanjilo je incidenciju sistemske tromboembolije za čak 76%.³⁶

NOAK-i smanjuju rizik od moždanog udara s manjom incidencijom krvarenja kao nuspojave i jednako su učinkoviti ili superiorni varfarinu.³ Bolesnici s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom bili su uključeni u randomizirana klinička istraživanja NOAK-a (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI) te je sigurnost i učinkovitost njihovog korištenja u ove skupine bubrežnih bolesnika potvrđena i brojnim drugim istraživanjima^{37,38,39}. U bolesnika s blagim i umjerenim stupnjem renalne insuficijencije i NVAF sva 4 NOAK-a prepoznata su kao neinferiorna varfarinu u smanjenju rizika od tromboembolijskih događaja, osim dabigatrana u dozi od 150 mg dva puta dnevno koji se pokazao superiornim^{18, 24, 40}. AHA, Canadian Cardiovascular Society, ESC, KDIGO, EHRA i CHEST smjernice preporučaju NOAK-e kao lijek izbora za bolesnike koji nemaju kontraindikacija za oralnu antikoagulantnu terapiju, uključujući i one s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom.^{7, 9, 11, 41, 42}

Dabigatran je opravdan izbor antikoagulantnog lijeka za bolesnike s NVAF, blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom i visokim CHA₂DS₂-VASc indeksom,¹⁸ budući da se doza od 150 mg dva puta dnevno prema podacima iz RE-LY istraživanja pokazala statistički značajno učinkovitijom u smanjenju incidencije tromboembolijskih događaja u populaciji s Crcl 30 – 49 mL/min u usporedbi s varfarinom (1.5% sistemskih tromboembolija godišnje s dabigatranom u usporedbi s 2.7% s varfarinom).⁴³ Doza od 110 mg dva puta dnevno imala je jednak rizik od sistemskih tromboembolija kao i varfarin (2.32% godišnje s dabigatranom, 2.7% s varfarinom).⁴⁴

Podaci iz ROCKET-AF istraživanja pokazali su da je u bolesnika s Crcl 30 – 49 mL/min doza rivaroksabana od 15 mg na dan jednako učinkovita u prevenciji tromboembolijskih događaja kao i varfarin (2.32% godišnje s rivaroxabanom, 2.7% s varfarinom).^{45,46}

Apiksaban prema ARISTOTLE istraživanju ima manji godišnji rizik od tromboembolijskih događaja od varfarina u bolesnika s Crcl 25 – 50 mL/min kada se prima u dozi od 5 mg dva puta dnevno (2.1% s apiksabanom, 2.7% s varfarinom).^{47,48} Apiksaban je, uz dabigatran, najučinkovitiji lijek u prevenciji moždanog udara u bolesnika s NVAF i blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom te ga bolesnici najbolje toleriraju među antikoagulantnim lijekovima.⁴⁰ Osim što učinkovito prevenira tromboembolijske događaje, povezan je sa značajnim smanjenjem ukupnog mortaliteta u usporedbi s varfarinom.⁴⁹ Smanjena doza od 2.5 mg apiksabana dva puta dnevno manje je učinkovita od standardne doze apiksabana.¹⁰

Sudionici istraživanja ENGAGE AF-TIMI s Crcl \geq 50mL/min primili su standardnu dozu edoksabana od 60 mg koja je rezultirala smanjenim rizikom od tromboembolijskih događaja u usporedbi s varfarinom (1.18% na godinu s edoksabanom, 1.50% s varfarinom).⁵⁰ Bolesnici čiji je Crcl bio 30 – 50 mL/min primali su reduciranu dozu od 30 mg koja se pokazala jednako učinkovitom u prevenciji moždanog udara i sistemskih tromboembolija kao i varfarin u te skupine (2.3% godišnje s edoksabanom, 2.7% s varfarinom).³⁷ Posebnost učinkovitosti edoksabana u prevenciji tromboembolijskih događaja je u tome što za razliku od drugih antikoagulanasa ima i gornju granicu GFR koja iznosi 95 mL/min, budući da su bolesnici s višom GFR koji su primali edoksaban imali veću incidenciju ishemijskih moždanih udara nego oni koji nisu primali antikoagulantnu terapiju.⁵¹

3.4.2. Teška renalna insuficijencija i bubrežno zatajenje (Crcl < 30 mL/min)

Kada klirens kreatinina progresivno padne na manje od 15 – 30 mL/min, posebice nakon uvođenja hemodijalize, procjena rizika od negativnih posljedica i koristi antikoagulantne terapije postaje iznimno problematična zbog manjka randomiziranih kliničkih istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti varfarina i NOAK-a.²⁴

U bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom sve smjernice dopuštaju korištenje varfarina, iako konačna korist uzimanja bilo kakve oralne antikoagulantne terapije nije dokazana prospektivnim randomiziranim kliničkim istraživanjima u ove skupine bolesnika,³ već samo manjim brojem opažajnih istraživanja.²³

Bolesnici s bubrežnim zatajenjem provedu znatno manji udio vremena unutar ciljanog raspona INR u usporedbi s bolesnicama s blagom ili bez renalne insuficijencije²⁷ što bi mogao biti razlog heterogenosti rezultata istraživanja učinkovitosti varfarina u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom i bubrežnim zatajenjem. Tako su podaci iz danskog registra dijaliziranih bolesnika pokazali da varfarin smanjuje rizik moždanog udara i u skupine dijaliziranih bolesnika,⁵² dok su američki registri dijaliziranih bolesnika pokazali da bi rizik od moždanog udara mogao biti čak i viši u onih koji uzimaju varfarin u usporedbi s onima koji ne koriste antikoagulantnu terapiju. Analizom podataka američkih registara prikazana je ovisnost doze varfarina i incidencije moždanog udara – viši INR bio je povezan s višim rizikom od moždanog udara.⁵³

Iako su randomizirana klinička istraživanja NOAK-a isključila bolesnike s Crcl < 25 mL/min, FDA i European Medicines Agency podupiru korištenje NOAK-a u ove skupine bolesnika uz smanjenje doze u skladu s rezultatima farmakokinetičkih istraživanja.^{54,55} AHA/ACC/HRS smjernice predlažu liječenje bolesnika s NVAF i umjerenom do teškom renalnom insuficijencijom te s CHA₂DS₂-VASc indeksom 2 ili većim, dabigatranom ili rivaroksabanom (za Crcl 30 – 49 ml/min) ili apiksabanom (za Crcl 25 – 29 ml/min).¹⁰ EHRA smjernice dozvoljavaju upotrebu rivaroksabana, apiksabana i edoksabana u smanjenim dozama kod Crcl 15 – 29 mL/min, ali ne i dabigatrana⁷, dok KDIGO smjernice službeno ne preporučaju upotrebu NOAK-a u ovoj kategoriji bolesnika, međutim navode da bi se oni mogli uzeti u obzir kao terapijska opcija.³

FDA dozvoljava korištenje specifične niske doze dabigatrana (75 mg dva puta na dan) u bolesnika s NVAF i Crcl 15 – 30 mL/min, temeljeno isključivo na farmakokinetičkim podacima za ove bolesnike. Padom Crcl ispod 15 mL/min gubi se matematička povezanost glomerularne

funkcije i zadržavanja dabigatrana u plazmi te stoga za tu skupinu bolesnika ne postoji predložena učinkovita i sigurna doza dabigatrana^{3,55,56}

Provedena su manja farmakokinetička israživanja rivaroksabana u bolesnika s bubrežnim zatajenjem na hemodijalizi. Ona su pokazala da je u ove populacije moguće postizanje plazmatskih razina rivaroksabana sličnih onima u zdravih kontrola, tako što bolesnici s Crcl < 15 mL/min prime smanjenu dozu od 10 mg. Trenutno nedostaje kliničkih istraživanja kako bi se potvrdila učinkovitost ovog doziranja.³¹

Apiksaban je jedini NOAK koji FDA dozvoljava za upotrebu u bolesnika s Crcl < 15 mL/min.⁵⁶ European Medicines Agency međutim ne preporuča korištenje apiksabana u dijaliziranih bolesnika zbog nedovoljne količine kliničkih podataka o njegovoj učinkovitosti i sigurnosti u ovog profila bolesnika.²⁴ Trenutno su o učinkovitosti apiksabana u populaciji dijaliziranih bolesnika dostupni samo farmakokinetički podaci koji navode da se dozom od 5 mg dva puta dnevno postižu supraterepijske plazmatske razine apiksabana, dok se smanjenom dozom od 2.5 mg ostvaruje plazmatska razina lijeka slična onoj koja se nađe u bolesnika s očuvanom funkcijom bubrega.²⁹ Na temelju ovih podataka AHA/ACC/HRS smjernice nalažu da je korištenje varfarina ili apiksabana u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom ili onih na hemodijalizi opravdano, međutim trebalo bi se detaljnije istražiti kliničkim istraživanjima.¹⁰

Prema farmakokinetičkom istraživanju smanjenjem doze edoksabana osobama s bubrežnim zatajenjem na 15 mg dobiju se slične plazmatske koncentracije, rizik krvarenja i profil biomarkera kao u bolesnika s normalnom ili blago insuficijentnom bubrežnom funkcijom koji primaju dozu od 30 ili 60 mg edoksabana.⁵⁷ Unatoč tome trenutno edoksaban nije odobren za korištenje u osoba s Crcl < 30 mL/min niti Crcl > 95 mL/min.¹⁰

3.4.3. Fluktuirajuća bubrežna funkcija

Doziranje NOAK-a je dodatno otežano u slučajevima fluktuirajuće bubrežne funkcije kakvi se često uočavaju u bolesnika s drugim kardiovaskularnim bolestima i angiotenzinskom blokadom. Stoga je kod ovih bolesnika ključno redovito monitorirati bubrežnu funkciju zbog visoke mogućnosti predoziranja. To je važna razlika u usporedbi s varfarinom kod kojeg se frekvencija motrenja koagulacijskih parametara i raspon terapijske kontrole ne mijenjaju značajno s pogoršanjem renalne funkcije.²⁵ Bolesnici s fluktuirajućom bubrežnom funkcijom praćeni su u ROCKET AF i ARISTOTLE istraživanjima. Iako je ova skupina bolesnika imala lošiji ishod liječenja od bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom liječenih NOAK-ima, u oba su slučaja imali bolji konačni ishod liječenja od onih liječenih varfarinom.⁴⁰

3.5. Rizik od krvarenja

Rizik od krvarenja je glavni pokazatelj sigurnosti korištenja antikoagulantnih lijekova. To je relativno česta i potencijalno životno ugrožavajuća nuspojava ovih lijekova pa ju je stoga važno uzeti u obzir pri odabiru terapije za bolesnike s fibrilacijom atrija, a posebice one koji uz to boluju i od renalne insuficijencije koja je sama po sebi povezana s povišenim rizikom od krvarenja. Najčešće se u kliničkim istraživanjima prate teška krvarenja, a uz njih se mogu promatrati i klinički značajna krvarenja koja ne ispunjavaju kriterije za teška krvarenja, ali dovode do hospitalizacije ili promjene antikoagulantne terapije.²³

3.5.1. Blaga i umjerena renalna insuficijencija ($Crcl \geq 30 \text{ mL/min}$)

Rizik krvarenja u bolesnika koji koriste varfarin je znatno viši u onih s renalnom insuficijencijom u usporedbi s onima koji imaju urednu bubrežnu funkciju. Krvarenja su u 44% slučajeva povezana sa suprat terapijskim INR-om.⁵⁸

NOAK-i su u većini dostupnih kliničkih istraživanja imali manji rizik od teških krvarenja u usporedbi s varfarinom kod bolesnika s $Crcl 50 - 80 \text{ mL/min}$.^{40,59} S obzirom na linearnu ovisnost bubrežne funkcije i rizika od krvarenja, bolesnike s renalnom insuficijencijom koji uzimaju NOAK-e treba pažljivo motriti, posebice one s velikim varijacijama u renalnom klirensu.²⁵

Zabilježena je izrazita heterogenost u rezultatima koji se odnose na pojavu teških krvarenja povezanih s upotrebom dabigatrana pa je tako u nekim istraživanjima povezan s jednakim rizikom od teških krvarenja kao varfarin,⁶⁰ u drugima je prikazan znatno povišen rizik od krvarenja u korisnika dabigatrana u usporedbi s onima koji su koristili varfarin,⁶¹ a u trećima smanjen rizik od teških krvarenja u usporedbi s varfarinom.⁶² Moguće objašnjenje za heterogenost podataka o sigurnosti dabigatrana je činjenica da podaci potječu iz različitih država s različitim oblicima praćenja bolesnika, različitim definicijama ishoda i alatima za bilježenje rizika.⁶⁰

Prema analizi ROCKET AF istraživanja rizik teških krvarenja jednak je u bolesnika koji koriste rivaroksaban kao i u onih koji koriste varfarin (4.5% velikih krvarenja godišnje u bolesnika na rivaroksabanu, 4.7% u bolesnika na varfarinu).⁴⁵ Postojanje umjerene renalne insuficijencije nema utjecaja na relativnu sigurnost liječenih rivaroksabanom u usporedbi s onima liječenim varfarinom.^{4,60}

Prema analizi ARISTOTLE istraživanja bolesnici s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom koji koriste apiksaban imaju 31% manji rizik od svih oblika krvarenja u usporedbi s onima koji koriste varfarin. Znatno je niži i rizik od teških krvarenja (3.2% godišnje u bolesnika koji uzimaju apiksaban, 6.4% kod onih koji koriste varfarin) što ga čini oralnim antikoagulansom s najnižim rizikom od krvarenja u bolesnika s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom ili urednom bubrežnom funkcijom.⁴⁷ Za bolesnike s NVAF, umjerenom renalnom insuficijencijom i većim omjerom rizika teških krvarenja spram rizika od sistemne tromboembolije apiksaban ili visoke doze edoksabana bi mogli biti lijek izbora s obzirom na njihov superiorni sigunosni profil.⁶³

Edoksaban u oba doziranja je prema ENGAGE-TIMI povezan sa statistički značajno manje teških krvarenja u bolesnika s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom u usporedbi s korisnicima varfarina (2.75% godišnje sa 60 mg edoksabana, 1.61% s 30 mg edoksabana, 3.43% s varfarinom).⁶⁴

3.5.2. Teška renalna insuficijencija i bubrežno zatajenje (Crcl < 30 mL/min)

Agregacija trombocita i koagulacija u bolesnika s teškim stupnjem renalne insuficijencije često su poremećene, što uz dodatak antikoagulantne terapije može dovesti do životno ugrožavajućih krvarenja. Najopasniji izvor krvarenja u dijaliziranih bolesnika je gastrointestinalni sustav budući da u ovoj populaciji ta krvarenja čine 3 – 7% uzroka smrti.⁶⁵

Teška renalna insuficijencija je neovisan rizični čimbenik za suprat terapijski INR, a zbog usporene karboksilacije faktora zgrušavanja u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću vraćanje INR-a u terapijske vrijednosti može biti usporeno,²⁷ što dodatno povisuje rizik od krvarenja bolesnicima koji koriste varfarin. Tan i suradnici proučili su korištenje varfarina u bolesnika s fibrilacijom atriya na hemodijalizi, a njihovi su rezultati pokazali da postoji statistički značajan porast incidencije krvarenja u ovih bolesnika u usporedbi s onima koji imaju blaže oblike renalne insuficijencije.⁶⁶

Količina dostupnih podataka o sigurnosti NOAK-a u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom i bubrežnim zatajenjem vrlo je ograničena. U jednom istraživanju NOAK-i su se pokazali relativno sigurnima u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom i onih s bubrežnim zatajenjem (Crcl < 30 mL/min) s približno jednakom incidencijom krvarenja kao i u bolesnika s umjerenom renalnom insuficijencijom (Crcl 30 – 49 mL/min).²³ I druga su istraživanja pokazala sličan smanjen rizik od krvarenja u bolesnika s Crcl < 30 mL/min koji su koristili NOAK-e u usporedbi s onima koji su koristili varfarin.^{67,25}

Najviše dostupnih istraživanja na ovoj skupini bubrežnih bolesnika provedeno je s apiksabanom. Jedno je istraživanje pokazalo da je učestalost krvarenja s apiksabanom jednaka kao s upotrebom varfarina kod bolesnika s Crcl < 25 mL/min,²⁵ dok su druga pokazala statistički značajno manje teških krvarenja u bolesnika koji su primili apiksaban^{68,69} ili manje krvarenja s apiksabanom, ali bez statistički značajne razlike.²³

U XANTUS istraživanju bolesnici s teškom renalnom insuficijencijom koji su primali rivaroksaban u dozi od 15 mg češće su doživjeli teška krvarenja od bolesnika s Crcl ≥ 50 mL/min.⁶⁷

3.6. Progresija bubrežne bolesti i akutna bubrežna ozljeda

Udvostručenje razine serumskog kreatinina smatra se mjerilom za opis progresije bubrežne bolesti prema FDA-u. Od 2012. FDA i National Kidney Foundation odobrili su računati progresiju bubrežne bolesti i prema padu GFR za 30%. Progresivno slabljenje bubrežne funkcije u bolesnika koji koriste oralne antikoagulanse, bez obzira radi li se o varfarinu ili NOAK-ima, relativno je česta pojava. Prema istraživanju Yao i suradnika kod 1 od 4 bolesnika liječenih antikoagulantima zapazi se pad GFR za 30%, dok 1 od 7 bolesnika doživi akutnu bubrežnu ozljedu unutar 2 godine od započinjanja antikoagulantne terapije.⁴⁹

Uspoređujući progresiju bubrežne bolesti u bolesnika koji koriste varfarin s onima koji koriste NOAK-e rezultati različitih istraživanja uglavnom pokazuju da se progresija bubrežne bolesti u osoba koje primaju terapiju varfarinom nađe češće i brže nego u onih koji uzimaju NOAK-e.^{1,49,70} Yao i suradnici dokazali su da je učestalost pada GFR za 30% najveća u bolesnika koji koriste varfarin s prosječnim INR > 3 IU, međutim i među bolesnicima s INR < 2 IU ili 2 – 3 IU zabilježena je brojčano veća učestalost pada bubrežne funkcije od onih liječenih NOAK-ima. To bi moglo značiti da progresija bubrežne bolesti u korisnika varfarina nije posljedica isključivo velikog udjela vremena provedenog u suprat terapijskim plazmatskim vrijednostima ovog lijeka, već da bi mogla biti posljedica i samog mehanizma djelovanja varfarina i njegova izravnog učinka na pogoršanje bubrežne funkcije.⁴⁹ Pojava akutne bubrežne ozljede također se u prosjeku češće nalazi u korisnika varfarina, nego u onih liječenih NOAK-ima, s razlikom od čak 21% u opće populacije. Ta razlika postoji samo u bolesnika s Crcl ≥ 30mL/min, dok je u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom akutna bubrežna ozljeda češća u bolesnika koji koriste NOAK-e.⁷¹

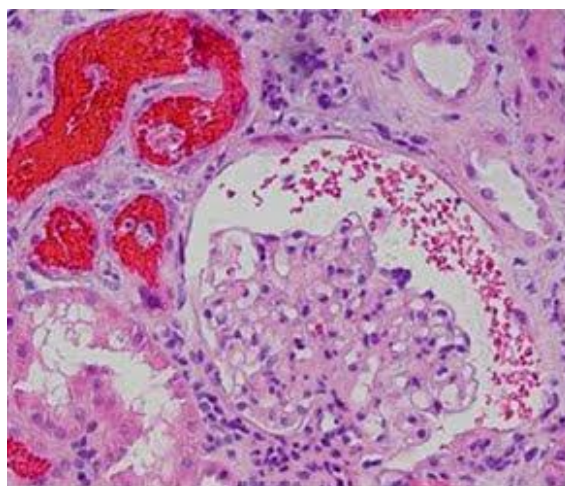
Među predstavnicima NOAK-a, prema post hoc analizama kliničkih istraživanja, dabigatran je povezan s najmanjom učestalošću pada GFR za 30% i pojave akutne bubrežne ozljede.

Rivaroksaban je također povezan sa smanjenom učestalošću pada GFR za 30% i akutne bubrežne ozljede, dok apiksaban nije povezan sa statistički značajno smanjenom učestalošću pada GFR za 30%, akutne bubrežne ozljede niti udvostručenja razine serumskog kreatinina.⁴⁹

3.7. Nefropatija povezana s upotrebom antikoagulansa

Nefropatija povezana s upotrebom antikoagulansa oblik je akutne bubrežne ozljede koji se javlja u bolesnika koji koriste oralne antikoagulanse i najčešće se javlja u osoba koje boluju od kronične bubrežne bolesti, međutim može se javiti i u osoba s prethodno urednom bubrežnom funkcijom.⁷² Znatno se češće nađe u korisnika varfarina, ali postoji i manji broj zabilježenih slučajeva u kojih je pojava ove nefropatije povezana s upotrebom NOAK-a.^{73,74,75}

Patohistološki se nefropatija očituje u obliku glomerularnih krvarenja i eritrocitnih cilindara u bubrežnim tubulima, vidljivih na *Slici 2*. Eritrociti u glomerulima nalaze se unutar nefrona i nejednoliko su raspoređeni, a okluzivni se eritrocitni cilindri najčešće nalaze u distalnim segmentima nefrona i komprimiraju tubularni epitel što ukazuje na glomerularnu hematuriju.⁷⁶



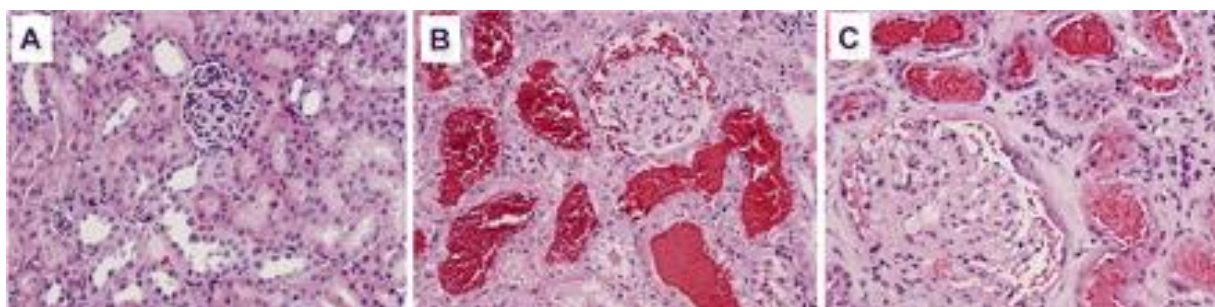
Slika 2. Morfološke promjene parenhima bubrega bolesnika s nefropatijom povezanom s upotrebom antikoagulansa.⁷⁶

Budući da se ova dijagnoza često postavlja klinički, na temelju porasta razine serumskog kreatinina i povijesti uzimanja oralnih antikoagulansa, a bez potvrde biopsijom bubrega i patohistološkom analizom tog uzorka, nije poznata točna incidencija ove bolesti. Međutim zbog visoke smrtnosti povezane s ovom vrstom nefropatije važno ju je imati na umu pri liječenju bubrežnih bolesnika antikoagulansima.⁷²

3.7.1. Povijesni pregled

Već od 2000. godine objavljujani su radovi koji su opisivali pojavu glomerularnih krvarenja u bolesnika s prosječnim INR vrijednostima u rasponu od 3 do 9 IU,⁷⁷ međutim tek su Brodsky i suradnici 2009. definirali ovu pojavu kao nefropatiju povezanu s upotrebom varfarina. Oni su proučavali uzorke biopsija bubrega devet bolesnika sa supraterepijskim vrijednostima INR (4.4 ± 0.7 IU) i novonastalom akutnom bubrežnom ozljedom [s prosječnim iznosom serumskog kreatinina (SCr) 4.3 ± 0.8 mg/dL]. Svi su uzorci pokazali glomerularna krvarenja i oštećenja tubula s eritrocitnim cilindrima koji ukazuju na glomerularnu hematuriju te kronične promjene na glomerulima. Ovim su pokusom opovrgnuli do tada opće prihvaćenu teoriju da akutna bubrežna ozljeda u bolesnika koji koriste varfarin nastaje zbog obilnih krvarenja i sekundarnih hemodinamskih promjena i dokazali da postoji izravni mehanizam oštećenja bubrežnog parenhima varfarinom.⁷⁶

Kako bi detaljnije istražili patogenezu nefropatije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću i prosječnim INR > 3 IU, Ware i suradnici napravili su životinjski model ove akutne bubrežne ozljede koji se temelji na 5/6 nefrektomiranim štakorima. Davali su jednake doze varfarina kontrolnoj skupini štakora sa zdravom bubrežnom funkcijom i 5/6 nefrektomiranim štakorima. Po završetku pokusa primjetili su da produljeno protrombinsko vrijeme nije povezano s porastom serumskog kreatinina u kontrolne skupine, ali je rezultiralo porastom serumskog kreatinina u parcijalno nefrektomiranih štakora kao i sličnim patohistološkim nalazom bubrežnog parenhima kakav je nađen u bolesnika s nefropatijom povezanom s upotrebom varfarina (oštećenja tubula, eritrocitni cilindri, glomerularna krvarenja). Na temelju ovih nalaza zaključili su da se nefropatija povezana s upotrebom varfarina javlja samo u osoba s već postojećom bubrežnom bolesti.⁷⁸



Slika 3. Morfološke promjene bubrega eksperimentalnih životinja liječenih dabigatranom slične onima koje se nađu u bolesnika s nefropatijom povezanom s upotrebom varfarina. (A) Bubrežno tkivo kontrolne skupine životinje. (B) Bubrežno tkivo 5/6 nefrektomiranih štakora koji su primali dabigatran. Vidljivi eritrociti u Bowmanovim prostorima i eritrocitni cilindri u tubulima. (C) Bubrežno tkivo bolesnika s nefropatijom povezanom s upotrebom varfarina⁷⁸

Bordsky je 2011. retrospektivnom analizom više od 15 000 bolesnika liječenih varfarinom dokazao da se nefropatija povezana s upotrebom varfarina može javiti i u osoba s prethodno urednom bubrežnom funkcijom. Nefropatija se javila u 20.5% svih liječenih bolesnika, od čega 33.0% bolesnika s renalnom insuficijencijom i 16.5% bolesnika s prethodno urednom bubrežnom funkcijom. Značajno veću incidenciju u bolesnika s renalnom insuficijencijom objasnio je činjenicom da su ovi bolesnici skloniji pretjeranoj antikoagulaciji i manjem udjelu vremena unutar terapijskog raspona.⁷²

Kasnije objavljeni prikazi slučajeva nefropatije povezane s upotrebom dabigatrana⁷⁵ postavili su sumnju da nefropatija nije striktno vezana samo uz varfarin, što je i dokazano pokusom s 5/6 nefrektomiranim štakorima (*Slika 3.*) koji su u ovom slučaju primali dabigatran i također razvili nefropatiju te je ona stoga preimenovana u nefropatiju povezanu s upotrebom antikoagulansa. Razlika ovog pokusa i onog provedenog s varfarinom što su s dabigatranom i štakori iz kontrolne skupine razvili nefropatiju.⁷⁴ Opisan je i slučaj nefropatije u bolesnice koja je koristila apiksaban.⁷³

3.7.2. Mehanizam nastanka nefropatije

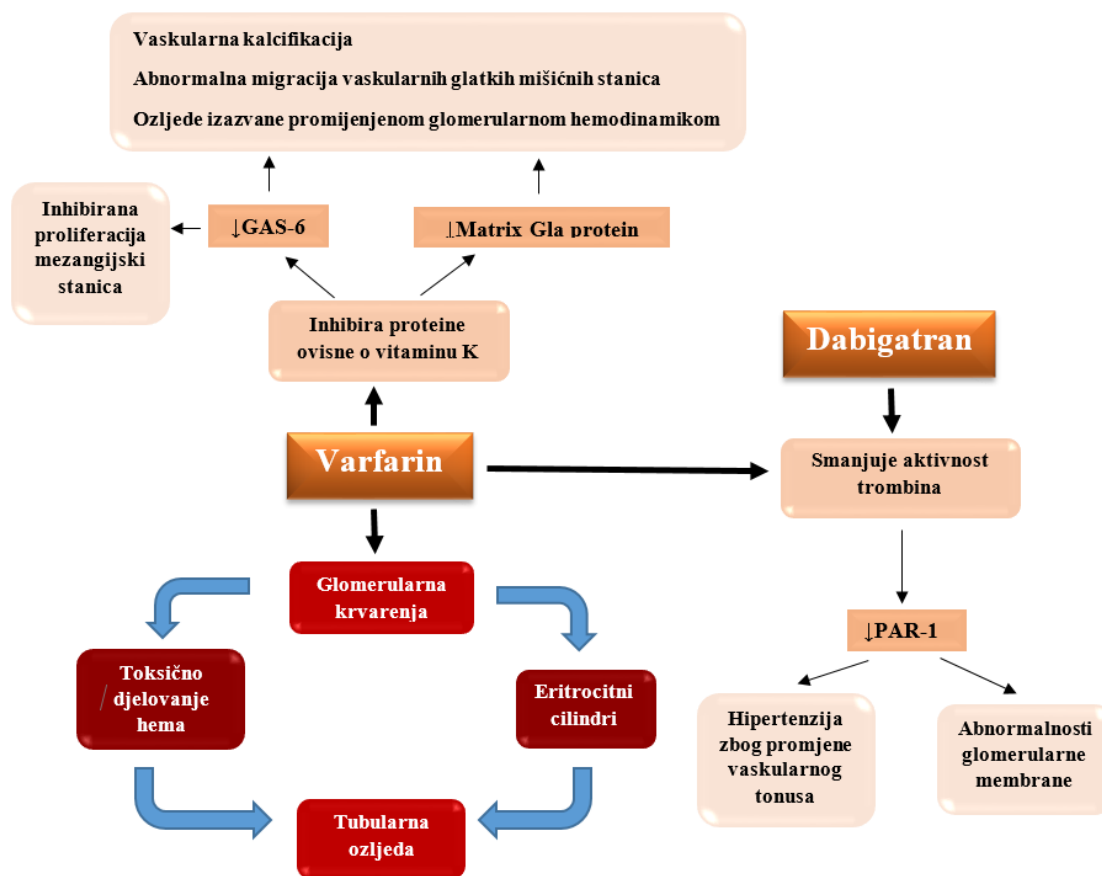
Mehanizam nastanka nefropatije nije još sa sigurnošću utvrđen, ali postoji nekoliko teorija o nastanku ovog oblika akutne bubrežne bolesti.

Prva od tih teorija objašnjava nastanak nefropatije u bolesnika koji uzimaju varfarin. Varfarin inhibiranjem aktivacije vitamina K onemogućuje aktivaciju matrix Gla proteina i specifičnog gena za zaustavljanje rasta (GAS-6 gena). Ovi su proteini i gen zaduženi za sprječavanje vaskularne kalcifikacije i djeluju na migraciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica i njihovu apoptozu.⁷⁹ GAS-6 gen regulira i proliferaciju mezangijskih stanica.⁷⁸ Inhibiranjem vitamina K smanjuje se ta zaštita žila pa tako i glomerularnih kapilara, zbog čega se narušava hemodinamika glomerula i stvara se podloga za glomerularno krvarenje i slabljenje bubrežne funkcije.⁷⁸

Drugi mehanizam, koji objašnjava i nastanak nefropatije pri korištenju dabigatrana, odvija se preko trombina i njegovog receptora Protease-activated receptor 1 (PAR-1).⁷⁴ PAR-1 je receptor za trombin koji se nalazi na endotelnim stanicama i sudjeluje u regulaciji funkcije endotela, vaskularnoj propusnosti, migraciji leukocita i njihovoj adheziji.⁸⁰ Iako varfarin i dabigatran djeluju preko različitih mehanizama, oba u konačnici smanjuju aktivnost trombina⁷⁷ i na taj način posredno dovode do disfunkcije glomerularne filtracijske barijere.⁷⁴

Oštećenje glomerularne membrane dovodi do prolaska eritrocita u tubularni sustav i njihovog nakupljanja u obliku eritrocitnih cilindara. Raspadom eritrocita iz cilindara oslobađaju se molekule hema koje kompleksnim interakcijama s bubrežnim epitelom stvaraju kaskadu reakcija oksidativnog stresa i time oštećuje tubularni epitel i intersticij koji ga okružuje. Osim izravnog toksičnog učinka hema, on djeluje i proinflamatorno te na taj način dodatno oštećuje bubrežni epitel.⁸¹

Ovi su mehanizmi grafički prikazani na *Slici 4*.



Slika 4. Mogući mehanizmi nastanka nefropatije povezane s upotrebom antikoagulansa.⁷⁷

3.7.3. Rizični čimbenici

Glavni rizični čimbenik za razvoj nefropatije su pretjerana antikoagulacija i postojanje bubrežne bolesti. Osim njih rizični su čimbenici i kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, korištenje lijekova koji povisuju glomerularni hidrostatski tlak (npr. blokatori kalcijevih kanala) kao i lijekovi koji smanjuju glomerularni hidrostatski tlak (npr. inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima).⁷⁷

3.7.4. Liječenje i ishod

Bolesnici s nefropatijom povezanom s upotrebom antikoagulansa oporavljaju se u različitim opsezima. Neki postignu urednu bubrežnu funkciju, dok više od 2/3 ovih bolesnika doživotno postane ovisno o hemodijalizi.^{2,76} Trenutno ne postoje definirane smjernice kako postupati s bolesnicima koji razviju ovaj oblik nefropatije.

Ispitivan je učinak terapije vitaminom K na 5/6 nefrektomiranim štakorima koji su primali varfarin i u njih se pokazalo da sprječava nastanak nefropatije. Zabilježeni su i slučajevi bolesnika koji su razvili akutnu bubrežnu ozljedu povezanu s korištenjem dabigatrana i liječeni su idarucizumabom nakon čega im se oporavila bubrežna funkcija.⁸² Međutim, da bi se došlo do kvalitetnih dokaza o učinkovitosti terapije morala bi se provesti istraživanja na većem broju bolesnika.¹

4. RASPRAVA

Bolesnici s fibrilacijom atrijske i kroničnom renalnom insuficijencijom predstavljaju izazov kliničarima kod odabira najučinkovitije, a istovremeno i najsigurnije antikoagulantne terapije za ovu populaciju. Pri tome valja uzeti u obzir oblik fibrilacije atrijske (valvularna ili nevalvularna), rizik od pojave tromboembolijskih događaja u bolesnika, njihov rizik od krvarenja i stupanj renalne insuficijencije. Za bolesnike s valvularnom atrijskom fibrilacijom jedina je opcija oralne antikoagulantne terapije varfarin, jer su NOAK-i u ovom slučaju kontraindicirani.¹⁰

Budući da su bolesnici s blagom i umjerenom renalnom insuficijencijom bili uključeni u velika klinička istraživanja antikoagulantnih lijekova, za ovu skupinu bolesnika postoje kvalitetniji dokazi o učinkovitosti i sigurnosti ovih lijekova i jasnije smjernice o njihovoj upotrebi. Sve smjernice predlažu korištenje NOAK-a u bolesnika s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom^{3,7,10,11,41,42}, ali na kliničaru je da odabere kojeg će predstavnika ove skupine propisati pojedinom bolesniku na temelju njegovih drugih karakteristika i komorbiditeta. Tako bi u bolesnika s blagom do umjerenom renalnom insuficijencijom ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL/min}$) koji imaju visok $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ indeks, ali nemaju visok rizik od krvarenja, dobra opcija mogao biti dabigatran u dozi od 150 mg dva puta dnevno.¹⁸ S druge strane, za bolesnika s jednakom bubrežnom funkcijom, ali većim rizikom od krvarenja, poželjniji odabir bi mogao biti apiksaban u dozi od 5 mg, s obzirom na njegov bolji sigurnosni profil u usporedbi s ostalim antikoagulantnim lijekovima.⁶³

Odabir antikoagulantne terapije postaje znatno složeniji u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom i bubrežnim zatajenjem ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$). Ovi su bolesnici zbog same prirode bubrežne bolesti pod povišenim rizikom tromboembolija, ali i krvarenja¹² te se mišljenja razlikuju, ne samo oko odabira antikoagulantnog lijeka, već je li sigurno uopće uvoditi ikakvu vrstu antikoagulantne terapije. Budući da bolesnici s teškom renalnom insuficijencijom i oni s bubrežnim zatajenjem nisu bili uključeni u velika randomizirana klinička istraživanja antikoagulantnih lijekova, ne postoje dokazi dovoljno visoke kvalitete koji bi potvrdili učinkovitost i sigurnost ovih lijekova pa su stoga i preporuke smjernica slabije snage.¹⁰ Većina smjernica odobrava korištenje varfarina kod bolesnika s $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$, iako je u njih INR često izvan terapijskog raspona što je povezano sa učestalijim i opasnijim krvarenjima.⁶⁶ Progresija bubrežne bolesti je bržeg tijeka u osoba koje koriste varfarin u usporedbi s onima koji koriste NOAK-e, što ove bolesnike brzo dovodi do potrebe za hemodijalizom.⁴⁹ Osim postepenog pada bubrežne funkcije, u bolesnika čak i s blagim stupnjem renalne insuficijencije koji koriste varfarin može se javiti nefropatija povezana s upotrebom antikoagulansa koja u

većine bolesnika uzrokuje toliko nepovratno oštećenje bubrega da se u njih javlja potreba za trajnom terapijom hemodijalizom.⁷⁶ Ovaj oblik nefropatije može se javiti i u osoba koje koriste NOAK-e, ali znatno rjeđe.⁷⁵ NOAK-i se zbog visokog postotka renalnog izlučivanja manje koriste u bolesnika s Crcl < 30 mL/min, međutim zahvaljujući farmakokinetičkim istraživanjima određene su smanjene doze ovih lijekova koje bi trebale biti učinkovite u prevenciji tromboembolijskih događaja, a sigurne što se tiče rizika od krvarenja. Trenutno su NOAK-i dozvoljeni za upotrebu u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom (Crcl 15 - 29 mL/min), a apiksaban je odobren i u dijaliziranih bolesnika s Crcl < 15 mL/min.⁷

5. ZAKLJUČAK

Ne postoji jedinstven antikoagulantni lijek koji bi bio najbolja opcija za sve bolesnike s fibrilacijom atrijskom i kroničnom renalnom insuficijencijom, već je potreban individualizirani pristup pri donošenju odluke o odabiru antikoagulansa. Kod bolesnika s blagom ili umjerenom renalnom insuficijencijom ($\text{Crcl} \geq 30 \text{ mL/min}$) terapija izbora su NOAK-i zahvaljujući njihovoj visokoj učinkovitosti, sigurnosti i manjim interakcijama s drugim lijekovima i hranom, a na temelju drugih osobina i komorbiditeta bolesnika kliničar odabire hoće li propisati dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ili edoksaban. Za bolesnike s teškom renalnom insuficijencijom ($\text{Crcl} 15 - 29 \text{ mL/min}$) ne postoje tako snažne preporuke koja skupina antikoagulansa je bolji izbor, a kod onih s bubrežnim zatajenjem ($\text{Crcl} < 15 \text{ mL/min}$) i dijaliziranih bolesnika izbor se trenutno suzuje na varfarin ili apiksaban. Međutim, uzevši u obzir brojnije negativne posljedice varfarina koje se odnose na pogoršanje renalne funkcije, povišen rizik krvarenja i varijabilan period proveden unutar terapijskog INR raspona, NOAK-i bi mogli biti sigurniji izbor i u bolesnika s teškim stupnjem renalne insuficijencije i bubrežnim zatajenjem.

ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc. Matiasu Trbušiću, na vodstvu i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Zatim bih htjela zahvaliti Jani Mikulin koja me motivirala na upis Medicinskog fakulteta i koja će uvijek ostati moj životni uzor.

Velika hvala mojoj obitelji, koji su strpljivo sa mnom proživljavali svaku pripremu ispita i uvijek pružali maksimalnu podršku.

Diplomski rad posvećujem Andru Doliću, koji je s ljubavlju pratio svaki korak pisanja ovog rada i uvijek me potiče da na najbolji mogući način ostvarim svaki svoj cilj.

LITERATURA

- ¹ Zhang, C., Gu, Z.-C., Shen, L., Pan, M.-M., Yan, Y.-D., Pu, J., ... Lin, H.-W. (2018). Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights From the Meta-Analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10.
- ² Oliver, T., Salman, L. A., Ciaudelli, B., & Cohen, D. A. (2019). Anticoagulation-Related Nephropathy: The Most Common Diagnosis Youve Never Heard Of. *The American Journal of Medicine*, 132(8).
- ³ Kumar, S., Lim, E., Covic, A., Verhamme, P., Gale, C. P., Camm, A. J., & Goldsmith, D. (2019). Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(17), 2204–2215.
- ⁴ Weir, M. R., & Kreutz, R. (2018). Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(10), 1503–1519.
- ⁵ Ralston, S. H., Penman, I. D., Strachan, M. W. J., Hobson, R. P., Britton, R., & Davidson, L. S. (2018). *Davidsons principles and practice of medicine*. Edinburgh: Elsevier.
- ⁶ HALL, J. O. H. N. E. (2020). *Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology*. S.l.: ELSEVIER - HEALTH SCIENCE.1
- ⁷ . Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39: 1330–93.
- ⁸ Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978; 28:973–977. [PubMed: 570666]
- ⁹ Manning, W. J., Singer, D. E., Lip, G. (2019). Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent thromboembolism. In G. M. Saperia (Ed.), *UpToDate*.
- ¹⁰ January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104–32.
- ¹¹ Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* 2018;39:2314–25.
- ¹² Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 2006;118:417–22.

-
- ¹³ Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb–IIIa complex in patients with uremia. *Am J Kidney Dis* 1993;22:668–76.
- ¹⁴ Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173–81.
- ¹⁵ Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012;81:469–76.
- ¹⁶ Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629–36.
- ¹⁷ Yao, X., Tangri, N., Gersh, B. J., Sangaralingham, L. R., Shah, N. D., Nath, K. A., & Noseworthy, P. A. (2017). Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(21), 2621–2632.
- ¹⁸ Hammwöhner, M., & Goette, A. (2017). Kidney diseases and NOAC therapy: Is there a light at the end of the tunnel? *International Journal of Cardiology*, 236, 162–163.
- ¹⁹ Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:802–9.
- ²⁰ Crandall MA, Horne BD, Day JD, et al. Atrial fibrillation and CHADS2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:648–52.
- ²¹ Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP* 2017;3:425–35.
- ²² Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
- ²³ Bhatia, H. S., Bailey, J., Unlu, O., Hoffman, K., & Kim, R. J. (2019). Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 42(11), 1463–1470.
- ²⁴ Schulman S, Kearon C. Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–694.
- ²⁵ Shroff, G. R., Stoecker, R., & Hart, A. (2018). Non–Vitamin K–Dependent Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With CKD: Pragmatic Considerations for the Clinician. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(5), 717–727.

-
- ²⁶ Katzung, B. G. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill.
- ²⁷ Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912–21.
- ²⁸ Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1065–74.
- ²⁹ Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2241-2248.
- ³⁰ Dias C, Moore KT, Murphy J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2016;43(4):229-236.
- ³¹ De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):91-98.
- ³² Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):703-712.
- ³³ Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):637-645.
- ³⁴ Parasrampurua DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(6):641-655.
- ³⁵ Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
- ³⁶ Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2599-2604.
- ³⁷ Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24-36.
- ³⁸ Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: Insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:451-460.
- ³⁹ Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:429-435.
- ⁴⁰ Ashley, J., & Sood, M. M. (2018). Novel oral anticoagulants in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 27(3), 201–208.

-
- ⁴¹ Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST Guideline and expert panel report. *Chest* 2018;154:1121–201.
- ⁴² Macle L, Cairns J, Leblanc K, et al. 2016 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2016; 32:1170–1185.
- ⁴³ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
- ⁴⁴ Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. 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
- ⁴⁵ Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
- ⁴⁶ 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):2387-2394.
- ⁴⁷ Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*.2011;365(11):981-992.
- ⁴⁸ 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):2821-2830.
- ⁴⁹ Yao, X., Tangri, N., Gersh, B. J., Sangaralingham, L. R., Shah, N. D., Nath, K. A., & Noseworthy, P. A. (2017). Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(21), 2621–2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ Weber, J., Olyaei, A., & Shatzel, J. (2019). The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature. *European Journal of Haematology*, 102(4), 312–318. doi: 10.1111/ejh.13208
- ⁵² Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–35.
- ⁵³ Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2223–33.

-
- ⁵⁴ Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(1 suppl):119S-125S.
- ⁵⁵ Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, et al. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(9):1373-1378.
- ⁵⁶ Steuber TD, Shiltz DL, Cairns AC, et al. A multicenter retrospective analysis of factors associated with apixaban-related bleeding in hospitalized patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2017;51:954–960.
- ⁵⁷ Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J*. 2015; 79(7):1486-1495.
- ⁵⁸ Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a metaanalysis. *CMAJ*. 2007;176(11):1589–94.
- ⁵⁹ Bai Y, Chen H, Yang Y, et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and nonend-stage chronic kidney disease: meta-analysis and systematic review. *Thromb Res* 2016; 137:46–52.
- ⁶⁰ Almutairi, A. R., Zhou, L., Gellad, W. F., Lee, J. K., Slack, M. K., Martin, J. R., & Lo-Ciganic, W.-H. (2017). Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Therapeutics*, 39(7). doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358
- ⁶¹ Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015;175(1):18-24.
- ⁶² Adeboyeje, G., Sylwestrzak, G., Barron, J. J., White, J., Rosenberg, A., Abarca, J., ... Redberg, R. (2017). Major Bleeding Risk During Anticoagulation with Warfarin, Dabigatran, Apixaban, or Rivaroxaban in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 23(9), 968–978. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.9.968
- ⁶³ Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(5):418-429.
- ⁶⁴ Eisen A, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Edoxaban vs warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the US Food and Drug Administration approval population: an analysis from the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) trial. *Am Heart J*. 2016;172:144-151.
- ⁶⁵ Boyle JM, Johnston B. Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease. *Am J Med* 1983;75:409–12.

-
- ⁶⁶ Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):157.
- ⁶⁷ Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145-1153.
- ⁶⁸ Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:291-298.
- ⁶⁹ Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37:412-419
- ⁷⁰ Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–93.
- ⁷¹ Shin JI, Luo S, Alexander GC, et al. Direct oral anticoagulants and risk of acute kidney injury in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(2):251-2.
- ⁷² Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80(2):181–9.
- ⁷³ Brodsky SV, Mhaskar NS, Thiruveedi S, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36(4): 387-92.
- ⁷⁴ Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, et al. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(12):2228–34.
- ⁷⁵ Shafi ST, Negrete H, Roy P, Julius CJ, Sarac E. A case of dabigatran-associated acute renal failure. *WMJ*. 2014;112:173–5.
- ⁷⁶ Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1121–6.
- ⁷⁷ Krishna, V. N., Warnock, D. G., Saxena, N., & Rizk, D. V. (2015). Oral Anticoagulants and Risk of Nephropathy. *Drug Safety*, 38(6), 527–533. doi: 10.1007/s40264-015-0290-z
- ⁷⁸ Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1856-62.
- ⁷⁹ Chang CC, Liou HH, Wu CL, Chang CB, Chang YJ, Chiu PF, et al. Warfarin slows deterioration of renal function in elderly patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Clin Interv Aging*. 2013;8:523–9.

⁸⁰ Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1800–14.

⁸¹ Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and Pathophysiology of Heme: Implications for Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):414-20.

⁸² Awesat, J., Sagy, I., Haviv, Y. S., Rabinovich, A., Jotkowitz, A., Shleyfer, E., & Barski, L. (2018). Dabigatran-induced nephropathy and its successful treatment with Idarucizumab - case report and literature review. *Thrombosis Research*, 169, 120–122.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1995. godine u Zagrebu. Akademske godine 2010./2011. upisala sam V.Gimanziju. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na državnom natjecanju iz biologije i pohađala sate klavira. Od 2012. godine primam Stipendiju Grada Zagreba za izvrsnost.

Akademske godine 2014./2015. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Kroz svoje studentsko obrazovanje bila sam demonstrator na katedri za anatomiju, kliničku prepedeutiku i pedijatriju. 2019. godine položila sam završni ispit Tečaja hrvatskog znakovnog jezika. Nagrađena sam Dekanovom nagradom za najbolju studenticu 5. godine sudija. Aktivni sam član Studentske sekcije za kardiologiju i sudjelovala sam u projektu Sekcije pod nazivom „Čuvajmo naše srce“. Također sam bila član Atletske sekcije Medicinskog fakulteta u organizaciji SPORTMEF-a i voditeljica Studentske sekcije za infektologiju. Od 2019. godine pjevam u ženskom studentskom zboru Z(u)bor.

U slobodno vrijeme bavim se planinarenjem te sam završila Opću planinarsku školu u organizaciji PD Grafičar i planinarsku utrku *Highlander Velebit* 2019.