

Hatásos és biztonságos stroke-prevenció apixabannal krónikus veseelégtelenségben is

Barta Judit

Debreceni Egyetem Orvos- és
Egészségtudományi Centrum,
Kardiológiai Klinika, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Barta Judit

4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

E-mail: bartajud@gmail.com

Kulcsszavak:

új típusú antikoaguláns,
veseelégtelenség, stroke,
vérzéses kockázat, apixaban

Keywords:

novel oral anticoagulants,
chronic kidney disease, stroke,
bleeding risk, apixaban

Pitvarfibrilláló betegeknél a beszűkült vesefunkció tovább növeli a trombotikus kockázatot, és antikoaguláns terápia alkalmazása mellett egyúttal a vérzéses szövődmények gyakoriságát is. Különösen komoly nehézséget okoz az ilyen betegek megfelelő antikoaguláns kezelése, mert nehéz megtalálni az egyensúlyt a hatáosság és a biztonságosság között. Az eddigi tanulmányok meggyőző bizonyítékot szolgáltatottak arra, hogy az új típusú orális antikoagulánsok nemcsak megőrzött vesefunkció esetén, hanem beszűkült vesefunkciónál is használhatóak a warfarin alternatívájaként a stroke és szisztémás embolizáció megelőzésére non-valvuláris pitvarfibrillációban. Az új típusú orális antikoagulánsok közül ideális választásnak tűnik a vesén keresztül kismértékben eliminálódó FXa-gátló apixaban. Alacsonyabb major vérzéses kockázat mellett az apixaban hatáosságága jobb a warfarinénál, biztonságossága az aspirinnel összemérhető. Sőt, az apixabannal kezelt középsúlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél a vérzéses kockázat arányaiban jobban csökken, mint a megőrzött vesefunkció esetén, így az apixaban kiemelkedően jó biztonságosságának köszönhetően ez a betegcsoport még többet nyer az apixaban terápiával.

Effective and safe stroke prevention with apixaban in chronic kidney disease

Impaired kidney function increases the thromboembolic risk of patients with atrial fibrillation and enhances bleeding complications during anticoagulation. The appropriate anticoagulation of these individuals is challenging because we have to balance between risk and benefit. Clinical trials have provided evidence that novel oral anticoagulants can be used as an alternative to warfarin not only in patients with preserved kidney function but also in moderate renal impairment to prevent stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation. Among the currently approved novel oral anticoagulant agents, FXa inhibitor apixaban is the least dependent on renal clearance for elimination and seems to be an appealing therapeutic option. Apixaban is more efficacious than warfarin and is associated with a lower bleeding risk. The safety of apixaban is comparable to aspirin. Furthermore, when treated with apixaban, patients with impaired renal function seem to have the greatest reduction on major bleeding. Due to the remarkable safety, these individuals have greater benefit from apixaban therapy compared to ones with normal kidney function.

A pitvarfibrilláció (PF) rettegett szövődménye a stroke és a szisztémás embolizáció. Ebben a betegcsoportban éveken át egészen a közelmúltig a K-vitamin-antagonisták (KVA) jelentették a stroke és a szisztémás embolizáció (SSE) megelőzésére alkalmazott terápia hatékony alappillért. A KVA-k alkalmazásával jelentősen, 64%-kal sikerült vizsgálatokban csökkenteni a stroke-ok rizikóját (1), azonban ezeknek a gyógyszereknek a napi rutinban való alkalmazása számos kihívás elé állítja az orvost és beteget egyaránt, ilyenek pl. a szűk terápiás ablak, vérzéses kockázat, lassan kialakuló

hatás, rendszeres laboratóriumi kontroll igénye, dózistitrálás, a farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságokban mutatkozó jelentős inter-individuális különbségek, gyógyszer- és ételinterakciók. Úgy tűnik, hogy ezek a nehézségek leküzdhetők és az új típusú orális antikoagulánsok (NOAC) megjelenésével új időszámítás kezdődött a non-valvuláris PF (NVPF) gyógyszeres kezelésében. Három új készítmény, a Xa-faktor (FXa) gátló rivaroxaban és apixaban, valamint a direkt trombingátló dabigatrán összesen több mint 50 ezer betegen végzett nagy randomizált kontrollált klinikai

tanulmányokban (ROCKET-AF) (2), (ARISTOTLE) (3), (RE-LY) (4) kiválóan vizsgázott a warfarinnal összehasonlítva. Amellett, hogy gyorsan kialakul a hatásuk, fix dózisban adhatók, nem igényelnek rendszeres laboratóriumi ellenőrzést, kevés a gyógyszer- és ételinterakciójuk. Bizonyítást nyert, hogy a rivaroxaban, az apixaban és a dabigatrán legalább olyan hatékony vagy hatékonyabb a SSE megelőzésében, mint a warfarin, és eközben biztonságosabb. A fenti eredményeknek köszönhetően a NOAC-ok bekerültek az ESC által 2012-ben kiadott PF-ről szóló frissített szakmai ajánlásba a KVA-k alternatívájaként I. és II.a osztályú ajánlással (5).

Antikoagulálást igénylő PF-betegeknél gyakran találkozzunk valamilyen fokú krónikus veseelégtelenség (KVE) és előrehaladott életkor társulásával. Ez részben annak köszönhető, hogy a KVE-betegek között 2× gyakrabban fordul elő PF az átlagpopulációhoz képest (6, 7), feltehetően a KVE-ben gyakrabban észlelt hipertónia, folyadékterhelés, ingadozó elektrolitszintek, a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer és a szimpatikus idegrendszer kóros aktivitása miatt. Másrészt, a vesefunkciót jellemző kreatinin clearance (CrCl), illetve glomeruláris filtrációs ráta (GFR) az életkor előrehaladtával romlik, kb. 0,75 ml/perc/év (8). A vesefunkció-károsodás mértékének meghatározása Európában az European Medicines Agency (EMA) osztályozása alapján történik (CrCl ml/perc); normál: >80; enyhe: 50-80; közepesen súlyos: 30-50; súlyos: <30; végstádium: dialízis/vesetranszplantációt igényel (9). KVE-ben megváltoznak a hemosztatikus paraméterek: trombocita-diszfunkció van jelen, csökken a trombocitaaggregáció, változik a von Willebrand-faktor szintje és aktivitása, a trombin és fibrinogén szintje, stb. (10). Ezek alapján nem meglepő, hogy a csökkent GFR (10), valamint *Go és munkatársai* eredményei alapján önmagában már a proteinuria is (jelentősebb GFR-csökkenés nélkül) (11) fokozza az artériás és vénás trombozisos kockázatát. Azt is kimutatták PF-ben, hogy a GFR-csökkenés súlyosságával bizonyítottan nő a bal fülcse thrombus, a spontán echokontraszt és az alacsony fülcse-flow előfordulása (12). Antikoaguláns terápia alkalmazása esetén a beszűkült vesefunkció sajnos fő rizikófaktora lesz egyúttal a vérzéses szövődményeknek is (13, 14). Külön figyelmet kell hát szentelnünk ennek a nagy rizikójú betegcsoportnak a szimultán fokozott stroke és vérzéses kockázat miatt. A NOAC-ok ideális antikoagulánsnak tűnhetnek ebben a speciális betegcsoportban, hiszen a ROCKET-AF (2), az ARISTOTLE (3) és a RE-LY (4) betegeken legalább olyan hatékonyak voltak, mint a warfarin és vérzéses kockázat szempontjából biztonságosabbak annál. De így van ez KVE-ben is? A vese részt vesz mindhárom NOAC eliminációjában, tehát a beszűkült vesefunkció magában hordozza a gyógyszer-túladagolás és az elhú-

zódo gyógyszerhatás, ezáltal a fokozott vérzés veszélyét. A KVE-betegek a fent említett nagy tanulmányokban csak részleges képviselést kaptak, a CrCl <30 (25) ml/perc vesefunkció, a végstádiumú és a dialízist igénylő vesebetegség pedig kizárási kritériumként szerepelt, így kevés a tapasztalat a KVE-beteggel. Kérdés tehát, hogy NOAC-ok alkalmazásával elérhető-e a hatásos antikoagulálás a vérzés fokozott kockázata nélkül.

Az apixaban krónikus veseelégtelenségben

A gyógyszerek hatáserősségét a vérben mérhető szabad koncentrációjuk határozza meg, ami függ a gyógyszer bevitt mennyiségétől, a vérben a gyógyszer-molekulák fehérjekötődésétől és az eliminációtól. Ha az első két meghatározó nem változik, ugyanakkor az elimináció csökken, akkor magasabb gyógyszer-szintekkel és erősebb hatással kell számolnunk. A vese a rivaroxaban (15), az apixaban (16) és a dabigatrán (17) eliminációjában is szerepet játszik, azonban különböző mértékben. A három NOAC közül az apixaban az, amely a legkevésbé vesefüggő, így beszűkült vesefunkció esetén is legkevésbé várható változás a gyógyszer-koncentrációban és az antikoaguláns hatásban. Az apixaban a FXa reverzibilis gátlószere. Nem prodrug. Per os gyorsan felszívódik, a biohasznosulása kb. 50%, csúcskoncentrációt 3-4 óra alatt éri el. Eliminációs féleletideje kb. 8-15 óra. Eliminációja több útvonalon történik, 25-27%-ban a vesével ürül nagyrészt változatlan formában, a 73-75% pedig részben metabolizálódik, részben a biliáris rendszerrel (és talán intesztinális úton is) kerül kiválasztásra. Metabolizációja döntően a CYP3A4/5 enzimrendszer útján történik demetiláció és hidroxiláció révén. Aktív metabolitjai nincsenek (16), ezáltal farmakokinetikája jól kiszámítható. Az alacsony renális elimináció ellenére egy 1238 betegen végzett II. fázis vizsgálatban azt figyelték meg, hogy a vesefunkció csökkenése megnövekedett apixaban expozíciót eredményez a vesefunkció-csökkenés mértékétől függően (18). Normál CrCl betegekhez képest enyhén csökkent vesefunkció (CrCl 51-80 ml/perc) esetén 16%-kal, közepesen súlyos KVE-ben (CrCl 30-50 ml/perc) 29%-kal, súlyos KVE-ben (CrCl 15-29 ml/perc) 44%-kal növekedett az apixaban plazmakoncentrációja. Azonban két nagy apixabannal végzett vizsgálatból úgy tűnik, hogy ennek a klinikai gyakorlatban nincsenek hátrányos következményei. Az AVERROES-vizsgálatban (19) 5599 pitvarfibrilláló beteg vett részt, amelyben az apixaban az aspirinnel került összehasonlításra. A vizsgálatba azok a NVPF-betegek kerülhettek be, akiknél a CrCl 25 ml/perc-nél nem volt alacsonyabb. A KVE-betegek alcsoport-analízisének eredményei 2012-ben kerültek publikálásra (20). A betegeket eGFR alap-

ján 2 csoportra osztották, eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m² (3828 beteg), illetve < 60 ml/perc/1,73 m² (1697 beteg). Az apixabant napi 2×5 mg dózisban kapták a betegek, akinél viszont az alábbiak közül kettő kritérium fennállt (testtömeg < 60 kg, életkor ≥ 80 év, szérum kreatinin > 133 $\mu\text{mol/l}$), ott dózisredukció történt (napi 2×2,5 mg). Ez az al csoport-analízis megerősítette azt a már ismert tényt, hogy a csökkent vesefunkciójú betegek eseménykockázata szignifikánsan magasabb a kontrollhoz képest, stroke esetén 5,6% vs. 2,8% (HR 2,0; 95% CI 1,4–2,9), major vérzés esetén 2,2% vs. 0,8% (HR 2,6; 95% CI 1,4–4,9). Apixaban kezelés mellett azonban ebben a < 60 ml/perc/1,73 m² eGFR betegcsoportban szignifikánsan csökkent a SSE kockázata (1,8% vs. 0,55%, HR 0,32; 95% CI 0,18–0,55), ugyanakkor a major vérzés kockázata nem emelkedett (2,5% vs. 2,2%, HR 1,2; 95% CI 0,65–2,1), azaz az apixaban az aspirinnál jobb hatásosság mellett az aspirinhoz hasonló biztonságosságot mutatott. Az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² betegek kapott eredmények összhangban vannak az AVERROES-vizsgálat teljes populációjában kapott eredményekkel. Fontos megfigyelés továbbá, hogy míg az elsődleges végponti eseményeket eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m² esetében 43%-kal csökkentette az apixaban, KVE-ben még jobban, 86%-kal. A másik nagy apixabannal végzett klinikai vizsgálat az ARISTOTLE (3), amelyben 18 201 beteg került randomizálásra és az apixaban komparátora ezúttal a warfarin volt. A teljes betegpopulációra vonatkoztatva az apixaban elsődleges végpont tekintetében hatásosabb volt, mint a warfarin és ugyanakkor biztonságosabb is annál: az apixaban a stroke és szisztémás embolizációt 21%-kal, a major vérzést 31%-kal, a halálozást pedig 11%-kal csökkentette a warfarinhoz képest. Ebben a vizsgálatban jelentős számban voltak beszűkült vesefunkciójú betegek, az eGFR szerinti megoszlás az alábbi volt: > 80 ml/perc 7518 beteg (42%), 49–80 ml/perc 7587 beteg (42%), ≤ 50 ml/perc 3017 beteg (15%). A < 25 ml/perc eGFR vagy a > 221 $\mu\text{mol/l}$ szérum kreatininérték eleve kizárási kritérium volt. A KVE-betegek al csoport-analízise (21) szintén megerősítette, hogy a KVE a kardiovaszkuláris események és a vérzés fokozott kockázatával jár. eGFR ≤ 50 ml/perc esetén az éves iszkémiás stroke arány több mint a duplája volt (0,76% vs. 1,7%), az össz mortalitás több mint 3× emelkedett (2,52% vs. 7,71%), és a major vérzés incidenciája is szignifikánsan nőtt (1,65% vs. 4,8%) a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Amennyiben a beszűkült vesefunkciójú betegek nem warfarin, hanem apixaban kezelésben részesültek, az mind hatásosság, mind biztonságosság szempontjából az előnyükre vált, függetlenül az eGRF-csökkenés mértékétől, sőt major vérzésben a legkifejezettebb csökkenés az eGFR ≤ 50 ml/perc csoport betegeinél volt (Cockcroft-Gault GFR számítási formula alapján HR 0,5 p=0,005, CKD-EPI formu-

la alapján HR 0,48 p= 0,003). Az ARISTOTLE-ben is a KVE-betegek profitáltak a legtöbbet az apixaban terápiából. *Tehát az apixaban, mint a vesén keresztül kevésbé eliminálódó NOAC, kiemelkedően jól teljesített KVE-betegekben, úgy képes csökkenteni az SSE kockázatát, hogy a warfarinhoz képest csökkenti a major vérzések kockázatát, biztonságossága az aspirinnel összemérhető, és jobban tolerálható, mint a warfarin vagy akár az aspirin. KVE-ek összességében jobban élvezhetik az apixaban előnyeit a normál vesefunkciójúakhoz képest, így KVE-ben nagyon jó választásnak tűnik. Európában az alkalmazási előírás szerint az apixaban javasolt adagolása napi 2×5 mg, dózisredukció 2×2,5 mg-ra akkor szükséges, ha megvannak a súlyos fokban beszűkült vesefunkció kizárólagos kritériumai (CrCl 15–29 ml/perc), illetve amennyiben az alábbi három feltétel közül kettő jelen van: testtömeg < 60 kg, életkor ≥ 80 év, szérum kreatinin > 133 $\mu\text{mol/l}$; CrCl < 15 ml/perc esetén adása ellenjavallt (16, 22). Az alkalmazási előírás ellenére az ESC guideline valamivel óvatosabb, jelenleg az apixaban adását már CrCl < 30 ml/perc esetén sem javasolja (5). Az apixaban plazmafehérjékhez való kötődése emberben kb. 87%, így hemodialízissel érdemben nem távolítható el, teoretikusan dialízis programban levő betegeknek is szóba jöhetne a használata, de erre vonatkozó adat egyelőre nincs.*

Egyéb NOAC-ok krónikus veseelégtelenségben

Az apixaban mellett a rivaroxaban és a dabigatrán alkalmazása is szóba jön KVE-ben.

A rivaroxaban, az apixabanhoz hasonlóan, FXa-gátló. Eliminációja azonban jobban függ a vesétől: 1/3 része változatlan formában ürül a vesén keresztül, 2/3 pedig inaktív metabolitokká alakul, amit a vese és a hepatobiliáris rendszer fele-fele arányban választ ki (15, 23). Érthető, hogy a vesefunkció romlásával ennél a szernél is elhúzódik a gyógyszerhatás és csökken a clearance (24). A III. fázisú ROCKET-AF-vizsgálat al csoport-analízisében 2950 betegen közöltek adatokat közepesen súlyos KVE-ben (CrCl 30–49 ml/perc) (25). A KVE-ek napi 1×15 mg rivaroxabant (a normál vesefunkcióval alkalmazott napi 1×20 mg rivaroxabannal szemben) vagy INR-hez illesztett warfarint kaptak. Középsúlyos KVE-ben a rivaroxaban csökkentett dózisban közel úgy teljesített, mint a normál dózis nem KVE-ben, azaz SSE megelőzés tekintetében a warfarinhoz hasonló hatásosságú és napi 1×15 mg rivaroxaban nem fokozta a KVE-betegek vérzéses kockázatát a warfarinhoz képest, azonban a warfarinnal jobbnak csak a fatális kimenetelű vérzések és vérzéses stroke előfordulása tekintetében bizonyult. A rivaroxaban Európában CrCl > 50 ml/perc esetén napi 1×20 mg, CrCl 30–49 ml/perc esetén napi 1×15 mg dózisban került törzskönyvezésre, az alacsonyabb dózis

óvatosan CrCl 15–29 ml/perc esetén is adható (15, 22), bár a rivaroxaban adását sem javasolja az ESC CrCl <30 ml/perc esetén (5).

A harmadik NOAC, a dabigatrán-etexilat egy prodrug, amely hidrolízis által válik aktív molekulává. A trombin direkt gátlója. A dabigatrán fő eliminációs útvonala a vese, kb. 80% (20%-ban pedig a máj) (17, 26). Azaz a három NOAC közül ennek az eliminációja a leginkább vesefunkció-függő. Ennek megfelelően, egy kisebb, 23 betegen végzett farmakokinetikai vizsgálat csökkent vesefunkciójú betegeknél a dabigatrán kifejezetten elhúzódozó expozícióját igazolta (27), egy gyógyszer-szimulációs vizsgálat alapján pedig a dabigatrán clearance csökkenését igazolták közepesen súlyos és súlyos KVE-ben (28). A RE-LY-vizsgálatban a dabigatrán napi 2×110 mg és 2×150 mg dózisát hasonlították össze warfarinnal (cél INR: 2–3) PF-betegeken (4). A CrCl <30 ml/perc vesefunkciójú betegek itt sem vehettek részt a vizsgálatban. A RE-LY-betegek 48%-ának volt enyhén csökkent (CrCl 50–80 ml/perc) és 19%-ának közepesen csökkent (CrCl 30–50 ml/perc) vesefunkciója. A dabigatrán dozírozása nem a vesefunkció alapján történt, így minden CrCl csoport kaphatott alacsonyabb és magasabb dabigatrán dózist. A RE-LY-vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a dabigatrán közepesen súlyos KVE-ben csak részben őrzi meg a warfarinnal szembeni előnyös tulajdonságait, a major vérzés csökkentésből származó előny ebben a betegcsoportban elvész, viszont a dabigatrán vérzéses stroke előfordulásában jobb eredményt hozott mint a warfarin (29). A dabigatrán adagolása az alábbiak szerint ajánlott: Amerikában 2×150 mg CrCl >30 ml/perc esetén, és 2×75 mg CrCl 15–30 ml/perc esetén (ez utóbbi dózissal nem történt randomizált klinikai vizsgálat ebben a betegcsoportban); Európában 2×150 mg CrCl >50 ml/perc esetén, és 2×110 mg CrCl 30–50 ml/perc esetén. CrCl <30 ml/perc esetén a dabigatrán is kontraindikált (17, 22).

K-vitamin-antagonisták krónikus veseelégtelenségben

A teljesség kedvéért meg kell emlékeznünk a klinikai vizsgálatok referenciavegyületeiről, a KVA-król, a Magyarországon a leelterjedtebben használt az acenokumarolról és a warfarinról. Ezek a szerek, mint ismert, <1% kerülnek a vesével kiválasztásra. Hatékonyságukat döntően az egyén genetikai polimorfizmusa és egyéb faktorok határozzák meg, tehát annak ellenére, hogy a vese alig vesz részt az eliminációban, KVE-ben az egyébként is megváltozott hemosztázis miatt fokozott laboratóriumi ellenőrzés javasolt a vérzéses komplikációk elkerülésére. A súlyos KVE és a végstádiumú KVE-betegeken KVA-kal végzett nagy randomizált kontrollált vizsgálatok hiányoznak, azonban extrapolálva a kevésbé súlyos KVE- és a nem KVE-betegekkel

nyert adatokat, a hiányzó evidenciák ellenére és ellenjavallat hiányában, használatban vannak ennek a súlyos betegcsoportnak az antikoaguláns kezelésére. Hogy ez mennyire helyénvaló, megkérdőjelezhető néhány újabb vizsgálati eredmény birtokában. Úgy tűnik, hogy PF hemodializált betegeken a warfarin növeli az új stroke-ok kockázatát, főleg azoknál a betegeknél, akiknél nem történik megfelelő rendszerességgel INR-kontroll (30, 31). Egy összefoglaló közlemény pedig arra hívja fel a figyelmet, hogy ezeknél a betegeknél a warfarin 2-szeresére növeli a major vérzések arányát, nemcsak az antikoaguláns nem kapókkal szemben, de még a heparinnal szemben is (32). Nem meggyőző tehát, hogy a dializált betegek valóban profitálnak a KVA-kezelésből, illetve az is vita tárgyát képezi, hogy kell-e őket antikoagulálni egyáltalán.

Gyakorlati megfontolások

A NOAC-ok gyakorlati alkalmazásával kapcsolatban fontos tisztában lenni azzal, hogy bár a nem igényelnek rutin laboratóriumi monitorozást, bizonyos helyzetekben szükség lehet az aktuális gyógyszerhatásosság pontos ismeretére, mint pl. sürgős műtét, súlyos vérzés, kezelés ellenére is kialakuló trombózis, túlادagolás esetén és ide tartozik a beszűkült vesefunkció is (33). NOAC-ot szedő betegeknél évente elegendő vesefunkció-ellenőrzés, ha a vesefunkció normál (CrCl ≥80 ml/perc) vagy enyhén beszűkült CrCl 50–79 ml/perc), azonban évente 2–3 alkalommal javasolt közepesen súlyos KVE-ben (CrCl 30–49 ml/perc), illetve soron kívül olyan klinikai állapotokban, ami a vesefunkcióra hatással lehet, mint pl. láz, dehidráció, nefrotoxikus szerek alkalmazása, stb. (5). Mivel mindegyik NOAC valamilyen mértékben ürül a vesén keresztül, beszűkült vesefunkció esetén mindig számításba kell venni az esetlegesen meglassult eliminációt, még az apixabannal is. Ennek gyakorlati jelentősége tervezett invazív beavatkozások előtt lehet, hosszabb várakozási időt kell tartani a NOAC felfüggesztése és a beavatkozás között.

Következtetések

A legtöbb NVPF-beteg profitál az SSE megelőzésére alkalmazott antikoaguláns kezelésből. Azonban az antikoaguláns terápian lévő NVPF és egyúttal KVE-ben szenvedő betegek egyszerre vannak kitéve az iszkémiás stroke és a fokozott vérzés kockázatának. Ezért minden NVPF-betegnél az antikoaguláns terápiairól való döntést megelőzően a stroke és vérzéses kockázat rizikóbecslése mellett alapvető fontosságú a vesefunkció (eGFR) és proteinuria ismerete. NOAC-ot szedő betegek orvosi vizitjeire vonatkozó ajánlások részletesen az EHRA 2013-ban megjelent ajánlásában olvashatók (22). Az eddigi tanulmányok meggyőző bizonyítékot szol-

gáltattak arra, hogy a NVPF-ben a NOAC-ok közepesen súlyos beszűkült vesefunkció esetén is jobb választás, mint a KVA-k az SSE megelőzésére. Az apixaban, mint a vesén keresztül legkevésbé eliminálódó NOAC kiemelkedően előnyösnek tűnik, mert úgy képes csökkenteni SSE embolizáció kockázatát a warfarinnal szemben, hogy csökkenti a major vérzések kockázatát is, arányaiban még jobban, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. Az apixaban biztonságossága az aszpirinnel összemérhető, ugyanakkor jobban tolerálható, mint a warfarin vagy akár az aszpirin. Középsúlyos KVE-ben a rivaroxaban és a dabigatrán is alkalmazható a

warfarin alternatívjaként, mert a kényelmi szempontok mellett az ajánlott dózisokban az SSE megelőzést tekintve hatásosságuk ahhoz hasonló, és nem fokozzák a major vérzések kockázatát, a fatális vérzések, illetve a vérzéses stroke tekintetében, melyek az antikoagulálás legrettegettebb szövődményei, még jobbak is annál. Azonban a jelenlegi európai szakmai ajánlások értelmében egyelőre nem javasolt egyik NOAC adása sem CrCl <30 ml/perc esetén klinikai tapasztalatok hiánya miatt. A nagyon súlyos, végstádiumú és dializált veseelégtelen betegek antikoaguláns kezelésének kérdése továbbra is megoldatlan marad.

Irodalom

- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–2747.
- Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102–7.
- Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 2946–53.
- Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278–85.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. (2004). Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. CHMP/EWP/225/02. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003123.pdf
- Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev* 2011; 25: 271–8.
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363–9.
- Providência R, Fernandes A, Paiva L, et al. Decreased glomerular filtration rate and markers of left atrial stasis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiology* 2013; 124: 3–10.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
- 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.
- Xarelto (rivaroxaban) alkalmazási előírás http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- Éliquis (apixaban) alkalmazási előírás http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- Pradaxa (dabigatrán etexilát) alkalmazási előírás http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- Leil TA, Feng Y, Zhang L, et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 375–82.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
- 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: 429–35.
- 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: 2821–30.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–51.
- Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 1056–64.
- Kubitz 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: 703–12.
- 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: 2387–94.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36: 386–99.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacol* 2010; 49: 259–68.
- Hariharan S, Madabushi R. Clinical pharmacology basis of deriving dosing recommendations for dabigatran in patients with severe renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (Suppl 1): 119S–25S.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
- Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2223–33.
- Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77: 1098–106.
- Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 433–40.
- Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *Against. J Thromb Haemost* 2010; 8: 627–30.

*A közlemény megjelenését a Pfizer és a Bristol-Myers Squibb támogatta.
432HU13PR09660-01*