

Oralni antikoagulansi koji nisu antagonisti vitamina K u bolesnika s fibrilacijom atriya i kroničnom bubrežnom bolesti

Validžić, Kristina

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:300436>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-10-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Kristina Validžić

**ORALNI ANTIKOAGULANSI KOJI NISU ANTAGONISTI VITAMINA K
U BOLESNIKA S FIBRILACIJOM ATRIJA I KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Aleksandar Knežević, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana 17. 6. 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. doc. dr. sc. Aleksandar Knežević

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

3. prof. dr. sc. Branka Zorc

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet.

Rad ima 132 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Aleksandra Kneževića, dr. med., kardiologa i kliničkog farmakologa iz Opće bolnice Zadar.

Zahvaljujem mentoru doc. Aleksandru Kneževiću na stručnoj podršci pri izradi ovog specijalističkog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i dr. Sanji Sarić-Kužina na podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je analizirati podatke iz kliničkih ispitivanja i registara te relevantne smjernice europskih stručnih društava vezano za oralne antikoagulanse koji nisu antagonisti vitamina K (NOAK-i) u bolesnika s fibrilacijom atrijske (FA) i kroničnom bubrežnom bolesti (KBB).

Materijali i metode

Literatura je pretraživana prema temi i predmetu istraživanja, autorima i časopisu, od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovog specijalističkog rada. Ciljana pretraga provedena je putem baza kao što su PubMed, baza lijekova hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode te Clinicaltrials.gov. Relevantne smjernice europskih stručnih društava također su detaljno istražene.

Rezultati

Bolesnici s FA-om i KBB-om imaju povećan pobol i smrtnost, što je povezano s njihovim paradoksalno povećanim rizikom tromboembolizma i krvarenja, kako je pokazano u nekoliko registara. To čini izazovnim stratifikaciju rizika i liječenje antikoagulantima. Tri NOAK-a ušla su na hrvatsko tržište tijekom posljednjeg desetljeća. Subanalize njihovih temeljnih ispitivanja pokazale su usporedivu učinkovitost uz povoljan profil sigurnosti u podskupini bolesnika s FA-om i blagim do umjerenim KBB-om, što je u skladu s nalazima u općoj populaciji. U subanalizama je pokazano i da rivaroksaban i dabigatran bolje čuvaju bubrežnu funkciju nego varfarin, što je potvrđeno u kliničkoj praksi iz američke administrativne baze podataka. Za apiksaban su nađeni neutralni rezultati i u subanalizi temeljnog ispitivanja i u navedenoj bazi podataka. Očekivano, nađeno je više retrospektivnih analiza baza podataka (uglavnom iz SAD-a) nego prospektivnih ispitivanja. Općenito, učinkovitost i sigurnost NOAK-a u bolesnika s FA-om i KBB-om potvrđene su u kliničkoj praksi. Varijacije bubrežne funkcije u

bolesnika s FA-om liječenih NOAK-om nisu rijetke, stoga je potrebno pomno praćenje i prilagodba doze prema potrebi. Doziranje NOAK-a koje nije u skladu s uputom o lijeku vodi ka lošijim ishodima. CKD-EPI jednadžba, koja je preporučena za procjenu GFR-a, u kliničkoj praksi nije naširoko upotrebljavana. Ako bi se u propisivanju ovih novih lijekova eGFR izveden iz MDRD jednadžbe upotrebljavao umjesto preporučene Cockcroft-Gault formule, mnogi stariji bolesnici s FA-om pogrešno bi postali za njih pogodni, ili bi primili previsoku dozu. Dvije retrospektivne studije ispitale su upotrebu apiksabana u bolesnika s FA-om i bubrežnom bolešću krajnjeg stadija. Jedno japansko ispitivanje pokazalo je da NOAK-i mogu biti atraktivna opcija za katetersku ablaciju bolesnika s FA-om i KBB-om. EHRA upitnik pokazao je da je u kliničkoj praksi prepoznata važnost praćenja bubrežne funkcije u bolesnika s FA-om. U bolesnika s blagim do umjerenim KBB-om, FA je uglavnom zbrinjavan sukladno preporukama smjernicama, no više podataka potrebno je za vođenje bolesnika s FA-om i teškim KBB-om ili na bubrežnoj nadomjestnoj terapiji.

Zaključak

Zaštita bolesnika s FA-om i KBB-om od razornih posljedica moždanog udara može biti izazovna budući da su oni povećanog rizika i za tromboembolizam i za krvarenja. Potrebna je dodatna edukacija o važnosti korištenja CKD-EPI jednadžbe za procjenu GFR-a, koja je pokazala pouzdanost kroz široki spektar stadija KBB-a. Međutim, u kontekstu liječenja NOAK-ima, bubrežnu funkciju treba procijeniti računajući CrCl korištenjem Cockcroft–Gault metode, koja je korištena u većini ispitivanja s NOAK-ima. U bolesnika liječenih NOAK-ima bubrežnu funkciju treba redovito pratiti, najmanje jednom godišnje, kako bi se otkrile promjene u bubrežnoj funkciji i sukladno tome prilagodila doza. U usporedbi s varfarinom, upotreba NOAK-a mogla bi biti povezana s manjim rizikom od štetnih bubrežnih ishoda povezanih s vaskularnom kalcifikacijom i akutnom varfarinskom nefropatijom. Buduća ispitivanja potrebna su kako bi utvrdila je li utjecaj na pogoršanje bubrežne funkcije specifičan za učinak određenog lijeka. Upotreba doza NOAK-a koje nisu u skladu s uputom o lijeku povezana je s lošijim ishodima. Potrebna su dodatna ispitivanja o optimalnom doziranju

NOAK-a i učestalosti praćenja bolesnika s FA-om i KBB-om. Potrebna su randomizirana ispitivanja s oralnim antikoagulansima u bolesnika na hemodijalizi, kao i kontrolirana ispitivanja s NOAK-ima u teškom KBB-u. Dodatno, potrebna su istraživanja s oralnim antikoagulansima u bolesnika nakon transplantacije bubrega. Mnogo toga ostaje za naučiti o optimalnoj upotrebi NOAK-a u bolesnika s FA-om i KBB-om. Uska suradnja između kardiologa i nefrologa ili multidisciplinarni timovi mogli bi poboljšati skrb bolesnika s FA-om i uznapredovalim KBB-om.

SUMMARY

Objectives

The aim of this paper is to analyze data from clinical trials and registries together with relevant guidelines of the European scientific societies related to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD).

Materials and Methods

Literature search was done by topic and subject of research, authors and journals, from general to specialized articles relevant to the issues of this paper. The targeted search was carried out via on-line databases such as PubMed, medicinal products database of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices and Clinicaltrials.gov. Relevant guidelines of the European scientific societies were also searched in details.

Results

AF patients with CKD have increased morbidity and mortality which is related to their paradoxically increased risk of both thromboembolism and bleeding as shown in few registries. This makes risk stratification and treatment with anticoagulants challenging.

Three NOACs have been introduced to Croatian market within the last decade. Subanalyses from their landmark trials have shown comparable efficacy with favourable safety profile in subset of AF patients with mild to moderate CKD, consistent with findings in general population. In subanalyses it has been shown that rivaroxaban and dabigatran better preserve renal function than warfarin which was confirmed in clinical practice from the US administrative database. For apixaban more neutral results were found in both subanalysis from landmark trial and the respective database. As expected, more retrospective database analyses (predominantly from the US) were found than prospective studies. In general, efficacy and safety of NOACs in AF patients with CKD has been confirmed in clinical

practice. Variation of kidney function in AF patients treated with NOACs is not rare and diligent follow up should be employed with dose adjustment if needed. NOAC dosing inconsistent with product label leads to worse outcomes. CKD-EPI equation which is recommended for estimation of GFR is not widely used in clinical practice. If MDRD-derived eGFR was used instead of recommended Cockcroft-Gault in prescribing these new agents, many elderly patients with AF would either incorrectly become eligible for them or would receive too high dose. Two retrospective studies examined the use of apixaban in AF patients with end stage kidney disease. One Japanese study has shown NOACs could be attractive option for catheter ablation of AF patients with CKD. EHRA survey has shown that the importance of renal function monitoring in AF patients is well recognized in clinical practice. In patients with mild-to-moderate CKD, AF is mostly managed according to the guideline recommendations, but more data are needed to guide the management of AF in patients with severe CKD or renal replacement therapy.

Conclusion

Protecting AF patients with CKD from the devastating consequences of stroke can be challenging since they are at increased risk for both thromboembolism and bleeding.

Additional education is needed on the importance of using CKD-EPI equation for estimation of GFR which showed to be reliable accross the wide spectrum of CKD stages. However, in the context of NOAC treatment, renal function should be estimated by calculating the CrCl using the Cockcroft-Gault method, which was used in most NOAC trials. In patients treated with NOACs kidney function should be monitored regularly, at least yearly, to detect changes in renal function and adapt the dose accordingly. Compared to warfarin, NOACs might be related to the lower risk of adverse renal outcomes related to vascular calcification and acute warfarin nephropathy. Future studies are needed to establish wether the impact on deterioration of kindey function is specific for the effect of certain drug. The use of NOAC doses inconsistent with drug labelling has been associated with worse outcomes. Additional research is needed on optimal NOAC dosing and frequency of follow up for patients with AF

and CKD. Randomized trials with OACs in patients on hemodialysis, as well as controlled trials with NOACs in severe CKD are needed. Moreover, research is needed with OACs in patients after kidney transplantation. Much remains to be learned on the optimal use of NOACs in AF patients with CKD. Close collaboration of cardiologist and nephrologist or multidisciplinary teams could improve care of AF patients with advanced CKD.

POPIS SKRAĆENICA

ACC	engl. <i>American College of Cardiology</i>
ACEI	Inhibitor angiotenzin konvertaze (engl. <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor</i>)
ACR	Omjer albumina i kreatinina (engl. <i>Albumin to Creatinine Ratio</i>)
ACT	Aktivirano vrijeme zgrušavanja (engl. <i>Activated Clotting Time</i>)
AF	Fibrilacija atriya (engl. <i>Atrial Fibrillation</i>)
AHA	engl. <i>American Heart Association</i>
ANCA	Antineutrofilno citoplazmatsko protutijelo (engl. <i>Antineutrophil Cytoplasmic Antibody</i>)
aPTV	Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
ARB	Blokator angiotenzinskih receptora
ASK	Acetilsalicilatna kiselina
ATRIA	engl. <i>Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation</i> (uzima u obzir dob, spol, dijabetes, kongestivno srčano zatajivanje, proteinuriju, eGFR < 45 ili ESKD)
AUC	Površina ispod krivulje plazmatske koncentracije kroz vrijeme (engl. <i>Area Under the Curve</i>)
AV	Atrioventrikularni
AVN	Atrioventrikularni čvor (engl. <i>Atrioventricular Node</i>)
BCRP	Protein rezistencije karcinoma dojke (engl. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Akronim za: C-kongestivno srčano zatajivanje, H-hipertenzija, A-dob ≥ 75 godina (dva boda), D-dijabetes, S-moždani udar (dva boda), V-vaskularna bolest, A-dob 65 – 74 godine i S-spol (ženski)
CHADS ₂	Akronim za: srčano zatajivanje (<i>Cardiac failure</i>), hipertenzija (<i>Hypertension</i>), dob (<i>Age</i>), dijabetes (<i>Diabetes</i>) i MU (<i>Stroke</i>), koji nosi

	dva boda, a ostalo po jedan bod
CI	Interval pouzdanosti (engl. <i>Confidence Interval</i>)
CKD-EPI	engl. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
C _{max}	Vršna koncentracija
DC	Istosmjerna struja (engl. <i>Direct Current</i>)
eGFR	Procijenjena stopa glomerularne filtracije (engl. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EHRA	engl. <i>European Heart Rhythm Association</i>
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESKD	Bubrežna bolest krajnjeg stadija (engl. <i>End Stage Kidney Disease</i>)
EU	Europska Unija
FA	Fibrilacija atrijska
FDA	Američka uprava za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	Stopa glomerularne filtracije (engl. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GLA	Gama-karboksilglutamatna kiselina
H2B	Blokator H ₂ histaminskih receptora
HAS-BLED	Akronim za: H-hipertenzija (<i>Hypertension</i>), A-poremećena funkcija jetre ili bubrega (<i>Abnormal liver function, Abnormal kidney function</i>), S-moždani udar (<i>Stroke</i>), B-krvarenje (<i>Bleeding</i>), L-nestalan INR (<i>Labile INR</i>), E-stariji (> 65 godina) (<i>elderly (age > 65 years)</i>), D-lijekovi ili alkohol (<i>drugs or alcohol</i>), sve po jedan bod
HIV	Virus humane imunodeficijencije (engl. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HPMC	Hidroksipropilmetilceluloza

HR	Omjer rizika (engl. <i>Hazard Ratio</i>)
HRS	engl. <i>Heart Rhythm Society</i>
ICD	Međunarodna klasifikacija bolesti (engl. <i>International Classification of Diseases</i>)
IM	Infarkt miokarda
INR	Međunarodni normalizirani omjer (engl. <i>International Normalized Ratio</i>)
IPP	Inhibitor protonske pumpe
ISTH	Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (engl. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
ITT	Analiza prema namjeri liječenja (engl. <i>Intention To Treat</i>)
KBB	Kronična bubrežna bolest
KDIGO	engl. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LA	Lijevi atrij (pretklijetka)
LVEF	Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula ili klijetke (engl. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MDRD	engl. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MU	Moždani udar
NCT	engl. <i>National Clinical Trial</i>
NOAC	Oralni antikoagulans koji nije antagonist vitamina K (eng. <i>Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant</i>)
NOAK	Oralni antikoagulans koji nije antagonist vitamina K
NSAIL	Nesteroidni protuupalni lijekovi
NVAF	Nevalvularna fibrilacija atrijska (engl. <i>Non Valvular Atrial Fibrillation</i>)
NVFA	Nevalvularna fibrilacija atrijska
OAK	Oralni antikoagulans
P-gp	P-glikoprotein
PMS	Statistička metoda uparivanja prema vjerojatnosti sklonosti

	(engl. <i>Propensity Score Matching</i>)
PROBE	Randomizirano ispitivanje otvorenog tipa, uz zaslijepljenu evaluaciju ishoda (engl. <i>Prospective Randomized Open Blinded End-point</i>)
PUFA	Višestruko nezasićene masne kiseline (engl. <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>)
PV	Protrombinsko vrijeme
SAD	Sjedinjene Američke Države
SD	Standardna devijacija
SE	Sistemska embolija
$t_{1/2}$	Vrijeme polueliminacije
TEE	Transezofagealna ehokardiografija
TIA	Tranzitorna ishemijska ataka
TRI	Institut za istraživanje tromboze (engl. <i>Thrombosis Research Institute</i>)
TTR	Vrijeme provedeno unutar terapijskog raspona (ciljne vrijednosti INR-a 2,0 – 3,0) (engl. <i>Time in Therapeutic Range</i>)
US DoD MHS	Vojni zdravstveni sustav ministarstva obrane SAD-a (engl. <i>US Department of Defense Military Health System</i>)
USRDS	engl. <i>United States Renal Data System</i>
VKA	Antagonist vitamina K (engl. <i>Vitamin K Antagonist</i>)
VKORC1	Vitamin K epoksid reduktaza kompleks 1
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>)

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. FA	1
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Patogeneza.....	2
1.1.3. Rizični čimbenici i uzroci	3
1.1.4. Pobol i smrtnost	3
1.1.5. Klasifikacija	4
1.1.6. Strategija liječenja	4
1.2. KBB	11
1.2.1. Definicija, klasifikacija i teret bolesti.....	11
1.2.2. Patofiziologija i čimbenici rizika	14
1.3. FA i KBB	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	21
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNAJA O TEMI	23
3.1. Farmakološka svojstva NOAK-a	23
3.1.1. Farmakokinetika.....	23
3.1.2. Farmakodinamika.....	27
3.2. Podatci iz randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja	29
3.2.1. ARISTOTLE-apiksaban	29
3.2.2. RE-LY-dabigatran	34
3.2.3. ROCKET AF-rivaroksaban	38
3.3. Podatci iz kliničke prakse	44

3.3.1.	Registri.....	44
3.3.2.	Studija presjeka provedena u općoj praksi u Londonu.....	53
3.3.3.	Podatci iz administrativnih baza i zdravstvenih kartona.....	53
3.3.4.	Prospektivna ispitivanja.....	81
3.3.5.	EHRA upitnik.....	86
3.4.	Europske smjernice	88
3.5.	Ispitivanja u tijeku	91
4.	RASPRAVA	94
5.	ZAKLJUČAK	101
6.	LITERATURA	103
7.	ŽIVOTOPIS	114

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Fibrilacija atrija (FA), kao jedna od najčešćih aritmija, važan je čimbenik rizika za ishemijski moždani udar (MU) i povezana je s pet puta većim rizikom za isti u odnosu na opću populaciju. Svaki treći bolesnik s FA-om ima kroničnu bubrežnu bolest (KBB), a 15 % – 20 % bolesnika s KBB-om ima FA. Podatci iz danskih nacionalnih registara pokazuju da bolesnici s FA-om i oštećenjem bubrežne funkcije imaju veći rizik za krvarenja i MU u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali bubrežnu bolest. Ovi bolesnici češće su nedostavno liječeni u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Dugotrajna antikoagulacija varfarinom u svrhu prevencije MU-a i sistemske embolije (SE) zahtijeva pažljivo doziranje i češće praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR, engl. *international normalized ratio*) u bolesnika s KBB-om. U posljednjih desetak godina u Hrvatskoj su na tržištu tri oralna antikoagulansa koji nisu antagonisti vitamina K (NOAK): izravni inhibitor trombina dabigatran, te dva izravna inhibitora čimbenika Xa, rivaroksaban i apiksaban. Odobreni su za stavljanje u promet, među ostalim, u svrhu prevencije MU-a i SE-a u bolesnika s nevalvularnim FA-om (NVFA) na temelju velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja faze III. Zbog strogih uključnih i isključnih kriterija ovdje je evaluiran ograničeni broj bolesnika s blago do umjerenom oštećenom bubrežnom funkcijom budući da se ovi noviji antikoagulansi u određenom postotku izlučuju putem bubrega (dabigatran 80 %, rivaroksaban 1/3 nepromijenjene aktivne tvari, apiksaban 25 %). Uvođenje NOAK-a, koji imaju određene prednosti pred varfarinom, moglo bi biti obećavajuće u ovoj rastućoj populaciji koja ima i FA i KBB.

1.1. FA

FA je supraventrikularna aritmija koju karakterizira kaotična električna aktivacija atrija s posljedičnim gubitkom mehaničke funkcije atrija. U elektrokardiogramu se umjesto P-valova nalaze brze oscilacije (fibrilacijski valovi), koji su tipično povezani s nepravilnim, često ubrzanim odgovorom ventrikula (1).

1.1.1. Epidemiologija

FA je u kliničkoj praksi najčešća dugotrajna aritmija čija učestalost raste s godinama starosti (2, 3). Medijan starosti bolesnika s FA-om je 75 godina, a 70 % bolesnika s FA-om su između 65 i 85 godina starosti (4). To je "stara" bolest, prvi put opisana 1903. godine, a jedan od prvih elektrokardiograma objavljen je 5 godina kasnije (5, 6). U 2010. procijenjeno je 20,9 milijuna muškaraca i 12,6 milijuna žena s FA-om diljem svijeta, uz veću incidenciju i prevalenciju u razvijenim zemljama. Jedna od četiri odrasle osobe srednje životne dobi u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) razvit će FA. Do 2030. godine u Europskoj Uniji (EU) očekuje se 14 – 17 milijuna bolesnika s FA-om, sa 120 000 – 215 000 novodijagnosticiranih bolesnika godišnje. Procjenjuje se da je prevalencija FA-a oko 3 % u odraslih starijih od 20 godina, uz veću prevalenciju u starijih, te u bolesnika koji imaju hipertenziju, zatajivanje srca, koronarnu arterijsku bolest, bolest srčanih zalistaka, pretilost, dijabetes ili KBB. Povećana prevalencija FA-a može se pripisati boljem prepoznavanju tihog FA-a, pored porasta životne dobi i stanja koja povećavaju sklonost za nastanak FA-a (7).

1.1.2. Patogeneza

FA je karakteriziran gubitkom kontrakcije atrijske i apsolutnom aritmijom ventrikula, obično tahikardnom. To je elektrofiziološki složena aritmija, sa svim osnovnim poremećajima. Temeljno je kaotično kruženje višestrukih valića depolarizacije atrijskim miokardom (engl. *microentry*). Pogoduje mu dilatacija atrijske uz elektrofiziološku nehomogenost miokarda zbog involutivnih i upalnih promjena. Početni poticaj može biti brzi slijed spontanih depolarizacija iz središta povećane automatičnosti, najčešće u ušćima plućnih vena, ili kružni depolarizacijski val koji se potom razdijeli na sitne valiče. Lutanje valića može se spontano ugasiti, ali i podupirati funkcionalnim i razmjerno stabilnim krugovima depolarizacije, tzv. rotorima te impulsima iz plućnih vena. Što FA dulje traje, tvrdokorniji je, jer se remodeliranjem miokarda mijenjaju njegova stanična i tkivna elektrofiziološka svojstva.

Atrioventrikularni (AV) čvor, izložen vrlo brzom slijedu depolarizacija iz atrijske, zbog refrakternosti, poput vratara u ventrikule propušta tek neke podražaje. To je glavni uzrok apsolutne aritmije. Frekvencija ventrikula ovisi o refrakternosti AV-čvora. Obično je u rasponu od 110 – 160/min (8).

1.1.3. Rizikni čimbenici i uzroci

Najčešći uzroci FA-a jesu hipertenzivna i ishemijska bolest srca, potom bolest mitralnog zalistka, hipertireoza, kardiomiopatije, urođene i druge srčane bolesti. Čest je nakon operacija na srcu. Potiču ga pretilost i metabolički sindrom, budući da takva stanja, koja prati povećan indeks tjelesne mase, uzrokuju povećanje stijenke atrijske, a dokazano je i smanjenje lijeve atrijske nakon značajnog gubitka tjelesne mase. Pod reverzibilne uzroke FA-a podrazumijevamo one čije uklanjanje dovodi do prekida aritmije, primjerice FA koji nastaje pri ekscitnom pijenju alkohola (tzv. *holiday heart syndrome*) (8). FA u strukturno zdravom srcu, bez prepoznatljive uzročne bolesti naziva se izoliranim (engl. *lone atrial fibrillation*) i nalazimo ga kod 20 – 25 % slučajeva FA-a u mladih ljudi (9). Može ga potaknuti naglašeni tonus vagusa (noću) ili simpatikusa (danju). Premda je FA uglavnom stečena aritmija, nasljedna sklonost može biti značajna, osobito u tzv. obiteljskim oblicima. Nađeno je više lokusa i gena za promjene proteina ionskih kanala (izoliran FA) ili strukturnih proteina kardiomiocita (FA uz kardiomiopatiju) (10).

Postoji još i NVFA, koji se odnosi na FA u odsutnosti mehaničkog prostetičkog srčanog zalistka ili umjerene do teške mitralne stenoze (obično reumatskog porijekla), što su bili isključni kriteriji za sva ispitivanja treće faze s NOAK-ima naspram varfarina u bolesnika s FA-om (11).

1.1.4. Poba i smrtnost

Gubitak organizirane kontrakcije atrijske može dovesti do niza kliničkih scenarija, koji uključuju srčano zatajivanje, embolijske cerebrovaskularne događaje, ishemiju miokarda, palpitacije,

vrtočlavinu, slabost, sve do potpuno asimptomatskih bolesnika. Opasnost od tromboembolijskih događaja vodeći je problem povezan s FA-om, a temelji se na činjenici da je stagnacija krvi predisponirajući čimbenik za stvaranje tromba u aurikuli lijeve pretklijetke, pri čemu je opasnost od embolije posebno izražena prilikom konverzije u sinusni ritam (12). FA je važan čimbenik rizika za ishemijski MU i povezan je s pet puta većim rizikom za isti u odnosu na opću populaciju (3). Nedavna istraživanja pokazuju da 20 – 30 % bolesnika s ishemijskim MU-om ima dijagnosticiran FA prethodno, ili nakon inicijalnog događaja. Smrt zbog MU-a može se znatno izbjeći antikoagulacijskom terapijom. FA je neovisno povezan s dvaput povećanim rizikom smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u žena te jedan i pol puta povećanim rizikom u muškaraca. Lezije bijele tvari u mozgu, pogoršanje kognitivnih funkcija, smanjena kvaliteta života i depresivno raspoloženje česti su u bolesnika s FA-om. Svake godine hospitalizirano je 10 – 40 % bolesnika s FA-om. Troškovi povezani s FA-om su znatni, najviše na račun komplikacija (MU) i troškova liječenja (npr. hospitalizacije) (7).

1.1.5. Klasifikacija

FA se može podijeliti na više načina, ali s obzirom na strategiju liječenja najvažnija je podjela prema trajanju. Prema toj klasifikaciji, FA se dijeli na: prvi dijagnosticirani FA (prvi put zabilježen FA, bez obzira na trajanje aritmije ili intenzitet simptoma) paroksizmalni (samoprekidajući FA, tipično do 48 h, do najviše 7 dana), perzistentni (epizode aritmije FA-a koje traju dulje od 7 dana i zahtijevaju električnu ili farmakološku konverziju), dugotrajni perzistentni (FA traje ≥ 1 godine, s odlukom o kontroli frekvencije) i permanentni, tj. trajni FA (prihvaćen od liječnika i bolesnika, odustalo se od kontrole ritma) (7).

1.1.6. Strategija liječenja

Tri su glavna cilja u strategiji liječenja FA-a: kontrola ritma (postizanje i održavanje sinusnog ritma); kontrola frekvencije (regulacija broja otkucaja); prevencija tromboembolijskih komplikacija u oba slučaja. Dopunski ciljevi uključuju: ublažavanje simptoma i optimalno

liječenje mogućih povezanih kardiovaskularnih bolesti. U postizanju navedenih ciljeva postoji više osnovnih terapijskih mogućnosti: farmakoterapija (s namjerom konverzije u sinusni ritam i/ili održavanja postignutoga sinusnog ritma, ili s ciljem reguliranja frekvencije FA-a); električna kardioverzija; elektrostimulacija; kateterska ablacija; antitrombotska terapija.

U novije se vrijeme važnost pridaje i lijekovima koji nisu antiaritmici u užem smislu, ali imaju ulogu u modulaciji kardiovaskularnog konteksta u kojem pojava FA-a postaje vjerojatna. Tzv. "upstream" terapija FA-a (od engl. *upstream*, uzvodno) označava ideju liječenja popratnih kardiovaskularnih bolesti, s ciljem posrednog modificiranja tijeka FA-a, djelovanjem na remodeliranje atrija zbog hipertenzije, upalnih procesa (koji su posebice izraženi nakon kardiokirurških zahvata) ili zatajivanja srca. Ciljevi uključuju sprečavanje nastupa aritmije, smanjivanje vjerojatnosti recidiva, odnosno usporavanje progresije prema permanentnom FA-u. U skladu s ciljnim točkama djelovanja, lijekovi koji su ispitivani u ovom kontekstu uključuju lijekove s djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, tj. inhibitore angiotenzin-konvertaze (ACEI), blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) i antagoniste aldosterona te statine i omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline (PUFA, engl. *polyunsaturated fatty acids*) (12).

1.1.6.1. Načela medikamentne terapije FA-a

1.1.6.1.1. Antiaritmici

Antiaritmici se mogu rabiti u kliničkom kontekstu: 1. akutne kontrole frekvencije; 2. kronične kontrole frekvencije; 3. medikamentne kardioverzije; 4. održavanja sinusnog ritma. Načelne indikacije pojedinih lijekova u kontekstu ostalih terapijskih postupaka za liječenje FA-a prikazane su u preglednoj tablici 1.

Općenito, prilikom odluke o primjeni antiaritmika za liječenje FA-a treba imati na umu dvije osnovne pretpostavke:

1. Liječenje simptoma važnije je od "liječenja elektrokardiograma (EKG)". Klinički učinak smanjivanja ili potpunog uklanjanja simptoma kod bolesnika znatno je važniji od postizanja

trajnog i stalno prisutnoga sinusnog ritma, uzimajući u obzir klinički tijek i kardiovaskularne ishode. Klinički uspješan lijek može često zapravo smanjiti učestalost napadaja i/ili frekvenciju FA-a i ne dovodi uvijek do potpunog nestanka aritmije. Stoga bolesnicima koji su asimptomatski, ili postanu asimptomatski s odgovarajućom kontrolom frekvencije, ne treba davati antiaritmike za postizanje/održavanje sinusnog ritma.

2. Učinkovitost lijekova u postizanju i održavanju sinusnog ritma razmjerno je skromna. Ako jedan antiaritmik "ne uspije", legalno je pokušati s drugim lijekom (ili lijekovima). Pri tome treba imati na umu da su nuspojave općenito, a posebice proaritmijski učinci relativno česti (12).

Tablica 1. Terapijske opcije za FA kod tipičnih kliničkih scenarija, s naglaskom na medikamentnu terapiju (prilagođeno prema literaturnom navodu 12; nastavak na idućoj stranici)

Terapija	Akutna kontrola frekvencije	Kardioverzija	Kontrola ritma	Kontrola frekvencije
Lijekovi				
1. Betablokatori	+	-	-/+	+
2. Propafenon	-	+	+	-
3. Amiodaron	-/+	+	+	-/+
4. Sotalol	-	-/+	+	-
5. Ca antagonisti	+	-	-	+
6. Digitalis	-	-	-	+
7. Dronedaron	-	-	+	-/+
8. Vernakalant	-	+	-	-
DC-kardioverzija	+	+	-/+	-
Elektrostimulacija	+	-	-/+	+
Kateterska ablacija				
1. Ablacija AVN	+	-	-	+

elektrostimulator				
2. Izolacija plućnih vena +/- ablacija LA	-	-	+	-

Legenda: + = prikladno; +/- = neprikladno s iznimkom odabranih bolesnika; - = neprikladno

FA-fibrilacija atrijske; DC-istosmjerna struja (engl. *direct current*); AVN-atrioventrikularni čvor; LA-lijevi atrij

1.1.6.1.2. Antikoagulacijska terapija

Smrtnost bolesnika s FA-om veća je (u Framinghamskoj studiji i do dva puta) u odnosu na populaciju bez FA-a (13). Povećana smrtnost velikim je dijelom povezana s tromboembolijskim komplikacijama FA-a, u prvom redu MU-om. MU je, ovisno o promatranoj populaciji, 2 do 7 puta češći kod osoba s FA-om; 20 – 25 % svih MU-a posljedica je FA-a. Paroksizmalni FA ima isti rizik od cerebralne tromboembolije kao i perzistentni ili permanentni FA. Sukladno tomu, jedina terapija koja jasno utječe na prognozu FA-a, tj. smanjuje smrtnost, jest upravo antitrombotska terapija (14).

Upravo oralna antikoagulacijska (OAK) terapija može spriječiti većinu ishemijskih MU-a i produljiti život bolesnika s FA-om (7). Ova terapija je superiorna u odnosu na placebo ili acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) u bolesnika različitih profila za rizik MU-a (15, 16). Neto klinička korist gotovo je univerzalna, uz iznimku bolesnika s vrlo niskim rizikom, i stoga se OAK treba koristiti u većine bolesnika s FA-om. Unatoč ovim dokazima, još uvijek su česti nedostanci upotreba ili prijevremeni prekid liječenja OAK-om. Među najčešćim razlozima za neuvođenje ili prekid OAK-a navode se krvareći događaji, bilo ozbiljni, bilo trivijalni, percepcija visokog rizika krvarenja na antikoagulacijskoj terapiji te napor u praćenju i prilagodbi doze antagonista vitamina K (VKA) (17 – 22). Međutim, značajan rizik MU-a bez terapije OAK-om često premašuje rizik krvarenja na terapiji OAK-om, čak i kod starijih bolesnika, bolesnika s oštećenom kognitivnom funkcijom ili u bolesnika koji često padaju ili su fragilni (23, 24). Rizik krvarenja na terapiji ASK-om nije različit riziku na VKA-u ili NOAK-u (16, 25). S druge strane VKA ili NOAK, ali ne ASK, učinkovito sprječavaju MU u bolesnika s FA-om (16, 25 – 27).

Odličan alat za procjenu rizika MU-a jest sustav bodovanja CHA₂DS₂-VASc (tablica 2) koji je od uvođenja 2010. u smjernice Europskog kardiološkog društva (ESC, engl. *European Society of Cardiology*) naširoko primjenjivan (28, 29). Prije tog bodovnog sustava koristio se CHADS₂ bodovni sustav, akronim za: srčano zatajivanje (*Cardiac failure*), hipertenzija (*Hypertension*), dob (*Age*), dijabetes (*Diabetes*) i MU (*Stroke*), koji nosi dva boda, a ostalo po jedan bod. Za razliku od CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc bodovni sustav robusniji je u identificiranju bolesnika koji su zaista niskog rizika za MU povezan s FA-om (29).

ESC smjernice iz 2016. kažu da bolesnici bez čimbenika rizika za MU ne trebaju antitrombotsku terapiju, dok bolesnici s čimbenicima rizika za MU (CHA₂DS₂-VASc zbroj 1 ili više za muškarce, te 2 ili više za žene) imaju korist od uvođenja OAK-a.

Ostali, manje utvrđeni čimbenici rizika za MU uključuju nestabilan INR kod terapije VKA-om, nizak postotak vremena provedenog unutar terapijskog raspona u bolesnika liječenih VKA-om (ciljne vrijednosti INR-a 2 – 3), prethodno krvarenje ili anemija, pretjerano uživanje alkohola i drugi pokazatelji za smanjenu adherenciju, KBB, povećan troponin visoke osjetljivosti, povećan N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida (7).

Za procjenu rizika krvarenja koristi se HAS-BLED bodovni sustav (tablica 2). Određeni čimbenici rizika za MU i krvarenja se preklapaju. Visok rizik krvarenja općenito ne bi trebao rezultirati uskraćivanjem OAK-a, nego bi trebalo identificirati i korigirati one čimbenike rizika krvarenja na koje se može utjecati (npr. nekontrolirana hipertenzija, nestalan INR, lijekovi koji mogu povećati rizik krvarenja kao što su antitrombocitni lijekovi, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), pretjerano uživanje alkohola) (7).

Tablica 2. Bodovni sustavi CHA₂DS₂-VASc za procjenu rizika MU-a i HAS-BLED za procjenu rizika krvarenja u bolesnika s FA-om (prilagođeno prema literaturnim navodima 29 i 30; nastavak na idućoj stranici)

CHA ₂ DS ₂ -VASc čimbenici rizika		Bodovi	HAS-BLED čimbenici rizika		Bodovi
C	Kongestivno srčano zatajivanje (znakovi/simptomi srčanog zatajivanja ili objektivni dokaz smanjenog LVEF-a)	1	H	Hipertenzija (sistolički tlak ≥ 160 mmHg)	1
H	Hipertenzija (liječena antihipertenzivima ili krvni tlak u mirovanju > 140/90 mmHg u najmanje dva mjerenja)	1	A	Abnormalna funkcija bubrega*	1
				Abnormalna funkcija jetre [#]	1
A2	Dob ≥ 75 godina	2	S	MU u anamnezi	1
D	Diabetes mellitus (glukoza natašte > 125 mg/dl ili lijekovi (peroralni antidiabetici ± inzulin)	1	B	Hemoragija u anamnezi/predispozicija za hemoragiju (anemija)	1
S2	MU/TIA/tromboembolizam u anamnezi	2	L	Nestalan INR (TTR < 60 %)	1
V	Vaskularna bolest (prethodni IM, periferna arterijska bolest, plak u aorti)	1	E	Dob > 65 godina	1
A	Dob 65 – 74 godina	1	D	Lijekovi (inhibitori agregacije trombocita, NSAIL)	1
Sc	Spol (ženski)	1		Alkohol (≥ 8 pića/tjedan)	1

FA-fibrilacija atrijska; MU-moždani udar; LVEF-ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*); TIA-tranzitorna ishemijska ataka; IM-infarkt miokarda; INR-međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*); TTR-vrijeme provedeno unutar terapijskog raspona (ciljne vrijednosti INR-a 2,0 – 3,0) (engl. *time in therapeutic range*); NSAIL-nesteroidni protuupalni lijekovi; ULN-gornja granica normale (engl. *upper limit of normal*)

*ovisnost o kroničnoj dijalizi, transplantacija bubrega ili serumski kreatinin 200 µmol/l

[#]kronična bolest definirana kao kronična bolest jetre (npr. ciroza) ili biokemijski dokaz značajnog jetrenog poremećaja (npr. bilirubin > 2 x ULN povezan s aspartat aminotransferazom / alanin aminotransferazom / alkalnom fosfatazom > 3 x ULN i slično)

Preporuke ESC-a za prevenciju MU-a u bolesnika s FA-om nalaze se u tablici 3. Terapiju s prognostičkom koristi, kakva je antikoagulacijska terapija u prevenciji MU-a u bolesnika s FA-om, potrebno je pažljivo objasniti bolesniku budući da tu korist bolesnik ne osjeća izravno (7).

Tablica 3. Preporuke za prevenciju MU-a u bolesnika s FA-om

(prilagođeno prema literaturnom navodu 7; nastavak na idućoj stranici)

Preporuke	Stupanj preporuke	Razina dokaza
OAK terapija za prevenciju tromboembolizma preporučuje se za sve muškarce s FA-om i CHA ₂ DS ₂ -VASc zbrojem 2 ili više.	I	A
OAK terapija za prevenciju tromboembolizma preporučuje se za sve žene s FA-om i CHA ₂ DS ₂ -VASc zbrojem 3 ili više.	I	A
OAK za prevenciju tromboembolizma treba uzeti u razmatranje u muškaraca s FA-om i CHA ₂ DS ₂ -VASc zbrojem 1, uzimajući u obzir individualne karakteristike i želje bolesnika.	IIa	B
OAK terapiju za prevenciju tromboembolizma treba uzeti u razmatranje u žena s FA-om i CHA ₂ DS ₂ -VASc zbrojem 2, uzimajući u obzir individualne karakteristike i želje bolesnika.	IIa	B
VKA (INR 2,0 – 3,0 ili više) preporučuje se za prevenciju MU-a u bolesnika s FA-om i umjerenom do teškom mitralnom stenozom ili mehaničkim srčanim zalistkom.	I	B
Kada se započinje OAK u bolesnika s FA-om koji su kandidati za NOAK (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban), NOAK se preporučuje radije nego VKA.	I	A
Kada su bolesnici liječeni VKA-om, TTR se treba držati čim većim uz pomno praćenje.	I	A
Bolesnici s FA-om koji se već liječe VKA-om, mogu biti uzeti u razmatranje za liječenje NOAK-om ako TTR nije dobro kontroliran unatoč dobroj adherenciji, ili ako bolesnik preferira pod uvjetom da nema kontraindikaciju za NOAK (npr. umjetni zalistak).	IIb	A

Kombinacija OAK-a i inhibitora agregacije trombocita povećava rizik krvarenja i treba se izbjegavati u bolesnika s FA-om u odsustvu druge indikacije za inhibitor agregacije trombocita.	III (šteta)	B	
U muškaraca ili žena s FA-om, a bez dodatnog čimbenika rizika za MU, antikoagulacijska ili antiagregacijska terapija ne preporučuju se za prevenciju MU-a.	III (šteta)	B	
Antiagregacijska monoterapija se ne preporučuje za prevenciju MU-a u bolesnika s FA-om bez obzira na rizik MU-a.	III (šteta)	A	
NOAK-i (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rivaroksaban) se ne preporučuju u bolesnika s mehaničkim srčanim zaliscima (razina dokaza B) ili umjerenom do teškom mitralnom stenozom (razina dokaza C).	III (šteta)	B	C

FA-fibrilacija atrijska; MU-moždani udar; OAK-oralni antikoagulansi; CHA₂DS₂-VASc: C-kongestivno srčano zatajivanje, H-hipertenzija, A-dob ≥ 75 godina (dva boda), D-dijabetes, S-moždani udar (dva boda), V-vaskularna bolest, A-dob 65 – 74 godine i S-spol (ženski); VKA-antagonist vitamina K; INR-međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*); TTR-vrijeme provedeno unutar terapijskog raspona (ciljne vrijednosti INR-a 2 – 3) (engl. *time in therapeutic range*); NOAK-oralni antikoagulansi koji nije antagonist vitamina K

1.2. KBB

1.2.1. Definicija, klasifikacija i teret bolesti

KBB nastaje brojnim heterogenim putevima koji ireverzibilno mijenjaju funkciju i strukturu bubrega, tijekom mjeseci i godina. Dijagnoza KBB-a temelji se na utvrđivanju kroničnog smanjenja bubrežne funkcije i strukturalnog oštećenja bubrega. Najbolji dostupan indikator ukupne funkcije bubrega je stopa glomerularne filtracije (GFR), koja je jednaka ukupnoj količini filtrirane tekućine kroz funkcionalne nefrone u jedinici vremena (31). Definicija i klasifikacija KBB-a evoluirale su tijekom vremena pa se tako KBB definira kao smanjena bubrežna funkcija uz GFR < 60 ml/min na 1,73 m², ili postojanje jednog ili više markera oštećenja bubrega (albuminurija kao omjer albumin/kreatinin [ACR] ≥ 30 mg/g; abnormalan urinarni sediment; abnormalnost elektrolita ili druga abnormalnost zbog tubularnog

poremećaja; abnormalnost u histologiji; strukturne abnormalnosti otkrivene metodama oslikavanja; transplantacija bubrega u anamnezi), ili oboje, u trajanju od najmanje 3 mjeseca, bez obzira na pozadinski uzrok (32). Definicija, stadiji i teret KBB-a prikazani su u tablici 4 (33). Opcije za osobu u krajnjem stadiju bubrežne bolesti (ESKD, engl. *end stage kidney disease*), su bubrežna nadomjestna terapija (u obliku dijalize ili transplantacije bubrega), ili konzervativno liječenje (palijativna ili skrb koja ne uključuje dijalizu) (31).

GFR se ne može mjeriti izravno, no može se procijeniti mjerenjem klirensa ili na temelju serumskih razina endogenih markera filtracije kao što su kreatinin ili cistatin C. Ne smije se koristiti testiranje serumskog kreatinina kao jedini izvor za procjenu bubrežne funkcije. Kada se mjeri serumski kreatinin, treba se izračunati procijenjena stopa bubrežne filtracije kreatinina (eGFR_{cr}, engl. *creatinine estimated glomerular filtration rate*) (34). KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernice iz 2012. godine savjetuju uporabu jednadžbe CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) iz 2009. za procjenu GFR-a kod odraslih osoba kod kojih ne postoji akutno bubrežno oštećenje, i implementaciju jednadžbe u rutinski laboratorijski rad (34, 35). Ova jednadžba preferira se u odnosu na jednadžbu iz MDRD istraživanja (*Modification of Diet in Renal Disease*) jer je točnija u višim rasponima eGFR-a (> 60 ml/min/1,73 m²) i dopušta izražavanje eGFR_{cr}-a kao numeričke vrijednosti kroz čitav raspon (33, 36). Istraživanja iz Hrvatske pokazuju da vrlo veliki udio laboratorija koji mjere koncentraciju serumskog kreatinina ne izvještava vrijednost eGFR-a (74 %). Najmanji udio laboratorija koji izvještavaju eGFR je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koja predstavlja prvi instancu u pretraživanju KBB-a u asimptomatskoj populaciji. Također, najučestalije korištena jednadžba za izračun eGFR-a je MDRD jednadžba, dok vrlo mali broj koristi preporučenu CKD-EPI jednadžbu (37). Obje formule za izračun nalaze se ispod i na idućoj stranici (38).

MDRD metoda procjene (38)

$175 \times \text{kreatinin [mg/dl]}^{-1,154} \times \text{dob [godine]}^{-0,203} \times 0,742$ [ako je ženski spol] (x 1,21 ako je crna rasa)

CKD-EPI metoda procjene (38)

$$141 \times \min\{\text{kreatinin}/k, 1\}^\alpha \times \max\{\text{kreatinin}/k, 1\}^{-1,209} \times 0,993^{\text{dob [godine]}} \times 1,018 \text{ [ako žensko]}$$

gdje je k 0,7 za žene i 0,9 za muškarce; α je $-0,329$ za žene i $-0,411$ za muškarce

Tablica 4. Definicija, stadiji i teret KBB-a (prilagođeno prema literaturnom navodu 31; nastavak na idućoj stranici)

<ul style="list-style-type: none"> • Trajanje 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mjeseca
<ul style="list-style-type: none"> • Funkcionalni kriterij 	<ul style="list-style-type: none"> • stopa glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²
<ul style="list-style-type: none"> • Strukturni kriterij 	<ul style="list-style-type: none"> • marker oštećenja bubrega (najčešće albuminurija)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Primjeri^a 	<ul style="list-style-type: none"> • dijabetička bubrežna bolest • hipertenzivna nefroskleroza • kronični glomerulonefritis • kronični intersticijski nefritis • kronični pijelonefritis • policistična bolest bubrega • kronično zatajivanje srca • kronična bolest jetre
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stadij 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kategorije albuminurije (omjer albumin/kreatinin mg/g): <ul style="list-style-type: none"> • A1: ≤ 30, uredna ili blago povećana • A2: > 30 – 300, umjereno povećana (ranije mikroalbuminurija) • A3: > 300, jako povećana (uključuje nefrotički sindrom > ≈ 2000) ➤ Kategorije GFR-a (ml/min/1,73 m²): <ul style="list-style-type: none"> • G1: > 90, oštećenje bubrega uz normalan ili povećan GFR • G2: 60 – 89, blago smanjenje • G3a: 45 – 59, blago do umjereno smanjenje • G3b: 30 – 44, umjereno do teško smanjenje • G4: 15 – 29, teško smanjenje

	<ul style="list-style-type: none"> • G5: < 15 zatajivanje bubrega
➤ Teret	<ul style="list-style-type: none"> • prevalencija ≈ 10 % u nehospitaliziranih odraslih (veća u starijih bolesnika) • cjeloživotni rizik ≈ 50 % • prevalencija zatajivanja bubrega liječenog dijalizom ili transplantacijom ≈ 0,3 % (veća u starijih bolesnika) • cjeloživotni rizik zatajivanja bubrega 2 % – 8 % (veći u crne rase)

^a Potrebno je dodatno dijagnostičko testiranje kako bi se odredio uzrok bolesti i liječenje.

KBB-kronična bubrežna bolest, GFR-stopna glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*)

Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, engl. *World Health Organization*), 864 226 smrti (ili 1,5 % smrti diljem svijeta) pripisano je ovom stanju 2012. godine. KBB se smjestio na četrnaesto mjesto liste vodećih uzroka smrti. Od 1990. samo su smrti zbog komplikacija virusom humane imunodeficijencije (HIV, engl. *human immunodeficiency virus*) rasle brže nego smrti zbog KBB-a, uz projekcije pada stope smrti zbog HIV-a, a daljnjeg rasta zbog KBB-a (31).

1.2.2. Patofiziologija i čimbenici rizika

Konačna zajednička patofiziološka manifestacija brojnih KBB-a je renalna fibroza koja predstavlja neuspješno cijeljenje tkiva bubrega nakon kronične, trajne ozljede i karakterizirana je glomerulosklerozom, atrofijom tubula i intersticijskom fibrozom.

Glomeruloskleroza je izazvana oštećenjem i disfunkcijom endotela, proliferacijom stanica glatkih mišića i mesangialnih stanica te uništavanjem podocita koji se normalno nalaze uz glomerularnu bazalnu membranu. Čimbenici rizika za progresivnu glomeruloskerozu uključuju hipertenziju, dislipidemiju i pušenje. Glomerularna mikropala potaknuta je nakon aktivacije endotelnih stanica kao odgovor na hipertenziju, gdje stanice upale (uključujući

makrofage i pjenaste stanice) aktiviraju mesangialne stanice na proliferaciju. Transformirajući čimbenik rasta $\beta 1$ i drugi čimbenici rasta (uključujući trombocitni čimbenik rasta, fibroblastni čimbenik rasta, čimbenik nekroze tumora i interferon γ) potiču mesangialne stanice da se vrate u mesangioblaste (nezrele mesangialne stanice). Ovi mesangioblasti sposobni su proizvesti pretjerani izvanstanični matriks, dovodeći do mesangialnog širenja - rani znak glomeruloskleroze. Rastezanje podocita ostavlja područja glomerularne bazalne membrane izloženima Bowmanovoj čahuri s kojom se stvara adhezija, što doprinosi glomerulosklerozi. Atrofija tubula, intrersticijska fibroza i stvaranje ožiljka, usko su povezani s GFR-om i proteinurijom. Epitelne stanice tubula stimulirane su na sintezu upalnih produkata uključujući reaktivne tipove kisika i kemokine putem različitih abnormalno filtriranih urinarnih proteina, uključujući komplement, citokine i albumin. Ovi agensi privlače upalne stanice u bubrežni intersticij i pokreću interakcije s intersticijskim miofibroblastima. Kako fibroza napreduje, ozljeđeni epitel tubula gubi sposobnost obnavljanja i podliježe apoptozi koja vodi do atrofije tubula i stvaranja nefunkcionalnih glomerula. Histološki, mjere površine tubularnih stanica usko su povezane s GFR-om. Bubrezi su metabolički vrlo aktivni uz visok zahtjev za kisikom. Rano u ozljedi KBB-a intersticijske kapilare postaju pojačano propusne, što znači da su proteini plazme, koji normalno nikad ne dopijevaju u bubrežni intersticij, sada to u mogućnosti uz poticanje upalnog odgovora. Progresivni pad u površini intersticijskih kapilara vodi do hipoksije i utječe na funkciju stanica koje su obično uključene u degradaciju kolagena koji sintetiziraju, a obično i uništavaju matrične metaloproteaze, serin proteaze, obitelj enzima adamalizina i lizosomalni enzimi. Kolagen, proteini bazalne membrane, proteoglikani i glikoproteini odlažu se u kronično oštećeni bubreg. Površina zahvaćenog fibroziranog intersticija usko je povezana i sa funkcijom bubrega i s njegovom dugoročnom prognozom (31).

Klasifikacija uzroka KBB-a na temelju prisutnosti ili odsutnosti sistemske bolesti i lokacije patološko-anatomskih nalaza unutar bubrega prikazana je u tablici 5 (39).

Tablica 5. Klasifikacija uzroka KBB-a na temelju prisutnosti ili odsutnosti sistemske bolesti i lokacije patološko-anatomskih nalaza unutar bubrega (prilagođeno prema literaturnom navodu 39)

	Primjeri primarne bubrežne bolesti	Primjeri sistemske bolesti koja pogađa bubreg
Bolesti glomerula	Difuzni, fokalni ili proliferativni glomerulonefritis u obliku polumjeseca; fokalna i segmentalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, bolest s minimalnom promjenom	Pretilost, metabolički sindrom i dijabetes, sistemske autoimune bolesti, sistemske infekcije, lijekovi, bolesti sustava komplementa, neoplazme, hematopoetske bolesti
Vaskularne bolesti	ANCA-povezan vaskulitis ograničen na bubreg, fibromuskularna displazija	Hipertenzija, ateroskleroza, ishemija, emboli kolesterola, sistemski vaskulitis, trombotska mikroangiopatija, sistemska skleroza
Tubulointersticijske bolesti	Infekcije urinarnog trakta, kamenci, opstrukcija	Sistemske infekcije, sarkoidoza, lijekovi, urati, toksini iz okoliša (olovo, aristolohična kiselina), neoplazije (mijelom)
Cistične i ostale prirođene bolesti	Bubrežna displazija, medularna cistična bolest i podocitopatije	Autosomno-dominantna policistična bubrežna bolest, Alportov sindrom, Fabryeva bolest

KBB-kronična bubrežna bolest, ANCA-antineutrofilno citoplazmatsko protutijelo (engl. *antineutrophil cytoplasmic antibody*)

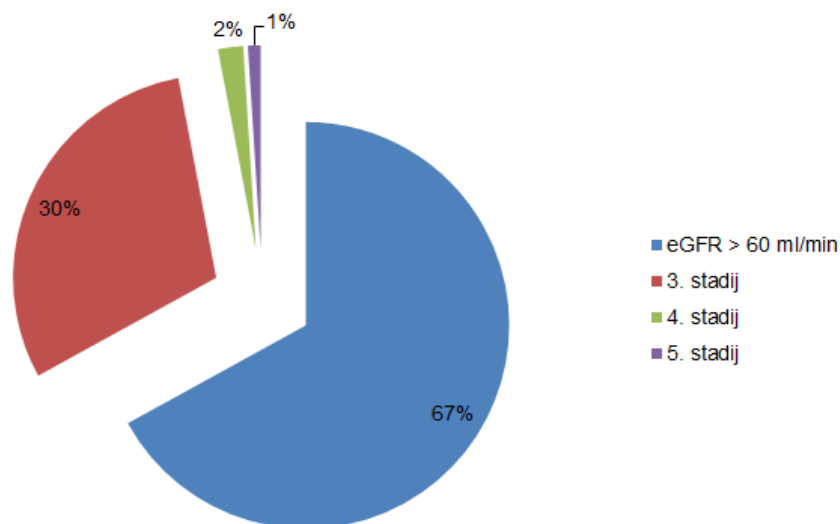
1.3. FA i KBB

U općoj populaciji bez bubrežne bolesti, incidencija i prevalencija FA-a snažno koreliraju s godinama starosti (40, 41). U bolesnika s KBB-om FA još je češći, što je djelomično zbog činjenice da se čimbenici rizika za ovu aritmiju, kao što su starija dob, arterijska hipertenzija,

ishemijska bolest srca ili hemodinamski značajne promjene zalistaka, nakupljaju osobito u ovoj podskupini populacije.

Svaki treći bolesnik s FA-om ima KBB, a 15 % – 20 % bolesnika s KBB-om ima FA.

Učestalost KBB-a u bolesnika s FA-om prikazana je na slici 1 (42).



Slika 1. Učestalost KBB-a u bolesnika s FA-om (prilagođeno prema literaturnom navodu 42)

KBB-kronična bubrežna bolest, FA-fibrilacija atrijska

Nekoliko istraživanja pokazalo je da je treći stadij KBB-a (eGFR 30 – 59 ml/min) neovisan čimbenik rizika za MU u bolesnika s FA-om uz omjer rizika (HR, engl. *hazard ratio*) otprilike 1,5, nakon prilagodbe za ostale čimbenike rizika (43 – 46). Mehanizmi koji su u pozadini ovog povećanog rizika nisu u potpunosti jasni i vjerojatno su brojni (43). Treći stadij KBB-a može biti marker oštećenja krajnjeg organa uslijed dijabetesa i hipertenzije, dodajući prediktivne informacije koje nisu obuhvaćene uzimanjem u razmatranje prevalenciju vaskularnih čimbenika (no ne težinu ili trajanje). Sve bolesnike s FA-om i trećim stadijem KBB-a treba smatrati najmanje umjerenog rizika za MU, neovisno o ostalim prediktivnim čimbenicima (42).

Bolesnici s FA-om i četvrtim stadijem KBB-a znatno su manje česti nego oni trećeg stadija KBB-a (slika 1). Ukupna prevalencija FA-a u bolesnika na hemodijalizi je oko 15 %, više nego trostruko u odnosu na bolesnike iste dobi bez ESKD-a. Posljedično, procjenjuje se da je u svijetu 300 000 bolesnika na hemodijalizi s FA-om (42). U velikom registru bolesnika na hemodijalizi, starih 67 godina ili više, s novodijagnosticiranim FA-om, 10 % godišnje naknadno je hospitalizirano zbog ishemijskog MU-a (47).

Paradoksalno, KBB je povezan s povećanim rizikom i za tromboembolizam i za krvarenja, što pokazuju i podatci iz danskih nacionalnih registara (48, 49). Mehanizam vaskularnog oštećenja u populaciji s KBB-om može pojačati progresiju bolesti i poništiti korisne učinke antikoagulacijske terapije u smislu prevencije MU-a i preživljenja, uočene u općoj populaciji. I dok su i bubreg i mozak ciljni organi aterosklerotskih napada, tradicionalni kardiovaskularni čimbenici rizika nisu dovoljni da obuhvate opseg rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti u bolesnika s KBB-om. Noviji netradicionalni čimbenici rizika (kronična upala, oksidativni stres, asimetričan dimetilarginin, pretjerana aktivnost simpatikusa, trombogeni čimbenici i hiperhomocisteinemija), i toksini povezani s uremijom (npr. indoksilsulfat, zadržavanje vode i natrija, anemija, pothranjenost, metabolička bolest kostiju i smanjena ekspresija proteina *Klotho*) mogu pridonijeti povećanom riziku cerebrovaskularnih bolesti u bolesnika s KBB-om, pospješujući vaskularnu ozljedu i endotelnu disfunkciju. Rizik intrakranijalnog i gastrointestinalnog krvarenja 20 % je veći u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti. Isti markeri endotelne disfunkcije navedeni iznad, te anemija, upotreba heparina ili antiagregacijskih lijekova, disfunkcija trombocita povezana s uremijom, ishemijska bolest crijeva, poremećaj crijevne mikroflore i nedostatak vitamina K mogu pridonijeti uočenom povećanom riziku krvarenja u bolesnika s KBB-om (49).

Prevalencija FA-a, značajnog čimbenika rizika za ishemijski MU, povećava se s padom bubrežne funkcije. Razmišljanje o antikoagulacijskoj terapiji stoga je zajedničko kliničko pitanje nefrologa, kardiologa i bolesnika. Dokazi iz randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja, idealnog dizajna ispitivanja za odgovor na pitanje od interesa, ukazuju da je

antikoagulacijska terapija varfarinom visokoučinkovita u prevenciji embolijskog MU-a u bolesnika s NVFA-om, uz relativno smanjenje rizika od oko 65 % i relativno niske stope komplikacija krvarenja u općoj populaciji (26). Međutim, ova ispitivanja mahom su isključila bolesnike s KBB-om, otežavajući generaliziranje rezultata na takve bolesnike (49).

Preporuka kardioloških društava da se bolesnicima s FA-om treba uvesti antikoagulacijski lijek, odnosi se i na većinu takvih bolesnika koji imaju KBB. Nekoliko studija kohorti pokazalo je da CHA₂DS₂-VASc bodovni sustav (tablica 2, poglavlje 1.1.6.1.2.) omogućuje stratifikaciju rizika embolizma čak i u bolesnika s KBB-om i da uvrštenje parametara bubrežne funkcije u ovaj bodovni sustav ne unapređuje njegovu prediktivnu vrijednost (50). Naspram CHA₂DS₂-VASc bodovnog sustava, kao prediktora rizika embolizma, nekoliko bodovnih sustava za procjenu rizika krvarenja, kao što je HAS-BLED bodovni sustav (tablica 2, poglavlje 1.1.6.1.2.), uključuju KBB kao neovisni čimbenik rizika.

Nadalje, VKA-i su povezani s dvije dodatne komplikacije u bolesnika s KBB-om:

- VKA-i inhibiraju o vitaminu K ovisne inhibitore kalcifikacije, osobito matrični GLA (gama-karboksiglutamatna kiselina) protein, za što je eksperimentalno pokazano da pospješuje vaskularnu kalcifikaciju (51 – 53). Povezanost VKA-a s kalcifikacijom (uremijska arteriopatija), rijetkim, ali životno ugrožavajućim sistemskim poremećajem u bolesnika na dijalizi, upućuje na mogući klinički značaj ovih pokusa (51, 54).
- Analiza podskupina bolesnika iz kliničkih ispitivanja ukazuje da primjena VKA-a u dozama koje premašuju terapijski raspon (> ciljni INR 2,0 – 3,0) dovodi do progresije KBB-a, što se može objasniti ponavljajućim subkliničkim krvarenjima u sustav bubrežnih tubula i posljedičnom tubularnom nekrozom (55).

Iz tog razloga VKA se ne čini optimalnom terapijskom strategijom u bolesnika s KBB-om. Dodatno, konsenzus protokol nefroloških smjernica KDIGO govori protiv antikoagulacije za primarnu prevenciju ishemijskog MU-a u bolesnika s FA-om na dijalizi (56). Nasuprot preporuka KDIGO, smjernice ACC (engl. *American College of Cardiology*) i AHA (engl. *American Heart Association*) uzimaju u razmatranje VKA kao korisnu terapiju u bolesnika s

FA-om na dijalizi (57). Smjernice ESC (engl. *The European Society of Cardiology*) zauzimaju prijelazni položaj i uzimaju u obzir da postoji nedostatak dokaza za uznapredovali KBB (7).

I prije nego je nedostatak dokaza popunjen kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici s uznapredovalim KBB-om i FA-om randomizirani na varfarin i neliječenu, kontrolnu skupinu, na tržište su došli NOAK-i (58).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

FA je najčešća srčana aritmija u kliničkoj praksi i njezina prevalencija znatno je veća u bolesnika s KBB-om. Prisutnost KBB-a povećava incidenciju FA-a i obrnuto.

Bolesnici s FA-om imaju povećan rizik tromboembolizma i stoga ishemijskih MU-a i TIA. Staza krvi u lijevom atriju i njezinoj aurikuli, endotelna ozljeda stijenke krvne žile i hiperkoagulabilno stanje, poznato kao Virchowljeva trijada, doprinose trombogenezu i riziku tromboembolizma. Bolesnici s bubrežnim oštećenjem, a bez FA-a, također su povećanog rizika od tromboembolijskih događaja. Stoga bolesnici s FA-om i KBB-om imaju još izraženiji rizik za MU i liječenje oralnim antikoagulansima predstavlja važnu terapijsku opciju. Antikoagulacijska terapija jedina je terapijska mjera koja poboljšava prognozu u bolesnika s FA-om, odnosno smanjuje smrtnost i pobol. I dok VKA, u užem smislu varfarin, nosi ogromnu korist, kao antikoagulacijski lijek očekivano može uzrokovati krvarenja, no neto klinička korist održala ga je u primjeni desetljećima kao glavno uporište u prevenciji MU-a u bolesnika s FA-om. Antikoagulacijska terapija varfarinom nosi i brojne izazove. Poznate su znatne varijabilnosti u farmakokinetici i odgovoru među bolesnicima i u samih bolesnika. Čimbenici koji utječu na odgovor su genetski polimorfizam, dob, zdravstveno stanje (npr. infekcije, funkcija jetre i štitnjače, stres), lijekovi koji se istodobno primjenjuju, prehrana, konzumiranje alkohola, adherencija. Osim što ima uzak terapijski raspon i zahtijeva potrebu za čestim praćenjem koagulacijskih parametara, varfarin ima i spor nastup djelovanja po uvođenju te spor prestanak djelovanja. Po prekidu terapije, potrebno je tipično oko 5 dana da se INR vrati u normalu. Stoga je postojala potreba da se pronađu lijekovi koji bi nadvladali nedostatke tradicionalne antikoagulacijske terapije varfarinom, a da su pri tom barem slično učinkoviti te po mogućnosti još sigurniji, što smo dobili uvođenjem NOAK-a u primjenu.

Kardiološka društva preporučuju u svojim smjernicama da bolesnici s FA-om i umjerenim do visokim rizikom za MU trebaju biti liječeni antikoagulansima. Za bolesnike koji nemaju mitralnu stenozu ili mehanički zalistak, NOAK-i se preferiraju radije nego VKA u ovu svrhu. NOAK-i se danas često koriste u bolesnika s FA-om. Ostaje otvoreno pitanje imaju li bolesnici s KBB-om i FA-om koristi od oralne antikoagulacijske terapije do iste mjere kao i

bolesnici s normalnom bubrežnom funkcijom te koji se od dva tipa antikoagulansa (VKA ili NOAK-i) preferira u bolesnika s KBB-om.

Cilj ovog specijalističkog rada je analizirati podatke iz kliničkih ispitivanja i registara te relevantne smjernice europskih stručnih društava vezano za NOAK-e koji su registrirani u Hrvatskoj i koji se primjenjuju u bolesnika s FA-om i KBB-om, u odnosu na bolesnike bez KBB-a, i u odnosu na VKA kroz različit raspon stadija KBB-a.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNAJIA O TEMI

3.1. Farmakološka svojstva NOAK-a

3.1.1. Farmakokinetika

3.1.1.1. Apsorpcija

Vezano uz peroralnu formulaciju NOAK-a, rivaroksaban ima najveću bioraspoloživost (> 80 %), dok dabigatran (jedini NOAK koji dolazi u obliku kapsule) ima najmanju (6,5 %) (tablica 6) (59 – 61). Iz tog razloga potrebno je pridati određenu pažnju primjeni dabigatrana i čimbenicima koji mogu utjecati na njegovu bioraspoloživost. Oralna bioraspoloživost može se povećati za čak 75 % nakon jednokratne doze i 37 % pri stanju dinamičke ravnoteže, u usporedbi s referentnom formulacijom u kapsuli, kada se pelete iz kapsule uzimaju bez hidroksipropilmetilceluloznog (HPMC) tijela kapsule. Stoga, integritet HPMC kapsula uvijek mora biti sačuvan u kliničkoj primjeni kako bi se izbjeglo neželjeno povećanje bioraspoloživosti dabigatraneteksilata. Bolesnike je potrebno uputiti da ne otvaraju kapsulu budući da to može povećati rizik krvarenja (60).

Što se tiče rivaroksabana, za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, ona se može zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Nakon primjene treba odmah uslijediti hrana. Zdrobljena tableta rivaroksabana može se dati i kroz želučanu sondu nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Zdrobljenu tabletu treba primijeniti u maloj količini vode putem želučane sonde nakon čega je treba isprati vodom. Nakon primjene treba odmah uslijediti enteralna prehrana (61). Slično vrijedi i za tablete apiksabana (59).

Svi NOAK-i se brzo apsorbiraju, uz vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) unutar 2 – 4 sata od peroralne primjene (59 – 61). Za rivaroksaban utjecaj hrane na apsorpciju ovisan je o dozi. Dok istodobna primjena hrane povećava apsorpciju pri dozama 15 mg i 20 mg (površina ispod krivulje plazmatske koncentracije kroz vrijeme (AUC, engl. *area under the curve*) povećava se za 39 % do vrlo visoke, govoto 100 %-tne bioraspoloživosti), na niže doze

nema utjecaj. Stoga je potrebno savjetovati bolesnicima da je tablete rivaroksabana u dozama 15 mg i 20 mg (a to su upravo doze koje se koriste i za prevenciju MU-a i SE-a u bolesnika s NVFA-om) potrebno uzeti s hranom (61). Hrana odgađa vršne koncentracije dabigatrana u plazmi za dva sata, ali nema utjecaj na bioraspoloživost dabigatrana i apiksabana pa se ti lijekovi mogu uzimati neovisno o hrani (59, 60, 62).

Istodobna primjena inhibitora protonске pumpe i blokatora H₂ histaminskih receptora dovodi do blagog smanjenja bioraspoloživosti dabigatrana, ali bez klinički značajnog utjecaja (60).

Promjene u želučanom pH nemaju klinički značajan utjecaj na apsorpciju NOAK-a (59-62).

3.1.1.2. Distribucija

Dabigatran ima najveći volumen distribucije (70 L), što odražava njegovu umjerenu tkivnu distribuciju i vezanje za proteine plazme u manjoj mjeri, oko 35 % (tablica 6) (59-61). Iako se apiksaban i rivaroksaban u većoj mjeri vežu za proteine plazme (87 % odnosno 92 – 95 %), nema podataka o interakcijama između ovih NOAK-a i bilo kojih drugih lijekova, dodataka prehani ili zdravstvenih stanja, koji bi mogli utjecati na razine proteina u plazmi i/ili na vezanje za proteine, povećavajući slobodnu frakciju lijeka (59, 61, 62).

Tjelesna masa > 120 kg može rezultirati manjim AUC-om NOAK-a (tj. nižim razinama lijekova u plazmi), dok masa < 50 kg može rezultirati većim AUC-om (tj. višim razinama lijekova u plazmi), u usporedbi s odraslim osobama prosječne tjelesne mase (65 – 85 kg). Međutim, nisu potrebne prilagodbe doze na osnovi same tjelesne mase (59 – 62).

3.1.1.3. Metabolizam

Sva tri NOAK-a, koji su na tržištu u Republici Hrvatskoj, metaboliziraju se prije izlučivanja, stoga se treba pridati pažnja enzimatskoj aktivnosti (59 – 62). Dabigatraneteksilat jedini je od NOAK-a u obliku pro-lijeka, a prevodi se u aktivan oblik, dabigatran, hidrolizom koja je katalizirana esterazom u plazmi i jetri, s oko 20 % dabigatrana konjugiranog glukuronoziltransferazom u farmakološki aktivne acilglukuronide. U bolesnika sa značajno

oštećenom funkcijom jetre biokonverzija dabigatraneteksilata u aktivni oblik može biti sporija, što može odgoditi nastup učinka (59, 62).

Rivaroksaban se uglavnom (oko dvije trećine) metabolizira hepatski u inaktivne oblike putem CYP3A4, CYP2J2 enzima i mehanizmima neovisnima o CYP-izofarmama (61). Kod apiksabana oko jedna četvrtina metabolizira se u inaktivne oblike uglavnom putem CYP3A4/5 enzima, uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2 (59). Rivaroksaban i apiksaban supstrati su transportnih proteina P-gp-a (P-glikoprotein) i BCRP-a (protein rezistencije karcinoma dojke, engl. *breast cancer resistance protein*). Nepromijenjeni apiksaban i rivaroksaban najvažnije su komponente lijeka u ljudskoj plazmi, u kojoj nema aktivnih cirkulirajućih metabolita (59, 61).

Kod svih bolesnika treba procijeniti funkciju jetre prije i tijekom liječenja ovim lijekovima. Nadalje, lijekovi koji inhibiraju ili induciraju bilo koji od enzima koji sudjeluju u metabolizmu, kao i bilo koje genetske varijante ovih enzima, mogu utjecati na metabolizam ovih lijekova i posljedično pojačati ili smanjiti njihov učinak (62, 63).

3.1.1.4. Eliminacija

Među NOAK-ima, dabigatran se izlučuje najviše (85 %) u aktivnom obliku urinom (tablica 6) (59 – 61).

Rivaroksaban se ukupno dvije trećine izlučuje urinom, od kojih jedna trećina u obliku inaktivnih metabolita, što nije klinički značajno, a jedna trećina u aktivnom nemetaboliziranom obliku (61). Izlučivanje apiksabana putem bubrega u aktivnom obliku čini otprilike 27 % ukupnog klirensa (59).

Kada govorimo o eliminaciji NOAK-a, kao i o vremenu do postizanja njihova terapijskog učinka, važno je uočiti različit $t_{1/2}$ (vrijeme polueliminacije) (tablica 6) (59 – 61). NOAK-i, za razliku od varfarina, imaju relativno kratak $t_{1/2}$. U većine bolesnika koji uzimaju farmakoterapiju, potrebno je između tri i pet $t_{1/2}$ da se postigne ravnotežno stanje koncentracije lijeka u plazmi. Razlika u $t_{1/2}$ između NOAK-a i varfarina ima glavni upliv na

vrijeme koje je potrebno za postizanje ravnotežnog stanja (puni terapijski učinak), tako što se varfarin ne približava razinama u ravnotežnom stanju tri do pet dana nakon početka terapije i može biti potrebno tjedan dana, ili čak i dulje, za postizanje potpunog ravnotežnog stanja. Nasuprot tome, NOAK-i se približavaju razinama ravnotežnog stanja nakon dva dana terapije. Sličan vremenski okvir (tj. tri do pet $t_{1/2}$) potreban je i za poništavanje terapijskog učinka antikoagulansa nakon prekida terapije. Iz tog razloga varfarin je potrebno prekinuti ranije nego NOAK-e prije bilo koje veće kirurške intervencije koja nosi visok rizik krvarenja (62).

Zbog djelomične eliminacije putem bubrega, u bolesnika liječenih NOAK-ima bubrežnu funkciju treba pomno pratiti, prije početka terapije i najmanje jedanput godišnje kako bi se otkrile promjene u bubrežnoj funkciji i sukladno tome prilagodila doza. Ako je bubrežna funkcija oštećena ($CrCl \leq 60$ ml/min), preporučuje se češća evaluacija (npr. podijeliti $CrCl$ sa 10 kako bi dobili najmanju frekvenciju testiranja bubrežne funkcije u mjesecima). U bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika (npr. starija dob, fragilnost, brojni komorbiditeti itd.), može se evaluirati i češće, osobito ako su na dabigatranu. Interkurentne akutne bolesti (kao što su infekcije, akutno srčano zatajivanje itd.) mogu prolazno djelovati na bubrežnu funkciju i trebaju također potaknuti ponovnu evaluaciju (63).

Tablica 6. Farmakološka svojstva NOAK-a (prilagođeno prema literaturnim navodima 11, 59 – 61; nastavak na idućoj stranici)

Karakteristike	Dabigatran	Apiksaban	Rivaroksaban
Bioraspoloživost	6,5 %	50 %	66 % u stanju gladovanja, gotovo 100 % postprandijalno
Pro-lijek	da	ne	ne
Renalni klirens apsorbirane doze	85 %	27 %	33 %
Metabolizam u jetri-CYP3A4 uključen	ne	da (eliminacija, umjereni doprinos, ~ 25 % ^a)	da (hepatička eliminacija ~18 %)

Vežanje za proteine plazme	35 %	87 %	95 %
Dijalizabilnost	50 – 60 %	14 % (dijelom dijalizabilan)	ne očekuje se
Apsorpcija uz H2B/IPP	~12 – 30 % (nije klinički značajno)	nema utjecaj	nema utjecaj
Apsorpcija uz hranu	nema utjecaj	nema utjecaj	39 %
Gastrointestinalna podnošljivost	dispepsija (5 – 10 %)	nema problema	nema problema
Vrijeme polueliminacije	12 – 14 h	12 h	5 – 9 h (mlađi) 11 – 13 h (stariji)
Antidot	idarucizumab	u postupku odobrenja	u postupku odobrenja

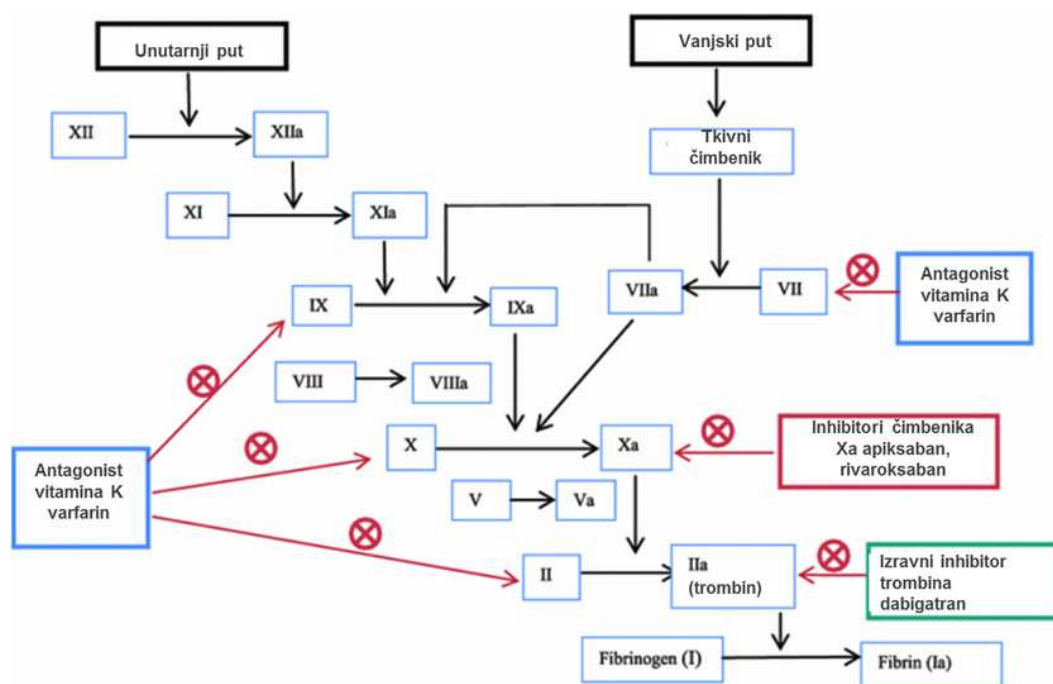
^a uz manji doprinos CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2J2

H2B-blokatori H2 histaminskih receptora; IPP-inhibitori protonske pumpe

3.1.2. Farmakodinamika

Oralni antikoagulansi djeluju na koagulacijsku kaskadu (ekstrinzični i intrinzični put). U ekstrinzičnom putu vanjski čimbenici (kao što je oštećenje krvne žile) aktiviraju tkivni čimbenik (čimbenik zgrušavanja III) koji aktivira čimbenike zgrušavanja X i II, te dolazi do prevođenja protrombina u trombin. U intrinzičnom putu, unutarnji, fiziološki okidači potiču kininogen, prekalikrein i aktivirani čimbenik zgrušavanja XII da serijski aktiviraju čimbenike XI, IX, VIII, i X, te ponovo dolazi do prevođenja protrombina (čimbenik zgrušavanja II) u trombin (aktivirani čimbenik zgrušavanja II). Aktivacija bilo unutarnjeg, bilo vanjskog puta u konačnici vodi do stvaranja trombina koji katalizira prevođenje fibrinogena u fibrin, što podupire stvaranje ugruška u tijelu. Varfarin reducira obnavljanje vitamina K inhibicijom hidrokinon vitamin K epoksid reduktaze (VKORC1), na taj način inhibirajući sintezu o vitaminu K ovisnih čimbenika koagulacije II, VII, IX i X. Varijabilnost njegovih učinaka jednim je dijelom povezana s različitim vremenima poluživota ovih čimbenika zgrušavanja, uzrokujući vremenski odmak između uvođenja varfaina, ili promjene doze, i njegova

antikoagulacijskog učinka. Što se tiče NOAK-a dostupnih na tržištu u Republici Hrvatskoj, rivaroksaban i apiksaban izravni su inhibitori čimbenika Xa, dok je dabigatran izravni inhibitor trombina (slika 2). Budući da ovi lijekovi djeluju na specifična ciljna mjesta u koagulacijskoj kaskadi, imaju predvidive individualne učinke doza-odgovor, tj. o dozi ovisno produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i protrombinskog vremena (PV). Međutim, u ljudi se mogu uočiti znatne varijacije u odgovoru na dozu (tj. varijabilnost u vršnim i minimalnim koncentracijama nakon ingestije fiksne doze NOAK-a). Iako se smatra da nije potrebno rutinsko praćenje vremena zgrušavanja za prilagođavanje doze NOAK-a, praćenje bolesnika i provjere i dalje su potrebni (62).



Slika 2. Shematski prikaz koagulacijske kaskade i mjesta djelovanja starih i novijih oralnih antikoagulanasa (prilagođeno prema literaturnom navodu 62)

3.2. Podatci iz randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja

3.2.1. ARISTOTLE-apiksaban

U randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), apiksaban (standardna doza 5 mg dvaput na dan) je uspoređen s varfarinom (ciljne vrijednosti INR-a 2,0 – 3,0) za prevenciju MU-a i SE-a u 18 201 bolesnika s FA-om i najmanje jednim dodatnim čimbenikom rizika za MU. Od tog broja, reduciranu dozu apiksabana (2,5 mg dvaput na dan) ili pripadajući placebo primalo je 428 bolesnika u skupini liječenoj apiksabanom (4,7 %) te 403 u skupini liječenoj varfarinom (4,4 %). Ova doza od 2,5 mg dvaput na dan primijenjena je u podskupini bolesnika koji su imali najmanje dva od sljedećih navedenih kriterija: dob najmanje 80 godina, tjelesna masa ne veća od 60 kg, razina serumskog kreatinina 1,5 mg/dl (133 μ mol/l) ili više.

Glavni isključni kriteriji bili su FA zbog reverzibilnog uzroka, umjerena do teška mitralna stenoza, stanja mimo FA-a koja su zahtijevala antikoagulacijsku terapiju (npr. prostetički srčani zalistak), MU unutar 7 dana prije randomizacije, potreba za ASK-om u dozi > 165 mg na dan ili potreba i za ASK-om i za klopidoogrelom te teška bubrežna insuficijencija (razina serumskog kreatinina > 2,5 mg/dl (221 μ mol/l) ili izračunati klirens kreatinina < 25 ml/min).

Medijan dobi bio je 70 godina; 35,3 % bile su žene, a prosječan CHADS₂ zbroj iznosio je 2,1. Oko 57 % bolesnika prethodno je primalo VKA, a 19 % imalo je u anamnezi MU, TIA ili SE. Primarni ishod ispitivanja učinkovitosti bio je ishemijski ili hemoragijski MU ili SE. Primarni ishod ispitivanja sigurnosti bilo je veće krvarenje prema kriterijima Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu (ISTH, engl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*). Ispitivanje je dizajnirano da se testira neinferiornost, uz glavne sekundarne ciljeve testiranja superiornosti vezano uz primarni ishod, stope većeg krvarenja i smrt zbog bilo kojeg uzroka. Medijan praćenja bio je 1,8 godina. Stopa primarnog ishoda bila je 1,27 % godišnje u skupini koja je primala apiksaban, u usporedbi s 1,60 % godišnje u skupini koja je primala varfarin (HR uz apiksaban 0,79; 95 % interval pouzdanosti (CI, engl. *confidence interval*), 0,66 –

0,95; $P < 0,001$ za neinferiornost; $P = 0,01$ za superiornost). Stopa većeg krvarenja bila je 2,13 % godišnje u skupini koja je primala apiksaban, u usporedbi s 3,09 % godišnje u skupini koja je primala varfarin (HR 0,69; 95 % CI 0,60 – 0,80; $P < 0,001$), a stope smrti zbog bilo kojeg uzroka bile su 3,52 % u skupini koja je primala apiksaban te 3,94 %, u skupini koja je primala varfarin (HR 0,89; 95 % CI 0,80 – 0,99; $P = 0,047$). Stopa hemoragijskog MU-a bila je 0,24 % godišnje u skupini koja je primala apiksaban, u usporedbi s 0,47 % godišnje u skupini koja je primala varfarin (HR 0,51; 95 % CI 0,35 – 0,75; $P < 0,001$), a stopa ishemijskog MU-a ili neodređenog tipa MU-a bila je 0,97 % godišnje u skupini koja je primala apiksaban i 1,05 % godišnje u skupini koja je primala varfarin (HR 0,92; 95 % CI 0,74 – 1,13; $P = 0,42$).

Redukcija primarnog ishoda uz apiksaban bila je konzistentna kroz sve glavne analizirane podskupine bolesnika i statistički testovi za interakciju nisu pokazali značajnost za bilo koju od 21 unaprijed definiranih skupina ($P > 0,10$). Što se tiče većeg krvarenja, jedine početne karakteristike bolesnika, za koje je pokazana statistički značajna interakcija, bile su dijabetes i bubrežna funkcija, uz značajnije smanjenje krvarenja u bolesnika koji nisu imali dijabetes (naspram onih koji su imali, $P = 0,003$ za interakciju), te u bolesnika koji su imali umjereno do teško oštećenu bubrežnu funkciju (naspram onih s normalnom bubrežnom funkcijom, $P = 0,03$ za interakciju).

U zaključku je navedeno da je u bolesnika s FA-om apiksaban bio superioran varfarinu u prevenciji MU-a ili SE-a, uz manje krvarenja i nižu smrtnost (64).

Budući da izlučivanje apiksabana putem bubrega čini otprilike 27 % ukupnog klirensa, protokolom ispitivanja ARISTOTLE unaprijed je definirana i procjena učinkovitosti i sigurnosti apiksabana u bolesnika s različitim stupnjevima bubrežne disfunkcije. Za ovu unaprijed određenu sekundarnu analizu korištena je Cockcroft–Gault metoda za procjenu bubrežne funkcije, ali i CKD-EPI, novija jednadžba za procjenu GFR-a koja je bila posebno razvijena s ciljem procjene stvarnog GFR-a (vidjeti poglavlje 1.2.1.) (65). Razlike između Cockcroft–Gault formule i $CKD-EPI_{\text{kreatinin}}$ jednadžbe za procjenu bubrežne funkcije

navedene su u tablici 7 (58). Cistatin C je treća metoda koja je korištena u ovoj subanalizi, koja je bila predložena kao pouzdaniji marker bubrežne funkcije nego serumski kreatinin, međutim ova metoda u starijoj populaciji nije dovoljno dobro opisana, a može rezultirati i znatno manjom prevalencijom KBB-a u usporedbi s procjenama baziranim na kreatininu (Cockcroft-Gault formula i CKD-EPI) (65).

Tablica 7. Razlike između Cockcroft-Gault formule i CKD-EPI_{Kreatinin} jednadžbe za procjenu bubrežne funkcije (prilagođeno prema literaturnom navodu 58; nastavak na idućoj stranici)

Cockcroft-Gault formula	CKD-EPI _{Kreatinin} jednadžba
➤ Formula s ciljem procjene klirensa kreatinina	• Formula s ciljem procjene GFR-a
➤ Procijenjena vrijednost nije prilagođena za tjelesnu masu (jedinica ml/min)	• Procijenjena vrijednost prilagođena za tjelesnu masu (jedinica ml/min/1,73 m ²)
➤ Posebno korištena za prilagodbu doze lijekova	• Posebno korištena za definiranje i kategoriziranje KBB-a
➤ $(140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa} / (72 \times \text{kreatinin (mg/dl)}) \times 0,85$ (ako je ženski spol)	• $141 \times \min(\text{kreatinin}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{kreatinin}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{dob (godine)}} \times 1,018$ (ako je ženski spol) $\times 1,159$ (ako je Afroamerikanac) • $k = 0,7$ za žene; $k = 0,9$ za muškarce • $\alpha = -0,329$ za žene; $\alpha = -0,411$ za muškarce
➤ Prvi put opisana 1973./76.	• Prvi put opisana 2009.
➤ Referenca klirens kreatinina nakon 24 h	• Referenca na osnovu mjerenja GFR-a jotalamata
➤ Četiri varijable (dob, tjelesna masa, spol, kreatinin u plazmi)	• Četiri varijable (dob, spol, etnicitet, kreatinin u plazmi)
➤ Mjerenje kreatinina u plazmi nije	• Mjerenje kreatinina u plazmi

standardizirano u razvojnoj kohorti	standardizirano u razvojnoj kohorti
-------------------------------------	-------------------------------------

GFR-stopa glomerularne filtracije; KBB-kronična bubrežna bolest

Kako je navedeno ranije, u ispitivanju ARISTOTLE reducirana doza apiksabana, 2,5 mg dvaput na dan, primijenjena je bolesnicima sa serumskim kreatininom $\geq 1,5$ mg/dl povezanim s dobi ≥ 80 godina ili tjelesnom masom ≤ 60 kg. Bolesnici sa stopom GFR-a ispod 25 ml/min ili serumskim kreatininom iznad 2,5 mg/dl nisu mogli biti uključeni u ovo ispitivanje.

Prema Cockcroft–Gault formuli, ukupno je 7518 bolesnika (42 %) klasificirano prema njihovom početnom eGFR-u s bubrežnom funkcijom od > 80 ml/min, 7587 (42 %) s eGFR-om $> 50 - 80$ ml/min, a 3017 (15 %) s eGFR-om ≤ 50 ml/min. Prema CKD-EPI, 5190 (29 %) bolesnika imalo je eGFR > 80 ml/min, 10 151 (56 %) imalo je eGFR $> 50 - 80$ ml/min i 2843 (16 %) bolesnika imalo je eGFR ≤ 50 ml/min. Cistatin C bio je dostupan za 14 884 bolesnika kao dio podispitivanja biomarkera, te je 7545 (51 %), 5272 (35 %) i 2067 (14 %) bolesnika klasificirano prema eGFR-u > 80 ml/min, $50 - 80$, odnosno ≤ 50 ml/min. Dakle, oko 80 % studijske populacije imalo je CrCl > 50 ml/min.

U ovoj analizi uočeno je da su godišnje stope MU-a ili SE-a i ishemijskih MU-a bile više nego dvostruke, a godišnja stopa smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka trostruko veća u bolesnika s umjereno/teško oštećenom bubrežnom funkcijom u usporedbi s normalnom bubrežnom funkcijom. Nije bilo značajnih interakcija između randomiziranog liječenja i bubrežne disfunkcije na ishode MU-a ili smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka. Uz konzistentno relativno smanjenje u stopi MU-a ili SE-a, apiksaban je donio veću apsolutnu korist u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Bio je učinkovitiji od varfarina i što se tiče ishoda smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka, bez obzira na stupanj bubrežnog oštećenja. U ovoj subanalizi pokazalo se da su stope većih krvarenja povećane uz smanjenje bubrežne funkcije tijekom antikoagulacijske terapije bilo apiksabanom, bilo varfarinom, no povećanje stope krvarenja kroz bubrežnu disfunkciju bilo je manje izraženo uz apiksaban, nego uz varfarin. Ukupne stope većih krvarenja bile su manje uz apiksaban nego uz varfarin pa se apiksaban prema

rezultatima ove subanalize čini sigurnijim od varfarina u bolesnika s FA-om kroz cijeli spektar bubrežne funkcije, a osobito u onih s oštećenom bubrežnom funkcijom. Specifično, kada se oštećenje bubrežne funkcije procjenjivalo na osnovu kreatinina (Cockcroft-Gault i CKD-EPI), najveće smanjenje komplikacija krvarenja uz apiksaban naspram varfarina uočeno je u bolesnika s najizraženijim bubrežnim oštećenjem, definiranim kao eGFR < 50 ml/min. Budući da stvarni eGFR nije mjereno u ARISTOTLE ispitivanju te da izravna usporedba različitih metoda za procjenu GFR-a nije bila glavna svrha ovog ispitivanja, ne mogu se donijeti opće pretpostavke vezano za preferirane metode, kao ni vezano za superiornost procjene stvarnog eGFR-a bilo uz Cockcroft-Gault, CKD-EPI, ili cistatin C jednadžbe u ovoj populaciji. Autori zaključuju da je u bolesnika s FA-om bubrežno oštećenje povezano s povećanim rizikom kardiovaskularnih događaja i krvarenja. U usporedbi s varfarinom, apiksaban je smanjio stopu MU-a, smrti i većeg krvarenja, bez obzira na bubrežnu funkciju. Čini se da upravo bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom imaju najveću redukciju većih krvarenja uz apiksaban (65).

Budući da je bubrežna funkcija dinamična, odnosno da se mijenja tijekom vremena, postavlja se i dodatno pitanje: na koji način liječenje apiksabanom, odnosno varfarinom, utječe na varijabilnost bubrežne funkcije tijekom vremena, te kako promjena bubrežne funkcije tijekom vremena utječe na ishode učinkovitosti i sigurnosti apiksabana u usporedbi s varfarinom u bolesnika s FA-om? Odgovor na to pitanje dala je eksploratorna *post hoc* analiza utjecaja apiksabana ili varfarina na bubrežnu funkciju za vrijeme trajanja ispitivanja ARISTOTLE.

Serijska mjerenja kreatinina bila su dostupna u 16 869 bolesnika. Pogoršanje bubrežne funkcije definirano je kao godišnje smanjenje eGRF-a više od 20 %. U povezanosti s bubrežnom funkcijom tijekom vremena istraženi su ishodi MU-a, SE-a, većeg krvarenja i smrtnosti koristeći Cockcroft-Gault i CKD-EPI jednadžbe.

Medijan dobi bolesnika uključenih u ovu analizu bio je 70 godina, a 65,2 % bolesnika činili su muškarci. Pogoršanje u eGFR-u za više od 20 % uočeno je u 2294 bolesnika (13,6 %) i bilo je povezano sa starijom životnom dobi i više kardiovaskularnih komorbiditeta. Rizik za MU i

SE, veće krvarenje i smrtnost bio je veći u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije (HR 1,53; 95 % CI 1,17-2,01 za MU i SE; HR 1,56; 95 % CI 1,27-1,93 za veće krvarenje; HR 2,31; 95 % CI 1,98 – 2,68 za smrtnost). Varijabilnost i pad u bubrežnoj funkciji tijekom vremena bili su slični između apiksabana i varfarina. Korisni učinci apiksabana u odnosu na varfarin na stope MU-a, SE-a i većeg krvarenja bili su konzistentni u bolesnika s normalnom ili slabijom bubrežnom funkcijom tijekom vremena, kao i u onih s pogoršanjem bubrežne funkcije.

Zaključak i značaj ove analize je sljedeći: u bolesnika s FA-om pad bubrežne funkcije bio je češći u starijih bolesnika i onih s kardiovaskularnim komorbiditetima. Pogoršanje bubrežne funkcije bilo je povezano s većim rizikom naknadnih kardiovaskularnih događaja i krvarenja. Superiorna učinkovitost i sigurnost apiksabana u usporedbi s varfarinom bile su slične u bolesnika s normalnom, slabijom bubrežnom funkcijom, kao i u onih s pogoršanjem bubrežne funkcije (66).

3.2.2. RE-LY-dabigatran

U ispitivanju neinferiornosti RE-LY (*The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), koje je imalo tzv. PROBE dizajn (prospektivno randomizirano ispitivanje otvorenog tipa, uz zaslijepljenu evaluaciju ishoda, engl. *prospective randomized open blinded end-point*), 18 113 bolesnika s FA-om i rizikom za MU randomizirano je u skupine s dabigatranom 110 mg ili 150 mg dvaput na dan (zaslijepljeno) ili u skupinu s varfarinom (nezaslijepljeno).

Razlozi za neuključivanje u studiju bili su prisutnost teškog poremećaja srčanih zalistaka, MU unutar 14 dana ili teški MU unutar 6 mjeseci prije probira, stanje s povećanim rizikom krvarenja, klirens kreatinina < 30 ml/min, aktivna bolest jetre i trudnoća.

Prosječna dob bolesnika u ispitivanju bila je 71 godinu, a 63,6 % bili su muškarci. Polovica bolesnika prethodno je primala dugotrajnu terapiju VKA-om. Prosječan CHADS₂ zbroj bio je 2,1. Medijan praćenja bio je 2 godine. Primarni ishod činili su MU i SE.

Stope primarnog ishoda bile su 1,69 % godišnje u skupini koja je primala varfarin, u usporedbi s 1,53 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 110 mg (relativan rizik uz dabigatran 0,91; 95 % CI 0,74 – 1,11; $P < 0,001$ za neinferiornost) i 1,11 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 150 mg (relativan rizik 0,66; 95 % CI 0,53 – 0,82; $P < 0,001$ za superiornost). Ova razlika između neinferiornosti manje doze i superiornosti veće doze uglavnom je vođena smanjenom stopom ishemijskih MU-a ili MU-a nedefiniranog uzroka uz dabigatran 150 mg. Stopa većeg krvarenja bila je 3,36 % godišnje u skupini koja je primala varfarin, u usporedbi s 2,71 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 110 mg ($P = 0,003$) i 3,11 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 150 mg ($P = 0,31$). Stopa hemoragijskog MU-a bila je 0,38 % godišnje u skupini koja je primala varfarin, u usporedbi s 0,12 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 110 mg ($P < 0,001$) i 0,10 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 150 mg ($P < 0,001$). Stopa smrtnosti bila je 4,13 % godišnje u skupini koja je primala varfarin, u usporedbi s 3,75 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 110 mg ($P = 0,13$) i 3,64 % godišnje u skupini koja je primala dabigatran 150 mg ($P = 0,051$). Stope po život opasnog krvarenja (1,80 %), intrakranijalnog krvarenja (0,74 %) te većeg ili manjeg krvarenja (18,15 %) bile su veće uz varfarin, nego uz dabigatran 110 mg, kod kojeg su iznosile 1,22 %, 0,23 %, odnosno 14,62 %, ili dabigatran 150 mg, kod kojeg su iznosile 1,45 %, 0,30 %, odnosno 16,42 % ($P < 0,05$ za sve usporedbe dabigatrana s varfarinom). Stope gastrointestinalnog krvarenja bile su znatno veće uz dabigatran 150 mg, nego uz varfarin.

Jedini neželjeni događaj koji je bio znatno češći uz dabigatran (oko 11 %) nego uz varfarin (5,8 %) bila je dispepsija. Kako bi se pospješila apsorpcija dabigatrana, potreban je nizak pH. Stoga kapsule sadrže pelete dabigatrana s tartaratnom kiselinom. Kiselost može djelomično objasniti povećanu incidenciju dispepsije uz obje doze dabigatrana i povećan rizik gastrointestinalnog krvarenja uz dabigatran 150 mg.

Analiza unaprijed definiranih podskupina nije pokazala značajne interakcije s učincima liječenja dabigatranom (bilo koja doza). Iako se 80 % dabigatrana izlučuje bubregom, nisu

uočene značajne interakcije u učincima liječenja dabigatranom kroz razine početno izračunatog klirensa kreatinina.

U zaključku je navedeno da je u bolesnika s FA-om dabigatran 110 mg bio povezan sa sličnim stopama MU-a i SE-a kao varfarin, uz manje stope većih krvarenja. Dabigatran 150 mg je u usporedbi s varfarinom bio povezan s manjim stopama MU-a i SE-a, no sličnom stopama većih krvarenja (67).

Budući da se dabigatran eliminira do 80 % putem bubrega, njegovo vrijeme polueliminacije može se povećati s 12 – 17 sati u zdravih pojedinaca, na 13 – 23 sata u bolesnika s umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom (CrCl 30 – 50 ml/min), te 22 – 35 sati u onih s teško oštećenom bubrežnom funkcijom (CrCl < 30 ml/min) (68). Sukladno tome, može se pokazati povećanje izloženosti dabigatranu (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) 1,5 puta u bolesnika s blagim KBB-om i 3,2 – 6,3 puta u bolesnika s umjerenim do teškim KBB-om, u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom (69). Dodatna analiza podataka iz ispitivanja RE-LY, gdje je 24 % studijske populacije imalo CrCl < 50 ml/min, pokazala je da bubrežna funkcija ima najznačajniji utjecaj na koncentracije dabigatrana u plazmi (70).

Unaprijed određena analiza ispitivanja RE-LY istražila je ishode učinkovitosti i sigurnosti dabigatrana u usporedbi s varfarinom u ovisnosti o bubrežnoj funkciji. GFR je procijenjen koristeći Cockcroft-Gault, CKD-EPI i MDRD jednadžbe (posljednja korištena u analizi osjetljivosti) u svih randomiziranih bolesnika s dostupnom početnom vrijednosti kreatinina (n = 17 951). Glomerularna filtracija bazirana na cistatinu C procijenjena je u subpopulaciji s dostupnim mjerenjima (n = 6190). GFR \geq 80, 50 – < 80, i < 50 ml/min procijenjen je u 32,6 %, 47,6 % i 19,8 % bolesnika na temelju Cockcroft-Gault te u 21,6 %, 59,6 % i 18,8 % bolesnika na temelju CKD-EPI. Stope MU-a ili SE-a, većih krvarenja i smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka povećavale su se sa smanjenjem bubrežne funkcije. Stope MU-a ili SE-a bile su manje uz dabigatran 150 mg i slične uz dabigatran 110 mg dvaput na dan u usporedbi s varfarinom,

bez znatne heterogenosti u podskupinama definiranim prema bubrežnoj funkciji (P-interakcija > 0,1 za sve). Što se tiče ishoda većeg krvarenja, nije bilo znatnih interakcija između liječenja i bubrežne funkcije prema CKD-EPI i MDRD jednadžbama ($P < 0,05$). Relativna redukcija većeg krvarenja uz bilo koju od dvije doze dabigatrana u usporedbi s varfarinom bila je veća u bolesnika s GFR-om ≥ 80 ml/min. Zaključno, učinkovitost obje doze dabigatrana bila je konzistentna ukupnim nalazima ispitivanja bez obzira na bubrežnu funkciju. Međutim, uz CKD-EPI i MDRD jednadžbe, obje doze dabigatrana pokazale su znatno niže stope većeg krvarenja u bolesnika s GFR-om ≥ 80 ml/min.

Upotreba cistatin C jednadžbe nije dobro opisana u starije populacije i bila je dostupna za samo ograničenu podskupinu bolesnika ($n = 6190$) te se stoga rezultati dobiveni putem ove jednadžbe trebaju interpretirati uz oprez. GFR nije invazivno mjeren u RE-LY ispitivanju i stoga se ne mogu donijeti opće pretpostavke vezano za najtočniju eGFR metodu. eGFR < 30 ml/min bio je jedan od isključnih kriterija ispitivanja RE-LY. Provedena ispitivanja doza, potvrđena i suportirana od Američke uprave za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*), koja su koristila farmakokinetičko modeliranje i simulacije, pokazala su da se dabigatran 75 mg dvaput na dan (nije ispitano u RE-LY, pa time niti u ovoj subanalizi) preporučuje u bolesnika s teškom bubrežnom disfunkcijom (eGFR 15 – 30 ml/min) (71). Ova doza dabigatrana nije odobrena u Europi u svrhu prevencije MU-a i SE-a u bolesnika s FA-om (60).

Budući da je poznato da čimbenici ovisni o vitaminu K štite od vaskularne i renovaskularne kalcifikacije, VKA-i mogu biti povezani sa smanjenim GFR-om. Stoga je provedena dodatna analiza koja je usporedila promjene u bubrežnoj funkciji u bolesnika s FA-om koji su primali dabigatran ili varfarin tijekom RE-LY ispitivanja.

Od 18 113 bolesnika u RE-LY ispitivanju, randomiziranih da prime dabigatran ili varfarin, 16 490 bolesnika s FA-om imali su zabilježenu vrijednosti kreatinina na početku ispitivanja i pri barem jednoj naknadnoj posjeti. Evaluirane su promjene u GFR-u u periodu do 30 mjeseci.

Uočeno je da je GFR pao u svim liječenim skupinama. Nakon prosječno 30 mjeseci, srednja vrijednost \pm standardna pogreška pada u GFR-u bila je znatno veća uz varfarin ($- 3,68 \pm 0,24$ ml/min) u usporedbi s dabigatranom 110 mg ($- 2,57 \pm 0,24$ ml/min; $P = 0,0009$ u usporedbi s varfarinom) i dabigatranom 150 mg ($- 2,46 \pm 0,23$ ml/min; $P = 0,0002$ naspram varfarina). Pad u GFR-u $> 25\%$ bio je manje vjerojatan uz dabigatran 110 mg (HR 0,81; 95 % CI 0,69 – 0,96; $P = 0,017$) ili dabigatran 150 mg (HR 0,79; 95 % CI 0,68 – 0,93; $P = 0,0056$), nego uz varfarin kroz period praćenja > 18 mjeseci. Bolesnici koji su imali lošije kontrolirani INR (tj. TTR $< 65\%$) pokazali su brži pad u GFR-u. Jače izražen pad u GFR-u bio je povezan s prethodnim korištenjem varfarina i s prisutnošću dijabetesa. Inhibicija o vitaminu K ovisnog matričnog GLA proteina varfarinom mogla bi biti uključena u kalcifikaciju bubrežnih arterija, povećanje opterećenja plakom i morfologiju plaka. U skladu s ovom hipotezom, bolesnici s dijabetesom u ovoj analizi imali su progresivniji pad bubrežne funkcije uz varfarin, u usporedbi s dabigatranom. Nadalje, pad u bubrežnoj funkciji bio je izraženiji u onih bolesnika koji su imali veću depleciju vitamina K tijekom liječenja varfarinom, što je pokazano uz više INR mjerenja izvan terapijskog raspona. Prosječno trajanje od ~ 24 mjeseca bilo je kratko u usporedbi s potrebom za doživotnim antikoagulacijskim liječenjem za prevenciju tromboembolijskih događaja u bolesnika s FA-om. Stoga je moguće da je pad bubrežne funkcije u ovoj analizi podcijenjen u usporedbi s dugotrajnim liječenjem u kliničkoj praksi.

Zaključno, bolesnici s FA-om na antikoagulacijskoj terapiji pokazali su pad u bubrežnoj funkciji koji je bio veći u onih koji su primali varfarin, nego u onih na dabigatranu, a bio je pojačan dijabetesom i prethodnim korištenjem VKA-a (72).

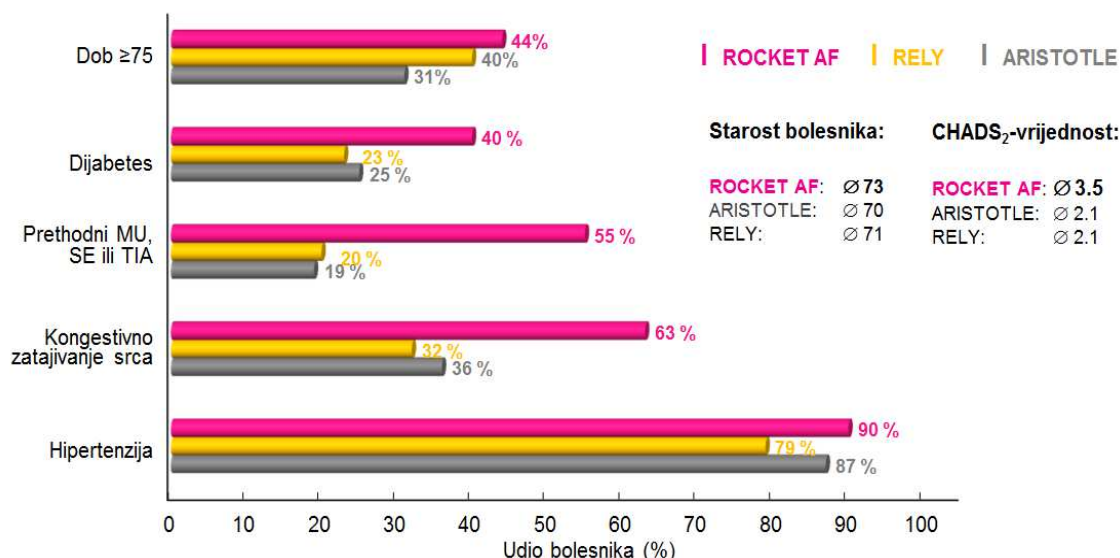
3.2.3. ROCKET AF-rivaroksaban

U dvostruko slijepo ispitivanje neinferiornosti ROCKET AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) randomizirano je 14 264 bolesnika s NVFA-om, koji

su bili povećanog rizika za MU, u krak s rivaroksabanom (u dozi od 20 mg jedanput na dan, odnosno 15 mg jedanput na dan u bolesnika s klirensom kreatinina 30 – 49 ml/min) ili u krak s varfarinom. Prema protokolu, udio bolesnika koji nisu imali prije probira prethodni MU, TIA ili SE, ili koji su imali do dva čimbenika rizika za MU, bio je ograničen na 10 %. Preostali su trebali imati ili prethodni tromboembolizam ili ≥ 3 čimbenika rizika. To je rezultiralo činjenicom da je čak 87 % bolesnika imalo CHADS₂ zbroj ≥ 3 i da je prosječan CHADS₂ zbroj bio 3,5, a medijan 3,0. Time se ovo ispitivanje razlikuje od ostalih ispitivanja NOAK-a analiziranih u ovome radu budući da je uključilo bolesnike koji su bili znatno izazovnije i rizičnije i za MU i za krvarenja. 90,5 % uključenih bolesnika imalo je hipertenziju, 62,5 % srčano zatajivanje, 40,0 % dijabetes; 54,8 % preboljeli MU, TIA ili SE (slika 3). Medijan dobi bio je 73 godine (četvrtina bolesnika imala je ≥ 78 godina), a 39,7 % činile su žene.

U populaciji koja je bila u skadu s protokolom kliničkog ispitivanja, za vrijeme trajanja liječenja, primarni ishod (MU ili SE) dogodio se u 188 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban (1,7 % godišnje) i u 241 bolesnika u skupini koja je primala varfarin (2,2 % godišnje) (HR za rivaroksaban 0,79; 95 % CI 0,66 – 0,96; $P < 0,001$ za neinferiornost). U analizi prema namjeri liječenja (ITT, engl. *intention to treat*), primarni ishod dogodio se u 269 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban (2,1 % godišnje) i u 306 bolesnika u skupini koja je primala varfarin (2,4 % godišnje) (HR 0,88; 95 % CI 0,74 – 1,03; $P < 0,001$ za neinferiornost; $P = 0,12$ za superiornost). Primarni ishod ispitivanja sigurnosti, koji su ovdje činila veća krvarenja i klinički značajna manja krvarenja, dogodio se u 1475 bolesnika u skupini koja je primala rivaroksaban (14,9 % godišnje) i u 1449 bolesnika u skupini koja je primala varfarin (14,5 % godišnje) (HR 1,03; 95 % CI 0,96 – 1,11; $P = 0,44$), uz značajna smanjenja intrakranijalnih krvarenja (0,5 % naspram 0,7 %, $P = 0,02$) i krvarenja sa smrtnim ishodom (0,2 % naspram 0,5 %, $P = 0,003$) u skupini koja je primala rivaroksaban. Veća krvarenja iz gastrointestinalnog trakta bila su češća u skupini koja je primala rivaroksaban, s 224 događaja krvarenja (3,2 %), u usporedbi sa 154 događaja u skupini koja je primala varfarin (2,2 %, $P < 0,001$).

Zaključno, u bolesnika s FA-om, rivaroksaban je bio neinferioran varfarinu u prevenciji MU-a i SE-a. Nije bilo značajnih razlika među skupinama što se tiče rizika većih krvarenja, iako su se intrakranijalna i krvarenja sa smrtnim ishodom desila manje često u skupini koja je primala rivaroksaban (73).



Slika 3. Razlike u populacijama uključenima u klinička ispitivanja s NOAK (prilagođeno prema literaturnim navodima 64, 67, 73)

NOAK-oralni antikoagulansi koji nije antagonist vitamina K; MU-moždani udar; SE-sistemska embolija; TIA-tranzitorna ishemijska ataka; CHADS₂-akronim za bodovni sustav koji uključuje: srčano zatajivanje (*cardiac failure*), hipertenzija (*hypertension*), dob (*age*), dijabetes (*diabetes*), MU (*stroke*), koji nosi dva boda, ostalo po jedan bod

Provedena je unaprijed određena sekundarna analiza ispitivanja ROCKET AF u bolesnika s umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom (CrCl 30 – 49 ml/min), u kojih je prospektivno ispitana doza rivaroksabana 15 mg jedanput na dan u usporedbi s varfarinom. Doza rivaroksabana reducirana je s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan na temelju opsežnih farmakodinamičkih podataka i farmakokinetičkog modeliranja. Temeljem prethodnih ispitivanja, bolesnici s CrCl 30 – 49 ml/min imaju maksimalne serumske koncentracije rivaroksabana 25 – 30 % veće od onih s očuvanom bubrežnom funkcijom.

Na temelju farmakokinetičkih modela napravljene su projekcije da bi 25 % smanjenje doze

dovelo do slične izloženosti i minimalnih koncentracija u bolesnika s umjerenom bubrežnom insuficijencijom. Dodatno, veći intrinzični rizik krvarenja u bolesnika s umjerenom oštećenom bubrežnom funkcijom u kombinaciji s komorbiditetima starije populacije s FA-om također favorizira nižu dozu.

CrCl je određen koristeći Cockcroft-Gault formulu. Bolesnicima je dodijeljena doza studijskog lijeka na temelju CrCl u posjeti tijekom probira: 20 mg jedanput na dan, odnosno 15 mg jedanput na dan u bolesnika s CrCl 30 – 49 ml/min. Nije bilo kasnijih prilagodbi doze nakon početne evaluacije, osim ako je CrCl pao ispod 25 ml/min tijekom dva konsekutivna mjerenja, kada je studijski lijek prekinut.

U usporedbi s bolesnicima koji su imali CrCl > 50 ml/min (prosječna dob 73 godine), 2950 (20,7 %) bolesnika s CrCl 30 – 49 ml/min bili su stariji (prosječno 79 godina), imali su veću prevalenciju komorbiditeta i veći CHADS₂ zbroj (prosječna vrijednost 3,7) te su imali veće stope događaja bez obzira na to koji lijek su dobivali na dvostruko slijepi način. U bolesnika s CrCl 30 – 49 ml/min, primarni ishod MU-a i SE-a dogodio se u 2,32 na 100 bolesnik-godina uz rivaroksaban 15 mg/dan naspram 2,77 na 100 bolesnik-godina uz varfarin (HR 0,84; 95 % CI 0,57 – 1,23) u populaciji koja je bila u skladu s protokolom ispitivanja. ITT analiza polučila je slične rezultate (HR 0,86; 95 % CI 0,63 – 1,17). Ovi rezultati konzistentni su onima u bolesnika s CrCl > 50 ml/min (1,57 na 100 bolesnik-godina za rivaroksaban i 2,00 na 100 bolesnik-godina za varfarin, HR 0,78; 95 % CI 0,63 – 0,98 u analizi bolesnika koji su bili u skladu s protokolom ispitivanja, te 1,92 na 100 bolesnik-godina i 2,16 na 100 bolesnik-godina, HR 0,89; 95 % CI 0,73 – 1,08 u ITT analizi). Stope glavnog ishoda ispitivanja sigurnosti (veća i klinički značajna manja krvarenja) bile su 17,82 naspram 18,28 na 100 bolesnik-godina; P = 0,76). Intrakranijalna krvarenja (0,71 naspram 0,88 na 100 bolesnik-godina; P = 0,54) bila su slična uz rivaroksaban i varfarin. Krvarenja sa smrtnim ishodom (0,28 naspram 0,74 na 100 bolesnik-godina; P = 0,047; HR 0,39; 95 % CI 0,15 – 0,99) bila su manje česta uz rivaroksaban u odnosu na varfarin, što je u skladu s rezultatima u bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom (HR 0,55; 95 % CI 0,32 – 0,93). U bolesnika s umjerenom bubrežnom insuficijencijom, bilo je više gastrointestinalnih krvarenja uz

rivaroksaban (4,1 naspram 2,6 %; $P = 0,02$). I dok analiza ima ograničenje zbog manje veličine uzorka, nije bilo značajnih razlika u ostalim mjestima krvarenja između rivaroksabana 15 mg jednaput na dan i varfarina. Hemoragijski MU-i bili su manje česti uz rivaroksaban nego uz varfarin u bolesnika s $\text{CrCl} > 50 \text{ ml/min}$ (HR 0,58; 95 % CI 0,36 – 0,94), a nalaz u bolesnika s umjerenom renalnom insuficijencijom bio je konzistentan (HR 0,58; 95 % CI 0,23 – 1,47).

Zaključno, bolesnici s FA-om i umjerenom renalnom insuficijencijom imali su veće stope MU-a i krvarenja nego oni s normalnom bubrežnom funkcijom, bez obzira na antikoagulacijsko liječenje. Iako bolesnici s umjerenom renalnom insuficijencijom čine znatnu kohortu unutar ispitivanja ROCKET AF (1 na 5 bolesnika), ova analiza nema statističku snagu da pokaže neinferiornost ili superiornost rivaroksabana naspram varfarina. Unatoč tome, nije bilo naznaka heterogenosti u učinku liječenja kroz različite skupine doziranja rivaroksabana. Prilagodba doze rivaroksabana u ispitivanju ROCKET AF polučila je rezultate u skladu s rezultatima ukupnog ispitivanja, u usporedbi s varfarinom (74).

Usprkos brzom implementaciji NOAK-a u kliničku praksu, bez povećanja rizika krvarenja naspram varfarina u bolesnika s umjerenom smanjenom početnom bubrežnom funkcijom, bolesnici pokazuju pad bubrežne funkcije tijekom vremena, koji je, čini se, veći u onih koji uzimaju varfarin. Nije poznato ima li razlika u ishodima u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije naspram onih sa stabilnom bubrežnom funkcijom dok uzimaju NOAK, u odnosu na varfarin. Stoga je provedena *post-hoc* analiza ispitivanja ROCKET AF kojoj je cilj bio ustanoviti razlikuju li se učinkovitost i sigurnost u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije koji uzimaju rivaroksaban, odnosno varfarin.

Nakon izuzimanja bolesnika koji nisu imali najmanje jedno naknadno mjerenje kreatinina ($n = 1624$), za analizu je preostalo 12 612 bolesnika nasumično dodijeljenih kraku s rivaroksabanom ili varfarinom. Pogoršanje bubrežne funkcije za vrijeme trajanja liječenja definirano je kao smanjenje CrCl u bilo kojoj točki vremena za trajanja ispitivanja za $> 20\%$ u odnosu na izmjereni CrCl tijekom probira. I za ovu analizu korištena je Cockcroft-Gault

formula za mjerenje CrCl, kao što je to bio slučaj u glavnom ispitivanju ROCKET AF. Međutim, budući da se definicija pogoršanja bubrežne funkcije može razlikovati ovisno o načinu izračuna CrCl, učinjena je i analiza osjetljivosti koristeći MDRD i CKD-EPI formule.

Početne karakteristike bile su općenito slične između bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom (n = 9292, 73,7 %) i onih s pogoršanjem bubrežne funkcije (n = 3320, 26,3 %).

Vrsta i doza antikoagulacijskog lijeka u bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom (varfarin 51 %; rivaroksaban 20 mg 39 %; rivaroksaban 15 mg 10 %) bile su slične onima u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije (varfarin 49 %; rivaroksaban 20 mg 41 %; rivaroksaban 15 mg 10 %).

Stope pogoršanja bubrežne funkcije nisu se razlikovale u 6253 bolesnika randomiziranih na rivaroksaban (26 %, n = 1632) i 6359 bolesnika randomiziranih na varfarin (27 %, n = 1688; P = 0,09). Međutim, uočen je mali, ali statistički značajan pad u srednjoj vrijednosti \pm standardna devijacija (SD) CrCl u bolesnika koji su primali varfarin ($-4,3 \pm 14,6$ ml/min) u usporedbi s bolesnicima koji su primali rivaroksaban ($-3,5 \pm 15,1$ ml/min; P < 0,001).

Stope MU-a, SE-a, infarkta miokarda i bilo kojeg tipa krvarenja bile su slične između tih dviju skupina bolesnika, no bolesnici s pogoršanjem bubrežne funkcije imali su veću incidenciju vaskularne smrti naspram bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom (2,21 naspram 1,41 događaja na 100 bolesnik-godina; P = 0,026).

Bolesnici s pogoršanjem bubrežne funkcije, koji su bili randomizirani u krak s rivaroksabanom, imali su znatno manje MU-a i SE-a naspram onih randomiziranih na varfarin (1,54 naspram 3,25 događaja na 100 bolesnik-godina), dok je taj učinak bio sličan u bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom randomiziranih na rivaroksaban (P = 0,050 za interakciju). Nije bilo razlike u većim i klinički značajnim manjim krvarenjima u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije randomiziranih na rivaroksaban naspram varfarina. Zaključno, u bolesnika s pogoršanjem bubrežne funkcije za vrijeme trajanja liječenja, rivaroksaban je bio povezan s manjim stopama MU-a i SE-a u usporedbi s varfarinom, bez povećanja zbirnog ishoda krvarenja, čime bi mogao biti bolji izbor od varfarina u takvih bolesnika (75).

3.3. Podatci iz kliničke prakse

3.3.1. Registri

3.3.1.1. Fushimi AF registar

Fushimi AF registar lokalno je prospektivno praćenje bolesnika s FA-om u okrugu Fushimi, Kyoto, Japan, od ožujka 2011. Od 4115 bolesnika uključenih u registar do kraja srpnja 2014., analizirano je 3080 bolesnika kategoriziranih prema CrCl nakon medijana praćenja od 1076 dana.

Kategorizirani su u tri skupine: CrCl < 30 ml/min (322, 10 %), CrCl 30 – 49 ml/min (814, 26 %) i CrCl ≥ 50 ml/min (1944, 63 %). Isključeni su bolesnici na hemodijalizi ili oni bez početnih vrijednosti CrCl. CrCl izračunat je pomoću Cockcroft-Gault formule. 1671 bolesnik (54 %) liječen je OAK-ima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran). U usporedbi s bolesnicima s CrCl ≥ 50 ml/min, bolesnici s CrCl < 30 ml/min imali su povećan rizik MU-a/SE-a (HR 1,68; 95 % CI 1,04 – 2,65; P = 0,04) i većih krvarenja (HR 2,08; 95 % CI 1,23 – 3,39; P = 0,008). Bolesnici s FA-om i CrCl < 30 ml/min imali su povećani rizik i za smrt zbog bilo kojeg uzroka, hospitalizaciju zbog zatajivanja srca, infarkt miokarda, ili zbirni ishod smrti zbog bilo kojeg uzroka i MU-a/SE-a. Međutim, nije uočen veći rizik MU-a/SE-a (HR 1,10; 95 % CI 0,76 – 1,58; P = 0,6) ili većeg krvarenja (HR 0,98; 95 % CI 0,63 – 1,48; P = 0,9) u bolesnika s CrCl 30 – 49 ml/min.

Iako je u temeljnom ispitivanju ARISTOTLE s apiksabanom i ROCKET AF s rivaroksabanom pokazano da je CrCl < 60 ml/min snažan prediktor za MU/SE ili veće krvarenje, u ovoj kohorti nije uočen dodatni rizik u bolesnika s CrCl 30 – 49 ml/min u usporedbi s onima s CrCl ≥ 50 ml/min. Razlog za ovu diskrepanciju može biti rasna razlika ili razlika u medijanu tjelesne mase koji je ovdje oko 60 kg, a u prethodnim ispitivanjima oko 80 kg. Jedno od ograničenja je i činjenica da TTR nije bio dostupan za ovu kohortu. Dodatno, ovo ispitivanje nije bilo randomizirano pa je moguće da su prisutne brojne nemjerljive varijable posredne povezanosti za odabir svakog od OAK-a. Stoga nisu ispitivane stope događaja za svaki pojedini OAK. Budući da je ovo bilo prospektivno opservacijsko ispitivanje, ono pokazuje

samo povezanost, a ne uzročnost. Oko 10 % bolesnika izgubljeno je tijekom praćenja, što je moglo rezultirati u pristranosti u odabiru.

Zaključno, u Japanaca s FA-om i CrCl < 30 ml/min uočena je povezanost sa štetnim događajima, uključujući MU/SE i veća krvarenja (76).

3.3.1.2. ORBIT AF registar

Budući da je KBB česti komorbiditet u bolesnika s FA-om, prisutnost KBB-a komplicira odabir lijekova za prevenciju MU-a i kontrolu ritma.

ORBIT-AF (*Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) prospektivni je nacionalni registar izvanbolničkih bolesnika s FA-om u centrima SAD-a, u koji je u periodu od lipnja 2010. do kolovoza 2011. uključeno 10 137 bolesnika.

Podatci na 9019 bolesnika, koji su imali evidentirane podatke za početnu bubrežnu funkciju i podatke iz praćenja, pokazali su da je 3490 (39 %) bolesnika imalo KBB na početku istraživanja, definiran kao procijenjeni CrCl < 60 ml/min. Posljednje mjerenje serumskog kreatinina izvučeno je iz bolesnikova zdravstvenog kartona u početnoj posjeti. Procijenjeni CrCl izračunat je koristeći Cockcroft-Gault jednadžbu. Od tih bolesnika s KBB-om, 2930 (84 %) imalo je treći stadij KBB-a, a 560 (16 %) imalo je četvrti ili peti stadij KBB-a. Bolesnici s KBB-om bili su stariji (medijan dobi 82 naspram 70 godina), imali su veće stope prethodnih MU-a (12 naspram 7 %), te veći medijan CHA₂DS₂-VASc zbroja (5 naspram 3) i medijan ATRIA zbroja (akronim za *Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation* i uzima u obzir dob, spol, dijabetes, kongestivno srčano zatajivanje, proteinuriju, eGFR < 45 ili ESKD) (4 naspram 2) ($P < 0,0001$ za sve). Oralna antikoagulacijska terapija slično je korištena u bolesnika sa i bez KBB-a (76,2 % naspram 76,6 %; $P = 0,63$).

Varfarin je bio primijenjen u 70,8 % bolesnika bez KBB-a, 73,9 % sa trećim stadijem te 66,6 % sa četvrtim i petim stadijem KBB-a ($P = 0,0003$), dok je dabigatran bio primijenjen u 5,9 %, 3,9 % odnosno 1,4 % ($P < 0,0001$). Nijedan bolesnik s KBB-om petog stadija nije dobivao

dabigatran. Drugi NOAK-i nisu primjenjivani jer je u to vrijeme samo dabigatran bio odobren za upotrebu u SAD-u, a ostali još ne.

Upotreba antiaritmika smanjila se s pogoršanjem bubrežne funkcije (bez KBB-a 31,6 %, treći stadij 25,5 %, četvrti i peti stadij 24,5 %) uz uočene značajne razlike kroz stadije bubrežne funkcije u upotrebi individualnih antiaritmika na početku ispitivanja. Nisu uočene interakcije između antiaritmika i statusa KBB-a na ishode, uključujući smrtnost zbog bilo kojeg uzroka ($P = 0,97$), kardiovaskularnu smrt ($P = 0,89$), prvi MU, SE koji nije povezan sa središnjim živčanim sustavom ili TIA ($P = 0,42$), prvu kardiovaskularnu hospitalizaciju ($P = 0,08$) ili veće krvarenje ($P = 0,97$).

Uočene stope većih krvarenja prema ISTH kriterijima povećale su se u bolesnika s jačim intenzitetom antitrombotske terapije (najveće u bolesnika koji su primali OAK i antiagregacijski lijek) i u onih s lošijom bubrežnom funkcijom. U bolesnika koji su primali OAK, uočene stope većeg krvarenja bile su u rasponu od 2,7 % u bolesnika bez KBB-a do 7,1 % u onih s četvrtim ili petim stadijem KBB-a. MU ili TIA općenito su bili češći u bolesnika koji su primali OAK i imali četvrti ili peti stadij KBB-a u usporedbi s onima bez KBB-a.

Dodatno, nakon statističke prilagodbe nisu uočene znatne interakcije za OAK i KBB u smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka ($P = 0,5442$) ili kardiovaskularnoj smrti ($P = 0,1233$), iako je uočen trend za povećanje većeg krvarenja ($P = 0,0608$) te MU-a, SE-a ili TIA u bolesnika s $CrCl < 30$ ml/min liječenih OAK-om ($P = 0,0671$).

Usprkos znatno većem početnom riziku za MU i SE, bolesnici sa četvrtim i petim stadijem KBB-a primaju OAK-e rjeđe od onih bez KBB-a. Manje stope antikoagulacije odražavaju nesigurnost vezano za koristi i rizike OAK-a u tih bolesnika budući da su takvi bili isključeni iz randomiziranih kliničkih ispitivanja usporedbe NOAK-a i varfarina u prevenciji MU-a. Dodatno, upotreba varfarina u ovih bolesnika nije uvijek bila povezana s manjim rizikom MU-a. Podatci iz prijašnjih opservacijskih analiza pokazali su varijabilne rezultate vezano za upotrebu varfarina na rizik krvarenja i embolijskog MU-a u bolesnika s FA-om na dijalizi. U ovoj analizi trend za više krvarenja, kao i MU zbog bilo kojeg uzroka, SE ili TIA uočen je u bolesnika sa četvrtim ili petim stadijem KBB-a koji su primali OAK u usporedbi s bolesnicima

bez KBB-a koji su primali OAK. Ovi podatci naglašavaju rizik krvarenja i MU-a u bolesnika s KBB-om i potrebu za kontinuiranim praćenjem ove visokorizične skupine bolesnika u randomiziranim ispitivanjima kako bi se optimizirale strategije prevencije MU-a. Obzirom na rizik krvarenja u ovih bolesnika, moguće je da oni mogu imati najviše koristi od nefarmakoloških pristupa za prevenciju MU-a kao što je okluzija aurikule lijeve pretkljetke.

Nekoliko je ograničenja ovog ispitivanja. Upotreba antiaritmika i antitrombotika bila je na diskreciju liječnika i nije bila randomizirana. Iako su korištene statističke metode za ujednačavanje karakteristika bolesnika, rezidualne nemjerljive varijable posredne povezanosti (engl. *confounding*) mogu utjecati na uočene povezanosti. Relativno mali broj bolesnika u ovoj analizi imao je četvrti ili peti stadij KBB-a pri uključivanju, čime je ograničena snaga za uočavanje znatnih razlika u ishodima. Također, relativno mali broj bolesnika u ovoj kohorti primao je dabigatran i nijedan bolesnik nije primao neki od drugih NOAK-a, što ograničava mogućnost da se ocijene ishodi povezani s tim lijekovima. Koristeći samo CrCl pri uključivanju, moguće je da bolesnici s promjenom ili pogoršanjem bubrežne funkcije tijekom praćenja nisu ispravno kategorizirani u vrijeme kada se određeni klinički događaj pojavio.

Zaključno, oko 2 na 5 bolesnika s FA-om ima KBB. Bolesnici s FA-om i KBB-om imaju veće opterećenje komorbiditetima i posljedično veći rizik krvarenja i tromboembolijskih događaja. Bolesnici s KBB-om imaju manju vjerojatnost primiti lijekove za strategiju kontrole ritma, a bolesnici sa četvrtim ili petim stadijem KBB-a manju vjerojatnost da primaju antikoagulacijsku terapiju. Antiaritmici nisu bili povezani s lošijim ishodima u bolesnika s KBB-om. Općenito, bolesnici s KBB-om imali su veće uočene stope krvarenja i tromboembolijskih događaja u usporedbi s onima bez KBB-a. Optimalna prevencija MU-a u bolesnika s FA-om i uznapredovalim KBB-om (CrCl < 30 ml/min) ostaje nedefinirana i zahtjeva dodatna istraživanja u randomiziranim ispitivanjima (77).

3.3.1.3. GARFIELD AF registar

GARFIELD-AF (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD–Atrial Fibrillation*) neovisna je akademska istraživačka inicijativa vođena međunarodnim odborom pod pokroviteljstvom *Thrombosis Research Institute* (TRI), iz Londona. To je međunarodno, opservacijsko multicentrično istraživanje bolesnika s novodijagnosticiranim FA-om. Planirano je da prati 57 000 bolesnika iz najmanje 1 000 centara 35 zemalja Amerike, Istočne i Zapadne Europe, Azije, Afrike i Australije. Registar je započeo u prosincu 2009. Četiri ključne karakteristike dizajna protokola GARFIELD AF osiguravaju iscrpan i reprezentativan opis FA-a:

- pet uzastopnih kohorti prospektivno praćenih, novodijagnosticiranih bolesnika, što olakšava usporedbe određenih vremenskih perioda i opis razvoja liječenja i ishoda,
- nasumičan odabir ispitivačkih mjesta unutar pažljivo pridruženih nacionalnih mreža skrbi FA-a, što osigurava da uključena populacija bude reprezentativna,
- uključivanje konsektivnih pogodnih bolesnika bez obzira na liječenje kako bi se eliminirala potencijalna pristranost u odabiru,
- praćenje kroz minimum dvije, te do osam godina nakon dijagnoze kako bi se stvorila sveobuhvatna baza podataka odluka o liječenju i ishoda u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U ovoj publikaciji cilj je bio ispitati ishode na 17 168 bolesnika s novodijagnosticiranim FA-om, ≥ 1 dodatnim čimbenikom rizika za MU prema definiciji ispitivača, te umjerenim do teškim KBB-om (stadij ≥ 3), naspram bolesnika bez KBB-a / s blagim KBB-om (stadij < 3) u razdoblju 2010. – 2013.

17 165 bolesnika imalo je podatke o bubrežnoj funkciji i jednogodišnje ishode. Bolesnici sa stadijem ≥ 3 ($n = 1757$) bili su stariji od onih stadija < 3 ($n = 15 408$) i češće su to bile žene. Imali su više komorbiditeta i veći CHA_2DS_2-VASc i $HAS-BLED$ zbroj. Unatoč češćoj upotrebi antikoagulanasa (VKA, izravni inhibitor čimbenika Xa, izravni inhibitor trombina) \pm antiagregacijskog lijeka u bolesnika sa stadijem ≥ 3 (66,4 % naspram 60,1 %), rizik za MU/SE (HR 1,68; 95 % CI 1,15 – 2,46), smrtnost zbog bilo kojeg uzroka (HR 1,94; 95 %

CI 1,59 – 2,37) i kardiovaskularnu smrt (HR 1,78; 95 % CI 1,34 – 2,35) bio je veći nego u bolesnika sa stadijem < 3. HR za veće krvarenje bio je 2,19 (95 % CI 1,39 – 3,45).

Zaključno, umjereni do teški KBB povezan je s većim stopama MU-a/SE-a, većeg krvarenja i smrti, uključujući kardiovaskularnu smrt, u bolesnika s FA-om. Drugi detalji iz ovog registra, koji bi bili od interesa za ovaj specijalistički rad, u ovome trenutku nisu dostupni (78).

3.3.1.4. Registar postmarketinškog praćenja rivaroksabana u Japanu

Ovaj registar postmarketinškog praćenja evaluirao je sigurnost i učinkovitost rivaroksabana u Japanaca s FA-om.

Između travnja 2012. i prosinca 2013. ukupno je uključeno 10 038 bolesnika s FA-om. 48,9 % bolesnika imalo je ≥ 75 godina. Medijan CHADS₂ zbroja iznosio je 2. Ukupno je 54,7 % bolesnika bilo prebačeno s drugog antikoagulansa ili antiagregacijskog lijeka, dok 45,3 % prethodno nije primalo takvo liječenje. Inicijalna analiza provedena je na 1039 bolesnika koji su završili šestomjesečno liječenje do kraja lipnja 2013. Manja doza rivaroksabana (u Japanu 10 mg jedanput na dan, umjesto 15 mg jedanput na dan, sukladno ispitivanju J-ROCKET) odabrana je za otprilike četvrtinu bolesnika zbog rizika krvarenja i starije dobi, mimo kriterija oštećene bubrežne funkcije, iako je trebala biti odabrana veća doza (u Japanu 15 mg jedanput na dan, umjesto 20 mg jedanput na dan, sukladno ispitivanju J-ROCKET).

Veća i klinički značajna manja krvarenja uočena su u 36 od 1035 bolesnika. 5 od 16 bolesnika koji su istodobno koristili 2 ili više antiagregacijskih lijekova, imalo je krvarenje. Krvarenje je uočeno u 8 od 158 bolesnika koji su imali ≥ 75 godina i težili ≤ 50 kg. Zbirni ishod MU-a/SE-a ili infarkta miokarda uočen je u 6 od 1034 bolesnika.

Ovaj registar nastavit će donositi uvid u sigurnost i učinkovitost rivaroksabana u kliničkoj praksi (79).

3.3.1.5. Analiza podataka reduciranih doza NOAK-a iz danskih registara

U ovom opservacijskom nacionalnom kohortnom ispitivanju na temelju umreženih individualnih podataka iz tri nacionalna registra u Danskoj ispitivani su učinkovitost (MU/SE) i sigurnost (bilo koje krvarenje, ovdje definirano kao hemoragijski MU, veće krvarenje i gastrointestinalno krvarenje) manjih doza apiksabana (2,5 mg), dabigatrana (110 mg) i rivaroksabana (15 mg) u usporedbi s varfarinom u neselektiranih bolesnika s FA-om koji prethodno nisu uzimali antikoagulacijske lijekove, a OAK im je prvi put propisan u vremenskom periodu od kolovoza 2011. do veljače 2016. U ovu analizu nisu bili uključeni bolesnici kojima je propisana standardna doza NOAK-a u prevenciji MU-a.

55 644 bolesnika s FA-om ispunjavali su uključne kriterije. Kohorta je raspodijeljena prema liječenju: apiksaban n = 4400; dabigatran n = 8875; rivaroksaban n = 3476; varfarin n = 38 893.

Ukupno, prosječna dob bila je 73,9 (SD 12,7), u rasponu od prosječno 71 za varfarin do prosječno 83,9 za apiksaban. Prije nego je izvršena statistička metoda uravnoteženja karakteristika bolesnika, procijenjeni rizik za MU, izražen kao prosječan CHA_2DS_2-VASc zbroj, bio je najveći u bolesnika liječenih apiksabanom (4,3), nešto manji za dabigatran (3,8) i rivaroksaban (3,6), a najmanji za bolesnike liječene varfarinom (3,0). Sličan uzorak, uz manje izražene razlike, uočen je preko prosječnog HAS-BLED zbroja za rizik krvarenja od 2,4.

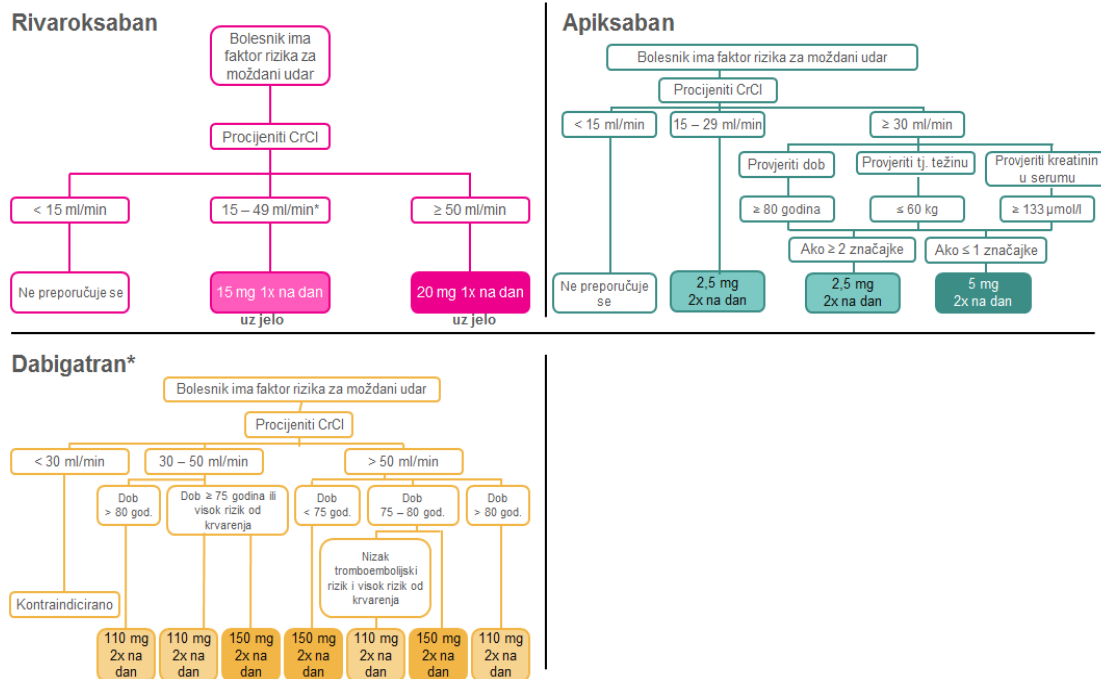
Tijekom jednogodišnjeg praćenja apiksaban je bio povezan s većim stopama ishemijskog MU-a/SE-a (4,8 %), dok su dabigatran, rivaroksaban i varfarin imali stope događaja 3,3 %, 3,5 % i 3,7 %. HR su bili 1,19 (95 % CI 0,95 – 1,49) za apiksaban, 0,89 (0,77 – 1,03) za dabigatran i 0,89 (0,69 – 1,16) za rivaroksaban. Što se tiče ispitivanja sigurnosti naspram varfarina, HR su bili 0,96 (0,73 – 1,27) za apiksaban, 0,80 (0,70 – 0,92) za dabigatran i 1,06 (0,87 – 1,29) za rivaroksaban tijekom jednogodišnjeg praćenja, a slično je uočeno i nakon praćenja od 2,5 godine. Zaključno, u ovom ispitivanju reduciranih doza NOAK-a uravnoteženih prema vjerojatnosti sklonosti, apiksaban je pokazao trend prema većim stopama MU-a/SE-a u usporedbi s varfarinom, dok su rivaroksaban i dabigatran pokazali trendove prema manjim stopama tromboembolija. Ovi rezultati nisu bili statistički značajni.

Stope krvarenja bile su statistički niže za dabigatran, no ne statistički različite za apiksaban i rivaroksaban u usporedbi s varfarinom.

Kriteriji za smanjenje doze pojedinog NOAK-a su različiti (slika 4). Podatci su dodatno analizirani za starije bolesnike i/ili one s bubrežnim oštećenjem budući da ti kriteriji u kliničkoj praksi imaju potencijal za smanjenje doze.

Ova fragilnija kohorta pokazala je lošije ishode nego što je uočeno u glavnoj analizi. Što se tiče MU-a/SE-a, apiksaban je bio povezan s većim jednogodišnjim stopama u usporedbi s varfarinom (HR 1,24; 95 % CI 1,00 – 1,55), što je suprotno od uočenog u subanalizi ispitivanja ARISTOTLE s nižom dozom apiksabana. Ostaje za istražiti može li ova diskrepancija biti povezana s neprikladnim uzorkom propisivanja apiksabana 2,5 mg u kliničkoj praksi. Ranije je pokazano da je u zdravijih, mlađih ljudi s normalnom bubrežnom funkcijom apiksaban 2,5 mg bio povezan s 50 % nižim koncentracijama u plazmi nego 5 mg. Temeljem ovih opservacijskih podataka može se postaviti pitanje je li 50 % smanjenje doze prikladno ili pretjerano u bolesnika koji imaju ≥ 80 godina i/ili oštećenu bubrežnu funkciju. Ova hipoteza zahtijevala bi daljnja istraživanja. U ovoj subanalizi rivaroksaban je bio povezan sa znatno manjim stopama MU-a/SE-a (0,63, 0,47 – 0,85). U ispitivanju ROCKET AF rivaroksaban 15 mg je pokazao trend prema manjim stopama MU-a/SE-a. Za dabigatran 110 mg ishodi učinkovitosti bili su slični onima pokazanima u subanalizi RE-LY u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Što se tiče krvarenja, i apiksaban (0,78; 0,61 – 0,99) i dabigatran (0,81, 0,69 – 0,94) imali su manje stope u usporedbi s varfarinom. Rivaroksaban je imao slične stope krvarenja u usporedbi s varfarinom (1,00; 0,81 – 1,24). Rezultati specifično u bolesnika s bubrežnom bolesti pokazali su slične ishode. Bitno je napomenuti da je 9,5 % bolesnika na apiksabanu, 9,1 % na rivaroksabanu, 3,9 % na dabigatranu i 8,3 % na varfarinu imalo KBB, koji je ovoj specifičnoj analizi bio definiran kao: policistična bubrežna bolest, kronični glomerulonefritis, kronična tubulointersticijska nefropatija, dijabetička nefropatija, kronična bubrežna bolest koja nije krajnjeg stadija, hipertenzivna nefropatija i nefropatija nepoznate etiologije, budući da u vrijeme početka liječenja nije bilo izravnog

pristupa individualnim vrijednostima eGFR-a ili CrCl (zbog retrospektivne prirode ove analize). Što se tiče ishoda smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka, apiksaban i rivaroksaban bili su povezani sa znatno većim rizikom (HR 1,23; 95 % CI 1,10 – 1,36, i 1,48; 1,32 – 1,67). Za dabigatran nije bilo značajne razlike (0,93; 0,84 – 1,02). Moguće objašnjenje ovdje je da je unatoč statističkim metodama usklađivanja karakteristika bolesnika ostalo rezidualnih nemjerljivih varijabli posredne povezanosti, a ne može se isključiti ni selektivno propisivanje. Glavna ograničenja ove analize bila bi: rezidualne nemjerljive varijable posredne povezanosti, selektivno propisivanje NOAK-a, moguća pogrešna klasifikacija ili šifriranje dijagnoza i ishoda (80).



Slika 4. Doziranje NOAK-a u prevenciji MU-a/SE-a u bolesnika s NVFA-om u, skladu s EMA-om (prilagođeno prema literaturnim navodima 59 – 61)

*Bolesnicima koji istodobno primaju dabigatran i verapamil treba smanjiti dozu dabigatrana na 110 mg dvaput na dan

NOAK-oralni antikoagulansi koji nije antagonist vitamina K; MU-moždani udar; SE-sistemska embolija; NVFA-nevalvularna fibrilacija atrijska; CrCl-klirens kreatinina; god.-godina; EMA-Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)

3.3.2. Studija presjeka provedena u općoj praksi u Londonu

Cilj ove studije presjeka bio je usporediti hoće li se korištenjem eGFR-a putem široko dostupne i korištene MDRD jednadžbe promijeniti propisivanje ili doziranje NOAK-a.

Od 4712 bolesnika s poznatim FA-om unutar populacije od 930 079 registriranih u općoj praksi istočnog Londona, u 4120 bolesnika (87,4 %) bili su dostupni podatci koji su omogućavali izračun bubrežne funkcije koristeći Cockcroft-Gault i MDRD metode.

Od 4120 bolesnika, 2706 činilo je mlađe od 80 godina, a 1414 imalo je ≥ 80 godina (dobna granica od 80 godina uzeta je jer utječe na doziranje dabigatrana). Među tima ≥ 80 godina, 14,9 % nije bilo pogodno za dabigatran prema Cockcroft-Gault jednadžbi, no bilo bi pogodno ako bi se koristila MDRD metoda. Za one mlađe od 80 godina, 0,8 % bilo bi neispravno procijenjeno kao pogodno za dabigatran, a 5,3 % primilo bi preveliku dozu. Što se tiče rivaroksabana, 0,3 % bilo bi neispravno procijenjeno kao pogodni za lijek, a 13,5 % primilo bi preveliku dozu.

Ako bi se eGFR izveden iz MDRD jednadžbe koristio umjesto Cockcroft-Gault jednadžbe u propisivanju NOAK-a, mnogi bi stariji bolesnici s FA-om neispravno postali pogodni za te lijekove ili bi primili preveliku dozu. Sigurnost nije ustanovljena koristeći MDRD jednadžbu. Ovo ispitivanje opisuje potencijalne, a ne uočene rizike većih krvarenja koji bi bili rezultat nenamjernog pretjeranog propisivanja NOAK-a starijim bolesnicima s FA-om, a u kojih se ne sumnja na oštećenje bubrežne funkcije. Obzirom na široku upotrebu ovih lijekova, osobito u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, potrebna je sustavna edukacija pridržavanja korištenja Cockcroft-Gault formule, a ne eGFR-a izvedenog iz MDRD jednadžbe, za određivanje prikladnosti za NOAK-e, i njihova doziranja u starijih bolesnika s FA-om (81).

3.3.3. Podatci iz administrativnih baza i zdravstvenih kartona

3.3.3.1. ARISTOPHANES

ARISTOPHANES (*Anticoagulants for Reduction in Stroke: Observational Pooled Analysis on Health Outcomes and Experience of Patients*) retrospektivno je opservacijsko ispitivanje bolesnika s NVFA-om koji su započeli terapiju apiksabanom, dabigatranom, rivaroksabanom

ili varfarinom u razdoblju od 1. 1. 2013. do 30. 9. 2015. koristeći podatke centara *Medicare and Medicaid Services Medicare* te četiri američke komercijalne baze podataka realiziranih potraživanja (*Truven MarketScan, PharMetrics, Optum i Humana*), koji pokrivaju > 180 milijuna korisnika godišnje ($\approx 56\%$ populacije SAD-a).

Korištena je statistička metoda uparivanja prema vjerojatnosti sklonosti (PMS, engl. *propensity score matching*) 1:1 NOAK-varfarin i NOAK-NOAK. Ukupno je 285 292 bolesnika uključeno u 6 uparenih kohorti: 57 929 apiksaban-varfarin, 26 838 dabigatran-varfarin, 83 007 rivaroksaban-varfarin, 27 096 apiksaban-dabigatran, 62 619 apiksaban-rivaroksaban i 27 538 dabigatran-rivaroksaban. Svaka kohorta uparena je posebno pa nije moguće raditi usporedbe među različitim kohortama.

U zaključku glavne analize stoji da su NOAK-i imali manje stope MU-a/SE-a i varijabilne, no u usporedbi s varfarinom slične stope većeg krvarenja.

U ovom ispitivanju provedene su i sveobuhvatne analize važnih podskupina bolesnika s NVFA-om, a rezultati su općenito konzistentni glavnim rezultatima, uz nekoliko uočenih značajnih interakcija. Rezultati analize podskupine bolesnika s bubrežnom bolešću, uparenih prema metodi PMS-a, prikazani su u tablici 8.

Kao i ostale retrospektivne analize, i ova ima određena ograničenja koja su objašnjena u nastavku. Može se zaključiti samo statistička povezanost, a ne i uzročna povezanost. Iako su kohorte uparene metodom PMS-a, postoje potencijalne rezidualne nemjerljive varijable posredne povezanosti. U kliničkoj praksi bolesnici koji primaju različite NOAK-e mogu biti različiti do mjere gdje se te razlike ne mogu uočiti pa rezultati ispitivanja mogu biti pristrani. Ostali nemjerljivi čimbenici uključuju razlike u razini pojedinih liječnika i njihove prakse te razlike u razini plana zdravstvenog osiguranja što može „zamutiti“ procijenjenu povezanost između izloženosti (pojedini NOAK) i ishoda (MU/SE i veće krvarenje).

Ovo ograničenje osobito je važno za interpretaciju rezultata usporedbe NOAK-NOAK, što može poslužiti samo za generiranje hipoteze u odsutnosti kliničkih ispitivanja s izravnim usporedbama. Može se uočiti da analiza započinje s populacijom od 72 320 bolesnika na rivaroksabanu, što je smanjeno na 62 619 bolesnika koji mogu biti upareni s bolesnicima na

apiksabanu, dok s druge strane analiza započinje sa 62 835 bolesnika na apiksabanu, što je smanjeno samo minimalno na 62 619 bolesnika. Tako je koristeći metodu PMS-a oko 10 000 bolesnika na rivaroksabanu izgubljeno, naspram samo oko 200 na apiksabanu. Dodatno, nakon uparivanja bolesnika metodom PMS-a uočava se i nekonzistentnost u udjelu bolesnika koji primaju manju dozu NOAK-a. Prije uparivanja bolesnika za analize NOAK-NOAK, udio bolesnika na manjoj dozi apiksabana (2,5 mg dvaput na dan) bio je 21 %, dabigatrana (u SAD-u to je 75 mg dvaput na dan umjesto 110 mg dvaput na dan u ovoj indikaciji) 15 % i rivaroksabana 24 % (19 % na 15 mg jedanput na dan te 5 % na 10 mg jedanput na dan; opaska-u Europi i SAD-u 10 mg nije odobrena doza za ovu indikaciju, ali jest u Japanu). Nakon uparivanja, udio bolesnika koji primaju manju dozu apiksabana ostaje otprilike isti (~ 21 %), dok se udio bolesnika na manjoj dozi rivaroksabana povećava (~ 27 %).

Zbog prirode ispitivanja baza podataka osiguravajućih kuća za realizaciju potraživanja, ishodi su temeljeni na devetom izdanju međunarodne klasifikacije bolesti (ICD, engl. *international classification of diseases*) bez daljnje potvrde korištenjem preciznih kliničkih kriterija ili daljnje validacije. Bez sveobuhvatnih podataka o tjelesnoj masi ili serumskom kreatininu / CrCl, nije bila moguća evaluacija kriterija za smanjenje doze NOAK-a. Dodatno, laboratorijske vrijednosti, kao što je INR, nisu dostupne u ovakvim bazama, kojima je primarni cilj naplata zdravstvenih troškova, pa nije bilo moguće odrediti TTR i razinu kontrole terapije varfarinom. No, uključujući bolesnike s potencijalno slabijom kontrolom kvalitete antikoagulacije varfarinom, ovi nalazi bi mogli bolje odražavati stvarne situacije iz kliničke prakse.

I posljednje, no ne manje važno, u ovom ispitivanju korišteni su podatci samo o izadnim lijekovima na temelju recepata jer nije bilo moguće odrediti jesu li bolesnici stvarno uzimali lijekove u skladu s deklariranom uputom o lijeku (82).

Tablica 8. Analiza podskupine bolesnika s bubrežnom bolešću uparenih prema metodi PMS-a (prilagođeno prema literaturnom navodu 82; nastavak na idućim stranicama)

MU/SE	apiksaban-varfarin		dabigatran-varfarin		rivaroksaban-varfarin	
	N događaja (incidencija na 100 bolesnik- godina)	HR (95 % CI)	N događaja (incidencija na 100 bolesnik- godina)	HR (95 % CI)	N događaja (incidencija na 100 bolesnik- godina)	HR (95 % CI)
Bubrežna bolest						
ne	277 (1,09) vs 538 (1,74)	0,59 (0,51 – 0,68)	198 (1,33) vs 238 (1,54)	0,87* (0,72 – 1,05)	593 (1,28) vs 801 (1,72)	0,75 (0,67 – 0,83)
da	161 (2,37) vs 282 (3,33)	0,66 (0,55 – 0,81)	61 (2,27) vs 100 (3,39)	0,62* (0,45 – 0,86)	256 (2,46) vs 344 (3,17)	0,77 (0,66 – 0,91)
Veće krvarenje						
Bubrežna bolest						
ne	676 (2,68) vs 1290 (4,19)	0,60 (0,55 – 0,66)	409 (2,76) vs 582 (3,79)	0,73 (0,65 – 0,83)	2129 (4,64) vs 1919 (4,15)	1,12* (1,06 – 1,19)
da	469 (6,94) vs 992 (11,98)	0,55 (0,49 – 0,61)	215 (8,06) vs 305 (11,15)	0,71 (0,60 – 0,85)	1106 (10,81) vs 1144 (10,75)	1,01* (0,91 – 1,09)
MU/SE	apiksaban-dabigatran		apiksaban-rivaroksaban		dabigatran-rivaroksaban	
	N događaja (incidencija na 100 bolesnik- godina)	HR (95 % CI)	N događaja (incidencija na 100 bolesnik- godina)	HR (95 % CI)	N događaja (incidencija na 100 bolesnik- godina)	HR (95 % CI)
Bubrežna bolest						
ne	122 (0,96) vs 197 (1,32)	0,67 (0,54 – 0,85)	292 (1,05) vs 429 (1,27)	0,77 (0,67 – 0,90)	198 (1,31) vs 164 (1,05)	1,24 (1,01 – 1,53)
da	41 (1,84) vs 61 (2,27)	0,74 (0,50 – 1,10)	152 (2,26) vs 193 (2,44)	0,87 (0,70 – 1,07)	61 (2,26) vs 67 (2,48)	0,92 (0,65 – 1,30)
Veće krvarenje						
Bubrežna bolest						
ne	289 (2,28) vs 408 (2,73)	0,79 (0,68 – 0,92)	718 (2,60) vs 1540 (4,60)	0,53 (0,48 – 0,58)	411 (2,72) vs 638 (4,10)	0,66 (0,58 – 0,75)

da	137 (6,18) vs 215 (8,08)	0,72 (0,58 – 0,90)	449 (6,74) vs 846 (10,88)	0,58 (0,52 – 0,65)	216 (8,09) vs 284 (10,67)	0,76 (0,84 – 0,91)
----	-----------------------------	-----------------------	------------------------------	-----------------------	------------------------------	-----------------------

*pronađene značajne interakcije (je li učinak liječenja bio statistički različit kroz podskupine)

MU-moždani udar; SE-sistemska embolija; N-broj; HR-omjer rizika (engl. *hazard ratio*); CI-interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

3.3.3.2. Rezultati iz američke baze podataka o bubrežnim ishodima u antikoaguliranih bolesnika s FA-om

U nekih bolesnika liječenih varfarinom javi se ubrzano pogoršanje KBB-a i akutna ozljeda bubrega povezane s pretjeranom antikoagulacijom, takozvana varfarinska nefropatija. Varfarin inhibira o vitaminu K ovisan matrični GLA protein i tako može potaknuti renovaskularnu kalcifikaciju i progresivnu nefropatiju. Nasuprot tome, NOAK-i bi potencijalno mogli imati protektivan učinak jer inhibiraju čimbenik Xa, odnosno trombin, za koje je pokazano da su povezani s vaskularnom upalom. Rastući broj dokaza ukazuje na to da bi NOAK-i mogli biti povezani s boljim bubrežnim ishodima od varfarina pa je ovo ispitivanje provedeno da usporedi apiksaban, dabigatran, rivaroksaban i varfarin vezano za njihove učinke na četiri bubrežna ishoda ($\geq 30\%$ pad u eGFR-u te akutna ozljeda bubrega, koji se javljaju u ranijim stadijima bubrežne bolesti, i zatajivanje bubrega te udvostručenje razina serumskog kreatinina, koji se javljaju kasnije u KBB-u), koristeći veliku američku administrativnu bazu podataka (*Optum-Labs Data Warehouse*, koja sadrži privatno osigurane i *Medicare Advantage* članove svih dobi i rasa u SAD-u), koja je povezana s laboratorijskim rezultatima, na 9 769 bolesnika s NVFA-om, koji su započeli uzimati OAK u razdoblju između početka listopada 2010. i kraja travnja 2016. Bolesnici su morali imati najmanje godinu dana neprekinutog medicinskog i ljekarničkog plana osiguranja prije započinjanja liječenja OAK-om (takozvani početni period) te mjerenja serumskog kreatinina u početnom periodu i tijekom praćenja, na temelju čega je bio izračunat eGFR koristeći CKD-EPI jednadžbu. Uključeni su samo novi korisnici OAK-a, odnosno nisu mogli biti uključeni oni

koji su prethodno imali iskustva s varfarinom. Prosječna dob bila je $72,6 \pm 10,1$ godina. Prosječan eGFR u početnom periodu iznosio je $67,3 \pm 19,9$ ml/min/1,73 m².

≥ 30 % pad u eGFR-u i udvostručenje razina serumskog kreatinina definirani su kao promjene u bilo kojoj točki vremena tijekom praćenja u odnosu na početni period. Akutna ozljeda bubrega definirana je kao hospitalizacija ili posjet hitnoj službi s dijagnostičkom šifrom za akutnu ozljedu bubrega. Zatajivanje bubrega definirano je kao eGFR < 15 ml/min/1,73 m², transplantirani bubreg ili dugotrajna dijaliza.

Kumulativni rizik na kraju dvije godine bio je 24,4 % za ≥ 30 % pad u eGFR-u, 4,0 % za udvostručenje razina serumskog kreatinina, 14,8 % za akutnu ozljedu bubrega i 1,7 % za zatajivanje bubrega. Kada su sva tri NOAK-a promatrana zbirno, bili su povezani sa smanjenim ishodom ≥ 30 % pada u eGFR-u (HR 0,77; 95 % CI 0,66 – 0,89; P $< 0,001$), udvostručenja razina serumskog kreatinina (HR 0,62; 95 % CI 0,40 – 0,95; P = 0,03), i akutne ozljede bubrega (HR 0,68; 95 % CI 0,58 – 0,81; P $< 0,001$) u usporedbi s varfarinom. Kada je svaki od NOAK-a uspoređen s varfarinom, pokazalo se da je dabigatran bio povezan sa znatno manjim rizikom za dva bubrežna ishoda (≥ 30 % pad u eGFR-u i akutna ozljeda bubrega), a rivaroksaban je bio povezan sa znatno manjim rizikom za tri bubrežna ishoda (≥ 30 % pad u eGFR-u, udvostručenje razina serumskog kreatinina, akutna ozljeda bubrega), što je konzistentno nalazima iz subanaliza ispitivanja RE-LY i ROCKET AF. Apiksaban nije pokazao statistički značajnu povezanost ni za jedan od bubrežnih ishoda, što je ponovo konzistentno nalazima iz subanalize ispitivanja ARISTOTLE, kako je opisano ranije u poglavlju 3.2.1. Rizik zatajivanja bubrega bio je numerički manji u bolesnika liječenih NOAK-om u usporedbi s varfarinom, no to nije bilo statistički značajno, odnosno razlika se nije mogla uočiti zbog malog broja događaja. Učinci su održani bez obzira na razinu kontrole varfarina, što pokazuje da se diferencijalni bubrežni ishodi ne mogu pripisati isključivo lošoj kontroli INR-a uz varfarin te da u igri mogu biti i učinci izvan ciljnog mjesta djelovanja ovih lijekova.

Zaključno, pad bubrežne funkcije čest je među bolesnicima s FA-om, liječenim OAK-ima. Ovi nalazi naglašavaju potrebu za periodičkim praćenjem bubrežne funkcije i sveobuhvatnim

nastojanjima da se spriječni i liječi progresivan KBB. NOAK-i, osobito dabigatran i rivaroksaban, mogli bi biti povezani s manjim rizikom neželjenih bubrežnih ishoda u odnosu na varfarin. Buduća istraživanja potrebna su da se ispita je li utjecaj na pad bubrežne funkcije specifičan za učinak određenog lijeka (83).

3.3.3.3. Hrvatski podatci o utjecaju oralnih antikoagulansa na parametre bubrežne funkcije u bolesnika s KBB-om

U ovo ispitivanje uključeno je u skupinu A 40 bolesnika s NVFA-om i KBB-om ($eGFR > 30$ ml/min/1,73 m²) na NOAK-ima (dabigatran: 9 bolesnika 150 mg dvaput na dan, 9 bolesnika 110 mg dvaput na dan; rivaroksaban: 9 bolesnika 20 mg jedanput na dan, 9 bolesnika 15 mg jedanput na dan; apiksaban: 4 bolesnika 2,5 mg dvaput na dan). U skupinu B uključeno je 200 bolesnika s NVFA-om na varfarinu. Evaluirane su promjene u eGFR-u kroz 12 mjeseci (siječanj 2015. – siječanj 2016.). eGFR je izračunat prema CKD-EPI formuli. Varfarin je uzrokovao značajan pad eGFR-a, sa 56 ± 21 ml/min/1,73 m² na 51 ± 19 ml/min/1,73 m² ($P < 0,001$), a 31 % bolesnika imalo je neželjene događaje (krvarenja ili pogoršanje bubrežne funkcije). U bolesnika na NOAK-ima eGFR nije se značajno promijenio (sa 58 ± 23 ml/min/1,73 m² na 58 ± 19 ml/min/1,73 m² ($P = 0,01$), uz znatno manje neželjenih događaja (12 % bolesnika). Ovi rezultati sugeriraju da NOAK-i imaju bolji sigurnosni profil i manji pad u eGFR-u u usporedbi s VKA-om. Bolesnici s lošijom kontrolom INR-a u skupini s varfarinom ($TTR < 65$ %) imali su brži pad eGFR-a (84).

3.3.3.4. Rezultati iz američke baze podataka o doziranju NOAK-a u bolesnika s FA-om u skladu s bubrežnom funkcijom i ishodima

Smanjenje doze NOAK-a u bolesnika s FA-om povezano je s bubrežnom funkcijom, kako je ranije prikazano na slici 4. Propust u smanjenju doze NOAK-a u bolesnika s teškom bubrežnom bolesti može povećati rizik krvarenja, dok smanjenje doze bez čvrste indikacije može smanjiti učinkovitost u prevenciji MU-a. Stoga je cilj ovog ispitivanja bio istražiti

obrazac doziranja NOAK-a i povezane ishode, tj. ishemijski MU/SE i veće krvarenje u bolesnika liječenih u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Retrospektivno je analizirana velika administrativna baza podataka, *OptumLabs Data Warehouse*, koja sadrži > 100 milijuna privatno osiguranih i *Medicare Advantage* članova tijekom posljednjih 20 godina diljem SAD-a. Otprilike trećina tih bolesnika imala je, uz podatke za realizaciju potraživanja osiguravajuće kuće, i povezane laboratorijske rezultate serumskog kreatinina. Izvučeno je posljednje mjerenje serumskog kreatinina unutar zadnje godine prije početka liječenja NOAK-om. eGFR je izračunat koristeći CKD-EPI jednadžbu.

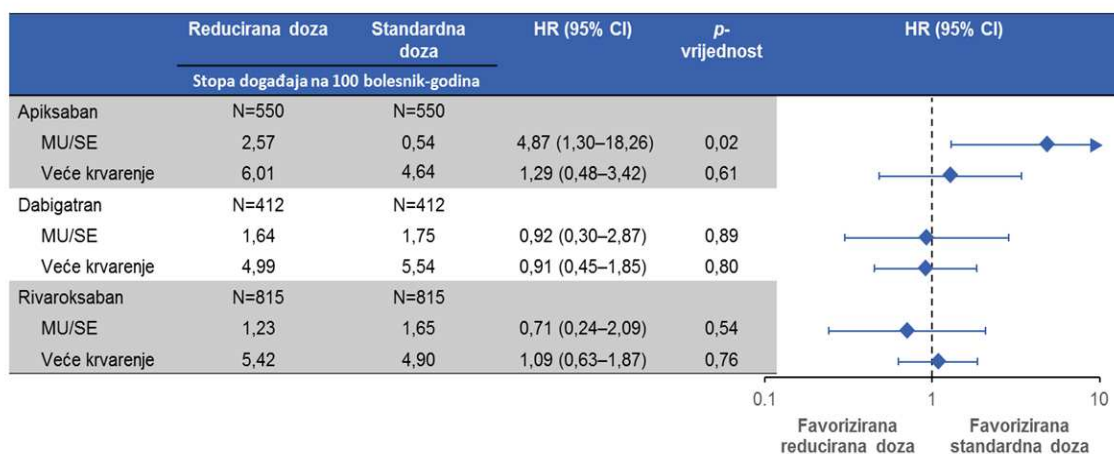
Identificirano je 14 865 bolesnika s FA-om koji su započeli liječenje apiksabanom, dabigatranom ili rivaroksabanom u razdoblju između početka listopada 2010. i kraja rujna 2015. Ispitana je upotreba standardne doze u bolesnika s bubrežnom indikacijom za smanjenje doze (potencijalno predoziranje) i upotreba smanjenih doza kada bubrežna indikacija nije prisutna (potencijalno subdoziranje). Smatralo se da bolesnici imaju renalnu indikaciju za smanjenje doze ako im je propisan dabigatran uz $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (opaska: EMA i FDA imaju različite kriterije i doze dabigatrana za bolesnike s FA-om), rivaroksaban uz $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ili apiksaban uz razinu serumskog kreatinina $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$. Indikacija za smanjenje doze apiksabana kompleksnija je od ovog kriterija i zahtijeva dva od sljedeća tri kriterija: dob ≥ 80 godina, masa $\leq 60 \text{ kg}$, razina serumskog kreatinina $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ (kako je ranije prikazano na slici 4). Budući da tjelesna masa nije dostupna u ovoj bazi podataka, glavna analiza temeljila se na razini serumskog kreatinina kao indikaciji za dozu apiksabana (i zato je korištena CKD-EPI jednadžba radije nego Cockcroft-Gault).

Od 1473 bolesnika s bubrežnom indikacijom za smanjenje doze, 43,0 % bilo je potencijalno predozirano, što je bilo povezano s povećanim rizikom za veće krvarenje (HR 2,19; 95 % CI 1,07 – 4,46), no ne statistički značajnom razlikom za MU (sva tri NOAK-a zbirno). Među 13 392 bolesnika koji nisu imali renalnu indikaciju za smanjenje doze, 13,3 % bilo je potencijalno subdozirano, što je kod apiksabana (reducirana doza, 2,5 mg dvaput na dan, 50 % manja od standardne, 5 mg dvaput na dan) bilo povezano s većim rizikom za MU (HR

4,87; 95 % CI 1,30 – 18,26), no ne statistički značajnom razlikom za veće krvarenje (slika 5). Udio bolesnika na apiksabanu koji su primali smanjenu dozu bez bubrežne indikacije bio je 3,5 puta veći nego u ispitivanju ARISTOTLE (16,5 % naspram 4,7 %). Nije bilo statistički značajnih povezanosti u bolesnika liječenih reduciranim dozama dabigatrana ili rivaroksabana, a koji nisu imali bubrežnu indikaciju.

Zaključno, u svakodnevnoj kliničkoj praksi SAD-a, propisane doze NOAK-a često nisu u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka koji je odobrio FDA. Ovakav uzorak propisivanja u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću mogao bi biti povezan s lošijim sigurnosnim profilom, a bez koristi što se tiče učinkovitosti, a u bolesnika liječenih apiksabanom, s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom, s lošijom učinkovitosti, a bez koristi u smislu sigurnosti. Budući da je antikoagulacijska terapija preventiva, neopipljiva je nagrada za prikladno doziranje (izbjegnuto MU), no brojne prilike za uočiti štetu liječenja (veća i manja krvarenja). Ova razjedinjenost između opipljivih rizika i neopipljive koristi može doprinijeti sklonosti ka opreznom, ali namjernom subdoziranju.

Nisu izgledna buduća velika klinička ispitivanja koja bi istražila ishode različitih doza jer bolesnici u kliničkom ispitivanju ne mogu namjerno biti subdozirani ili predozirani (85).



Slika 5. Ishodi povezani sa subdoziranjem NOAK-a (prilagođeno prema literaturnom navodu 85; nastavak na idućoj stranici)

MU-moždani udar; SE-sistemska embolija; HR-omjer rizika (engl. *hazard ratio*); CI-interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

3.3.3.5. Podatci iz Geisinger Health System, Pennsylvania

Cilj ovog istraživanja bio je kvantificirati rizik krvarenja i korist prevencije ishemijskog MU-a za NOAK-e u usporedbi s varfarinom u bolesnika s FA-om sa ili bez KBB-a (≥ 60 i < 60 ml/min/1,73 m²).

Ovdje je na temelju podataka iz elektroničkih zdravstvenih kartona *Geisinger Health System* identificirano 20 727 bolesnika s dijagnozom FA-a koji su imali barem jednu preskripciju antikoagulansa i izmjereni serumski kreatinin u razdoblju od listopada 2010. do veljače 2017. U svih 20 727 bolesnika s FA-om propisivanje NOAK-a poraslo je sa 0,05 % na 21 % od 2010. do 2016., uključujući svaku kategoriju eGFR-a ($p < 0,001$ za sve).

Što se tiče početnih karakteristika bolesnika na NOAK-ima, prosječna dob bila je 70 godina, 45 % bile su žene, prosječan eGFR iznosio je 70 ml/min/1,73 m². 2484 (68 %) imalo je eGFR ≥ 60 , 1038 (28 %) eGFR 30 – 59 i 130 (4 %) eGFR < 30 ml/min/1,73 m². 880 (24 %) bolesnika inicijalno je propisan dabigatran, 1560 (43 %) rivaroksaban i 1207 (33 %) apiksaban. U prosjeku su bolesnici liječeni dabigatranom i rivaroksabanom bili slični, no bolesnici liječeni apiksabanom bili su stariji, češće žene, te su imali nešto manji eGFR, veći CHA₂DS₂-VASc zbroj i veći HAS-BLED zbroj. Oko 34 % bolesnika liječenih NOAK-ima prethodno je koristilo varfarin (medijan trajanja 3 godine, interkvartilni raspon 1 – 6). Oni su imali u prosjeku rizičniji profil od bolesnika koji su bili liječeni NOAK-ima, a prethodno ne varfarinom.

U onih s eGFR-om ≥ 60 ml/min/1,73 m², najčešće propisani lijek u 2016. bio je rivaroksaban (11 %), nakon čega slijedi apiksaban (10 %) i dabigatran (3 %). U onih s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 m², najčešće je bio propisan apiksaban (8 %, naspram 6 % za rivaroksaban i 2 % za dabigatran).

Statističkom metodom PMS-a upareno je 3206 bolesnika s FA-om liječenih NOAK-om i 3206 bolesnika s FA-om liječenih varfarinom. eGFR je izračunat korištenjem CKD-EPI jednadžbe na temelju mjerenja serumskog kreatinina unutar jedne godine prije datuma početnog

propisivanja ili do 90 dana nakon, a CrCl, korišten za preporuku doze rivaroksabana i dabigatrana od strane FDA-a, Cockcroft–Gault jednadžbom na osnovu izmjerenog serumskog kreatinina i tjelesne mase iz istih vremenskih intervala.

Prosječna dob uparenih 6412 bolesnika bila je 72 godine, 47 % činile su žene, a prosječan eGFR bio je 69 ml/min/1,73 m². 57 % bolesnika na varfarinu imalo je nestalan INR, a oni s manjim eGFR-om imali su lošiju kontrolu antikoagulacije. Bilo je 1181 krvarećih događaja i 466 ishemijskih MU-a u periodu od preko 7391 bolesnik-godina praćenja. U usporedbi s varfarinom, HR (95 % CI) za krvarenja povezana s upotrebom NOAK-a iznosio je 1,01 (0,88 – 1,17) i 1,23 (1,02 – 1,48) za procijenjeni GFR \geq 60 i $<$ 60 ml/min/1,73 m² (P = 0,10). Nije bilo razlika između NOAK-a i varfarina u riziku ishemijskog MU-a: HR (95 % CI) 0,94 (0,74 – 1,18) i 1,02 (0,76 – 1,37) za eGFR \geq 60 i $<$ 60 ml/min/1,73 m² (P = 0,70). Slični nalazi uočeni su i za individualne lijekove.

Ukupno je u 21 % bolesnika propisana reducirana doza NOAK-a. Samo u 11 % bolesnika s eGFR-om \geq 60 ml/min/1,73 m² propisana je reducirana doza NOAK-a, dok je to bilo u 36 % onih s eGFR-om 30 – 59 i u 72 % onih s eGFR-om $<$ 30 ml/min/1,73 m². Među bolesnicima na NOAK-ima s eGFR-om $<$ 30 ml/min/1,73 m², 22 % bolesnika na dabigatranu, 21 % bolesnika na rivaroksabanu i 31 % bolesnika na apiksabanu primilo je punu dozu. Oko 11 % bolesnika na NOAK-ima trebalo je redukciju doze prema preporukama FDA. Od tih koji su trebali redukciju doze, 17 % bolesnika na dabigatranu, 35 % bolesnika na rivaroksabanu i 15 % bolesnika na apiksabanu neispravno je primilo punu dozu. Godinu dana nakon početka liječenja NOAK-om 3 % prevedeno je na drugi NOAK, 19 % na varfarin, a 28 % je prekinulo liječenje. U usporedbi s time, nakon jednogodišnjeg praćenja 38 % bolesnika na varfarinu prekinulo je liječenje.

Nijedno od tri temeljna klinička ispitivanja NOAK-a nije pokazalo povećani rizik krvarenja u podskupinama bolesnika s umjerenim KBB-om (CrCl $<$ 50 ml/min), a sva su pokazala trend za manji rizik ishemijskog MU-a. Međutim, u jednom od ovih ispitivanja, kada je eGFR kontinuirano ocjenjivan, rizik krvarenja bio je veći u bolesnika na dabigatranu u usporedbi s onima na varfarinu uz eGFR $<$ 50 ml/min/1,73 m². U ovom pensilvanijskom ispitivanju NOAK-

i su bili povezani s povećanim rizikom krvarenja u bolesnika s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 m², a trend prema većem riziku krvarenja uočen je uz manji eGFR kod sva tri lijeka. S druge strane, ovdje nije uočena razlika u prevenciji ishemijskog MU-a između NOAK-a i varfarina u bilo kojoj od kategorija eGFR-a. Mora se uzeti u obzir da je populacija u ovom ispitivanju bitno različita od one u kliničkim ispitivanjima koja su isključila bolesnike s uznapredovalim KBB-om i određenim tipovima valvularne bolesti, iako je jasno da mnogi bolesnici koji su pogodni za propisivanje NOAK-a u kliničkoj praksi imaju ova stanja. U 28 % bolesnika, koji su trebali prema preporukama FDA primiti reduciranu dozu, propisana je puna doza. Ovo bi moglo biti zbog toga što FDA preporučuje doziranje lijeka na osnovu CrCl, a u kliničkoj praksi se naširoko koristi GFR.

U ograničenja ovog ispitivanja spada činjenica da unatoč metodi uparivanja koristeći PMS, bolesnici liječeni NOAK-ima mogu biti različiti od onih liječenih varfarinom. Potom, malo je bilo bolesnika s eGFR-om < 30 ml/min/1,73 m², a moguća je bila i pogrešna klasifikacija šifri bolesti i ishoda. I konačno, događaji krvarenja nisu specificirani prema mjestu krvarenja.

Zaključno, u ovoj bazi podataka bolesnici s FA-om i eGFR-om < 60 ml/min/1,73 m² na NOAK-ima imali su nešto veći rizik krvarenja u usporedbi s onima na varfarinu, uz sličnu korist u prevenciji ishemijskog MU-a. Iako je FDA dao upute o doziranju NOAK-a kada je CrCl do 15 ml/min za dabigatran i rivaroksaban, i čak < 15 ml/min za apiksaban, ove upute za propisivanje temeljene su na malim farmakokinetičkim ispitivanjima jednokratnih doza bez podataka o ishodima iz kliničkih ispitivanja. Nalazi ovog ispitivanja mogu sugerirati potrebu za povećanim oprezom u propisivanju i praćenju NOAK-a u bolesnika s KBB-om (86).

3.3.3.6. Podatci iz američke baze USRDS o ishodima povezanim s apiksabanom u bolesnika s FA-om i ESKD-om

ESKD povećava tromboembolijski rizik u bolesnika s FA-om, a FA je povezan s lošijim ishodima u ESKD-u. Izazovna je prevencija pobola povezanog s FA-om u bolesnika s ESKD-om ovisnih o dijalizi. Upotreba varfarina u bolesnika na dijalizi može biti povezana s većim

stopama krvarenja u usporedbi s drugim populacijama, a neke opservacijske studije dovele su u pitanje njegovu učinkovitost u prevenciji MU-a u bolesnika s FA-om na dijalizi. Tako postoji nesigurnost vezano za optimalno korištenje antikoagulacijske terapije za prevenciju MU-a u bolesnika s ESKD-om i FA-om. Temeljna ispitivanja NOAK-a, na temelju kojih je FDA odobrio te lijekove u SAD-u, nisu uključila bolesnike s ESKD-om. Stoga europske i američke smjernice ne podupiru njihovu upotrebu u bolesnika s FA-om i ESKD-om na dijalizi te varfarin ostaje preporučen za takve bolesnike, za koje se smatra da su pogodni za antikoagulaciju. Međutim, na temelju farmakokinetičkih podataka (8 bolesnika na hemodijalizi i 8 normalnih primali su apiksaban 5 mg dvaput na dan, što je rezultiralo usporedivim maksimalnim koncentracijama u krvi i aktivnosti protiv čimbenika Xa), FDA je odobrio ažuriranu informaciju o lijeku s preporukom standardne doze apiksabana u bolesnika na hemodijalizi.

Cilj ovog retrospektivnog kohortnog ispitivanja korisnika *Medicare*, uključenih u USRDS (engl. *United States Renal Data System*) bio je odrediti model upotrebe apiksabana i povezane ishode, u bolesnika s FA-om i ESKD-om, ovisnih o dijalizi. Uzeto je razdoblje od listopada 2010. do prosinca 2015. Bolesnici na apiksabanu i varfarinu upareni su (1:3) na temelju prognostičkog zbroja.

Ispitivanu populaciju činilo je 25 523 bolesnika: 45,7 % žene; prosječna starost $68,2 \pm 11,9$ godina, 1377 (5,4 %) bolesnika na peritonealnoj dijalizi, a ostali na hemodijalizi. Ukupno je 8461 (33,2 %) bolesnika imalo prethodni cerebrovaskularni događaj, a 2536 (9,9 %) prethodno veće krvarenje. Prosječan CHA₂DS₂-VASc zbroj iznosio je $5,2 \pm 1,8$. 23 172 bolesnika uzimalo je varfarin, a 2351 apiksaban (1034 (44 %) standardnu dozu (5 mg dvaput na dan), a 1317 (56 %) reduciranu dozu (2,5 mg dvaput na dan). Godišnji porast propisivanja apiksabana uočen je od kraja 2012. na način da je 26,6 % od propisanih NOAK-a u 2015. činio apiksaban. U uparenim kohortama nije bilo razlika u riziku MU-a/SE-a između apiksabana i varfarina (HR 0,88; 95 % CI 0,69 – 1,12; P = 0,29), no apiksaban je bio povezan sa znatno manjim rizikom većeg krvarenja (HR 0,72; 95 % CI 0,59 – 0,87; P < 0,001). Potrebno je naglasiti da su stope krvarenja bile visoke čak i u skupini koja je dobivala

apiksaban pa je tako stopa intrakranijalnih krvarenja od 3,1 na 100 bolesnik-godina zapanjujuće visoka u usporedbi sa stopom od 0,33 na 100 bolesnik-godina u ispitivanju ARISTOTLE.

U analizi osjetljivosti standardna doza apiksabana bila je povezana sa znatno manjim rizikom MU-a/SE-a i smrti u usporedbi sa reduciranom dozom apiksabana (HR 0,61; 95 % CI 0,37 – 0,98; P = 0,04 za MU/SE; HR 0,64; 95 % CI 0,45 – 0,92; P = 0,01 za smrt), i u usporedbi s varfarinom (HR 0,64; 95 % CI 0,42 – 0,97; P = 0,04 za MU/SE; HR 0,63; 95 % CI 0,46 – 0,85; P = 0,003 za smrt).

U skladu s farmakokinetičkim podacima, ovi nalazi sugeriraju da sam ESKD nije dovoljna indikacija za smanjenje doze apiksabana.

Nekoliko je ograničenja ovog ispitivanja: nedostatak informacija o tjelesnoj masi, kako bi se odredio udio neprikladne redukcije doze apiksabana, što bi moglo pridonijeti nedostatku koristi smanjenja tromboembolije u usporedbi s varfarinom u toj subgroupi, potom nemogućnost određivanja stope adherencije u skupini s apiksabanom ili TTR-a u skupini s varfarinom, nemogućnost određivanja koji se parenteralni antikoagulans primjenjivao tijekom dijalize, te je li se apiksaban rutinski privremeno prekidao prije dijalize. Dodatno, ova analiza uključila je samo mali broj bolesnika na peritonealnoj dijalizi, gdje bi ishodi terapije varfarinom mogli biti superiorni u usporedbi s hemodijalizom. Ne mogu se isključiti rezidualne nemjerljive varijable posredne povezanosti zbog selektivnog propisivanja reducirane doze u bolesnika u kojih postoji percepcija većeg rizika za krvarenja.

Zaključno, u bolesnika s FA-om i ESKD-om na dijalizi, moguće je da je upotreba apiksabana povezana s manjim rizikom većeg krvarenja u usporedbi s varfarinom, a standardna doza od 5 mg dvaput na dan i sa smanjenjem tromboembolijskog i rizika smrtnosti. Ovi nalazi zahtijevaju daljnja ispitivanja i potvrdu u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima (87).

3.3.3.7. Američka retrospektivna analiza usporedbe apiksabana i varfarina u bolesnika s uznapredovalim KBB-om

Smjernice ACC/AHA/HRS (engl. *The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Heart Rhythm Society*) za FA iz 2014. preporučuju samo varfarin u bolesnika s ESKD-om ili na hemodijalizi (IIa/B). Unatoč tim preporukama, opservacijske studije sugeriraju da varfarin može uzrokovati znatno više krvarenja u bolesnika s ESKD-om naspram onih s urednom bubrežnom funkcijom. Iako američke smjernice ne preporučuju NOAK-e u tih bolesnika zbog nedostatka izravnih usporedbi tih lijekova s varfarinom, apiksaban ima preporuke doziranja odobrene od strane FDA, što je dovelo do njegove upotrebe u kliničkoj praksi u tih bolesnika.

Cilj ove retrospektivne kohortne analize elektroničkih zdravstvenih kartona bio je ispitati veća krvarenja, MU i stope tromboembolije u bolesnika s KBB-om stadija 4, 5 i na dijalizi, koji su na terapiji apiksabanom ili varfarinom.

U analizu je uključeno ukupno 604 bolesnika koji su bili liječeni apiksabanom ili varfarinom kroz najmanje tri mjeseca i probrani na temelju KBB-a stadija 4 ili 5 prema šiframa ICD-9 ili ICD-10 i laboratorijskim dokazima prvog dokumentiranog GFR-a ≤ 29 ml/min/1,73 m² za vrijeme uzimanja lijeka, izračunatog prema CKD-EPI jednadžbi, u razdoblju od početka siječnja 2013. do početka studenog 2016. Većina bolesnika s KBB-om imala je četvrti stadij, a otprilike trećina u svakoj skupini bila je na hemodijalizi. Ovaj analizirani zdravstveni sistem, koji čini 11 medicinskih centara s više od 1400 postelja, ima kliniku za kontrolu varfarina koju vode farmaceuti. Podatci o događajima krvarenja, MU-a i tromboembolizama sakupljani su kroz razdoblje od 12 mjeseci nakon uključivanja u ispitivanje.

Postotak bolesnika s većim krvarenjem na apiksabanu u odnosu na varfarin u razdoblju do 3 mjeseca bio je 8,3 % naspram 9,9 % ($P = 0,48$), u razdoblju od 3 do 6 mjeseci 1,4 % naspram 4 % ($P = 0,07$), a u razdoblju od 6 do 12 mjeseci 1,5 % naspram 8,4 % ($P < 0,001$). Nije bilo statistički značajnih razlika između lijekova i tipa većeg krvarenja (najčešća lokacija krvarenja bila je gastrointestinalni trakt). Također, nije bilo razlika u stopama krvarenja između lijekova ovisno o stadiju KBB-a. Nije bilo razlika u stopama ishemijskog MU-a ili

ponavljajućih venskih tromboembolija u bilo kojem vremenskom periodu. Ukupno je 173 (57 %) bolesnika bilo na apiksabanu 2,5 mg dvaput na dan, a 129 (43 %) na apiksabanu 5 mg dvaput na dan. 32 % imalo je neispravnu dozu (od tih, 82 % subdozirano). Od 33 bolesnika na apiksabanu koji su imali krvarenje, 58 % bilo je na 2,5 mg dvaput na dan, a 42 % na 5 mg dvaput na dan. 9 % bilo je na suprat terapijskoj dozi, 64 % na indiciranoj dozi, a 27 % na subterapijskoj dozi.

Prosječan INR za bolesnike na varfarinu iznosio je $3,59 \pm 2,4$, a prosječan INR tijekom epizoda krvarenja bio je $3,64 \pm 2,4$, što pokazuje da niti pomno praćenje u varfarinskoj klinici ne sprječava bolesnike da iskoče izvan ciljnog raspona.

Jedan od nedostataka ovog ispitivanja jest taj da su početne karakteristike prikupljene u vrijeme uključivanja, ali nije uzeto u obzir moguće poboljšanje bubrežne funkcije. Dodatno, TTR za razine INR-a nije bio individualiziran za pojedinog bolesnika jer su retrospektivna priroda ovog ispitivanja i učestalost praćenja bolesnika onemogućile točnu procjenu TTR-a za sve bolesnike.

Zaključno, bolesnici s uznapredovalim KBB-om, koji su uzimali apiksaban, imali su slične stope krvarenja u usporedbi s onima koji su uzimali varfarin, no oni koji su nastavili terapiju, imali su veće stope većih krvarenja uz varfarin u razdoblju od 6 do 12 mjeseci. Ovo je trenutno najveća studija koja je evaluirala upotrebu NOAK-a u usporedbi s varfarinom u ESKD-u. Buduća prospektivna ispitivanja potrebna su da validiraju ove nalaze. Također, potrebna su dodatna ispitivanja koja bi evaluirala optimalno doziranje (88).

3.3.3.8. Talijanski podatci iz zdravstvenih kartona o učinkovitosti i sigurnosti rivaroksabana u umjerenom do teškom KBB-u

Bolesnici s KBB-om na varfarinu često su suboptimalno liječeni zbog poteškoća u postizanju i održavanju željenog INR-a. Kontradiktorni su podatci o koristima upotrebe varfarina u bolesnika s različitim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije, a postoje i izvještaji o lošim ishodima u bolesnika s KBB-om i ESKD-om, liječenih VKA-om. Upotreba NOAK-a u

bolesnika s KBB-om ograničena je budući da se te supstance do određene mjere izlučuju putem bubrega i ne mogu se propisati kada eGFR padne ispod 15 ml/min (uz iznimku apiksabana i rivaroksabana koji su odobreni u SAD-u i Kanadi za upotrebu i u ESKD-u). Među NOAK-ima, rivaroksaban je jedna od češće propisivanih molekula u bolesnika s KBB-om jer je najopsežnije testiran u registracijskom ispitivanju (ROCKET AF ispitivanje uključilo je veliki broj bolesnika s KBB-om), a vjerojatno i zbog činjenice da se primjenjuje jedanput na dan, što doprinosi adherenciji bolesnika. Dodatno, za razliku od dabigatrana, vrijeme polueliminacije mu je očuvano uz održanu bubrežnu funkciju, kao i kod uznapredovalog KBB-a.

Ovo opservacijsko, retrospektivno, longitudinalno ispitivanje uključilo je 347 konsekutivnih bolesnika s NVFA-om i KBB-om stadija 3b – 4 (100 na varfarinu i 247 na rivaroksabanu 15 mg jedanput na dan) iz osam srčanih izvanbolničkih klinika u razdoblju od ožujka 2015. do listopada 2017. Bolesnici su morali biti liječeni antikoagulansom kroz najmanje godinu dana. Podatci su ekstrahirani iz zdravstvenih kartona. Bubrežna funkcija procijenjena je temeljem CKD-EPI formule i dodijeljen je stadij KBB-a prema KDIGO smjernicama. Tijekom prosječnog praćenja od $16 \pm 0,3$ mjeseca, dogodilo se 25 epizoda MU-a (15 hemoragijskih i 10 ishemijskih) u 24 bolesnika liječena varfarinom i niti jedan u kraku s rivaroksabanom. Bilo je 5 epizoda duboke venske tromboze na varfarinu i 0 na rivaroksabanu te 8 epizoda većeg krvarenja na varfarinu i 2 na rivaroksabanu. Udio epizoda manjeg krvarenja bio je sličan među skupinama. Medijan TTR-a bolesnika liječenih varfarinom iznosio je 67,6 % (interkvartilni raspon 67 – 68) na početku i tijekom praćenja.

Jedno od ograničenja ovog ispitivanja je retrospektivan opservacijski dizajn koji onemogućuje uzročno zaključivanje, a rezultati mogu biti „zamućeni“ određenim nemjerljivim čimbenicima bez obzira na nastojanja da se oni kontroliraju. Dodatno, ograničeno praćenje i veličina uzorka također mogu utjecati na rezultate. Konačno, nedostatak podataka o drugim NOAK-ima onemogućuje razmatranje njihova omjera koristi i rizika (u srčanim jedinicama, gdje je provedeno ovo ispitivanje, propisivao se rivaroksaban i nije bilo podataka o drugim NOAK-ima u vrijeme provođenja ispitivanja).

Autori zaključuju da je rivaroksaban siguran i učinkovit izbor u bolesnika s FA-om i KBB-om stadija 3b – 4, ali da su potrebna randomizirana kontrolirana ispitivanja da konačno utvrde ulogu rivaroksabana u bolesnika s KBB-om (89).

3.3.3.9. Rezultati za rivaroksaban u bolesnika s NVFA-om i KBB-om iz baze podataka ministarstva obrane SAD-a

Elektronički zdravstveni kartoni od preko 10 milijuna bolesnika iz vojnog zdravstvenog sustava ministarstva obrane SAD-a (US DoD MHS, engl. *US Department of Defense Military Health System*) pretraženi su kako bi se identificirali korisnici rivaroksabana s NVFA-om. Validirani algoritam korišten je za identifikaciju hospitalizacija povezanih s većim krvarenjem. Bubrežna bolest definirana je putem dijagnostičkih šifri prisutnih unutar šest mjeseci prije datuma krvarenja za slučajeve krvarenja, ili kraja studije za bolesnike koji nisu imali veće krvarenje. Pretežna dijagnoza bio je KBB (83,3 %, uz manje od 2 % bolesnika na dijalizi), a potom akutno zatajivanje bubrega (32 %).

U ovom retrospektivnom opservacijskom ispitivanju u periodu od početka siječnja 2013. do kraja lipnja 2015. ukupno je identificirano 44 793 korisnika rivaroksabana s NVFA-om. Bubrežna bolest bila je prisutna kod njih 6 921 (15,5 %). Bolesnici s bubrežnom bolešću imali su veće stope krvarenja definiranog kao veće krvarenje (4,52 na 100 bolesnik-godina) u odnosu na one bez bubrežne bolesti (2,54 na 100 bolesnik-godina), što može biti povezano s većom prevalencijom komorbiditeta. Bez obzira na status bubrežne bolesti, od većih krvarenja prema mjestu krvarenja najviše je bilo gastrointestinalnih. Također, bez obzira na status bubrežne bolesti, bolesnici s većim krvarenjem zbrinjavani su slično tijekom njihove hospitalizacije u smislu duljine ostanka, transfuzije krvi, skrbi u jedinici intenzivnog liječenja i kirurških intervencija. To je evidentno i u većem prosječnom CHA₂DS₂-VASc zbroju u tih bolesnika (5,1 naspram 4,4). Stope intrakranijalnih i krvareja sa smrtnim ishodom bile su rijetke i identične među skupinama sa i bez bubrežne bolesti.

Najčešća doza u bolesnika s većim krvarenjem i bubrežnom bolesti bila je 15 mg (51,6 %), a potom 20 mg (44,6 %), iako je u bolesnika s CrCl 15 – 50 ml/min preporučena doza 15 mg. 50,3 % bolesnika s bubrežnom bolešću koji nisu imali veće krvarenje koristilo je dozu 20 mg, a 43,5 % 15 mg. Bilo je i nešto bolesnika koji su koristili dozu od 10 mg koja u SAD-u i Europi nije indicirana u prevenciji MU-a u bolesnika s NVFA-om.

Ovo je najveća kohorta bolesnika s NVFA-om izloženih rivaroksabanu u rutinskoj kliničkoj praksi i time su podatci robusni.

Retrospektivna analiza baze podataka, čija je primarna svrha naplata troškova osiguranja, a ne istraživačka, jedno je od ograničenja ovog ispitivanja. Uz to, ljekarnički zapisi, s kojima je US DoD MHS umrežen, sadrže informacije o izdavanju lijeka, a ne i o stvarnom uzimanju lijeka. Stoga postoji vremenska, no ne i uzročna povezanost rivaroksabana i događaja krvarenja. Dodatno, bubrežna bolest definirana je prema dijagnostičkim šiframa iz administrativnih podataka, a ne objektivnim kliničkim mjerenjem bubrežne funkcije.

Veća krvareja, stope krvarenja sa smrtnim ishodom, kao i obrazac krvarenja (najčešće gastrointestinalna) u odnosu na status bubrežne bolesti bili su u skladu s registracijskim ispitivanjem rivaroksabana, ROCKET AF, kao i drugih NOAK-a (90).

3.3.3.10. Američko retrospektivno kohortno ispitivanje utjecaja bubrežne funkcije na moždani udar i veće krvarenje u bolesnika liječenih rivaroksabanom ili varfarinom

Medicinska realizirana potraživanja iz *Optum* baze podataka i podatci iz elektroničkih zdravstvenih kartona *Humedica* pretraživani su za razdoblje od svibnja 2011. do kolovoza 2014. Odabrano je 2468 bolesnika s NVFA-om liječenih varfarinom i 1290 liječenih rivaroksabanom. Svaka liječena kohorta stratificirana je prema početnoj procijenjenoj vrijednosti CrCl (≤ 50 ml/min, $> 50 - < 80$ ml/min, ≥ 80 ml/min). CrCl procijenjen je koristeći Cockcroft-Gault formulu. 30 bolesnika na rivaroksabanu (2,3 %) i 121 na varfarinu (4,9 %) imali su CrCl < 30 ml/min. Nije bilo bolesnika na rivaroksabanu s procijenjenim CrCl < 15

ml/min. Bolesnici na dijalizi nisu mogli biti uključeni u ovo ispitivanje. Najveći postotak bolesnika starijih od 75 godina bio je u skupini s procijenjenim CrCl \leq 50 ml/min. Ta skupina imala je više žena nego ostale skupine, kao i više komorbiditeta, veći HAS-BLED zbroj, najveću varijabilnost INR-a, odnosno najniži prosječan TTR za koji je postojala statistički značajna razlika u odnosu na ostale dvije skupine bubrežne funkcije. Karakteristike bolesnika uravnotežene su određenom statističkom metodom kako bi se skupine mogle usporediti. Kroz sve razine bubrežne funkcije, prosječan postotak iznad terapijskog raspona u bolesnika liječenih varfarinom iznosio je 14 – 16 %, a prosječan postotak ispod terapijskog raspona 22 – 25 %. Drugi riječima, bolesnici liječeni varfarinom bili su izvan terapijskog raspona oko 36 – 41 % od cjelokupnog perioda liječenja, uz češće subdoziranje. Što se tiče bolesnika na rivaroksabanu s procijenjenim CrCl \leq 50 ml/min, 55,5 % primalo je reduciranu dozu 15 mg jedanput na dan na početku liječenja, kao što je i preporučeno, a 35,4 % primalo je 20 mg jedanput na dan (doza koja nije preporučena). Bolesnici na rivaroksabanu u skupinama $> 50 - < 80$ ml/min i ≥ 80 ml/min primali su rivaroksaban 20 mg jedanput na dan 72,2 %, odnosno 88,0 % vremena. Kroz sve razine bubrežne funkcije mali postotak imao je propisan rivaroksaban 10 mg jedanput na dan (odobren za primjenu u drugoj indikaciji, ne za ovu svrhu, osim u Japanu).

Ukupno, bolesnici liječeni rivaroksabanom imali su incidenciju MU-a 1,9 na 100 bolesnik-godina, a bolesnici liječeni varfarinom 4,2 na 100 bolesnik-godina (HR 0,41; 95 % CI 0,21 – 0,80, P = 0,009). Bolesnici na rivaroksabanu s procijenjenim CrCl < 50 ml/min (N = 229) imali su stopu MU-a 0,8 na 100 bolesnik-godina, dok je stopa u varfarinskoj kohorti (N = 647) bila 6,0 na 100 bolesnik-godina (HR 0,09; 95 % CI 0,01 – 0,72, P = 0,02). Za ostale razine bubrežne funkcije (tj. procijenjeni CrCl 50 – 80 ml/min i ≥ 80 ml/min), omjeri rizika nisu pokazali statistički značajne razlike u riziku ishemijskog MU-a. Krvarenja se nisu znatno razlikovala između kohorti stratificiranih prema bubrežnoj funkciji.

Baza podataka realiziranih medicinskih potraživanja može sadržavati netočnosti ili propuste u procedurama, dijagnozama ili laboratorijskim vrijednostima. Ona ne uključuje sve relevantne karakteristike bolesnika koje mogu biti od pomoći za smanjenje nasumične

varijacije. Ograničenje ove analize je i uzorak ograničen na bolesnike s laboratorijskim vrijednostima nužnim za izračun procijenjenog CrCl, što sužava uzorak, osobito za bolesnike s procijenjenim CrCl ≤ 50 ml/min. Dodatno, te laboratorijske vrijednosti mogu češće biti sakupljane u visokorizičnoj populaciji, što može dovesti do pristranosti u odabiru.

Zaključno, stope ishemijskih MU-a bile su znatno manje za rivaroksaban u odnosu na varfarin u ukupnoj populaciji s NVFA-om, uključujući bolesnike s procijenjenim CrCl < 50 ml/min. Kroz sve podskupine bubrežne funkcije, rizici većih krvarenja nisu se znatno razlikovali između liječenih skupina. Ovi rezultati uglavnom su u skladu s nalazima subanalize temeljnog ispitivanja ROCKET AF u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (91).

Slično je uočeno i analizom baze podataka *IMS Health Real-World Data* za razdoblje od svibnja 2011. do lipnja 2015., gdje je obuhvaćeno 3572 bolesnika s KBB-om od ukupno 39 872 na rivaroksabanu te 8230 bolesnika s KBB-om od ukupno 48 637 na varfarinu. Stope tromboembolija i krvarenja bile su, očekivano, veće u bolesnika s KBB-om u odnosu na one bez, neovisno o liječenju. Bolesnici liječeni rivaroksabanom imali su znatno manji rizik ishemijskog MU-a i u ukupnoj populaciji (HR 0,79; 95 % CI 0,68 – 0,90, P = 0,0008), i u onih s KBB-om (HR 0,55; 95 % CI 0,40 – 0,77, P = 0,0004). Stope većeg krvarenja bile su usporedive među liječenim skupinama i u bolesnika s KBB-om, i u onih bez (92).

3.3.3.11. Japanska retrospektivna analiza bubrežne funkcije i rizika za MU i krvarenja u bolesnika koji se podvrgavaju kateterskoj ablaciji FA-a

Zbrinjavanje aritmija u bolesnika s KBB-om izazovno je, ali važno pitanje. Kateterska ablacija FA-a dobro je ispitano liječenje FA-a otpornog na lijekove. Nije u potpunosti jasan učinak primjene neprekinutog oralnog antikoagulansa u bolesnika s KBB-om tijekom kateterske ablacije FA-a. Stoga je cilj ovog ispitivanja bio evaluirati sigurnost i učinkovitost periproceduralno primijenjenog neprekinutog NOAK-a (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban i

edoksaban) u usporedbi s neprekinutim varfarinom u takvih bolesnika stratificiranih prema različitim skupinama bubrežne funkcije.

U razdoblju od početka siječnja 2008. do kraja ožujka 2017. izvedene su ablacije u 2119 bolesnika, a u ovo retrospektivno ispitivanje uključen je 2091 bolesnik iz sveučilišne bolnice Nagoya, Japan. Ispitivana populacija razdijeljena je u četiri skupine: CrCl \geq 80 ml/min (1086 bolesnika), 50 – 79 ml/min (774 bolesnika), 15 – 49 ml/min (209 bolesnika) i $<$ 15 ml/min (22 bolesnika). CrCl izračunat je prema Cockcroft-Gault metodi. Premoštenje heparinom nije korišteno. Transezofagealna ehokardiografija (TEE) napravljena je u svih bolesnika da se potvrdi odsutnost tromba u atriju. 80 – 100 U/kg bolus heparina primijenjen je odmah nakon umetanja uvodnica. Tijekom cijele procedure aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT, engl. *activated clotting time*) praćeno je svakih 20 – 30 min nakon bolusne infuzije. Ciljni raspon ACT-a (između 300 i 350 sekundi) održavan je dodatnom heparinskom infuzijom. Na kraju procedure primijenjen je protamin (30 – 50 mg), kako bi poništio učinak heparina, i sve uvodnice su uklonjene.

Dabigatran je bio primijenjen u 325 (16 %) bolesnika, rivaroksaban u 213 (10 %), apiksaban u 483 (23 %), edoksaban u 43 (2 %), a varfarin u 1027 (49 %) bolesnika. Većina bolesnika (88 %) bila je podvrgnuta radiofrekvencijskoj kateterskoj ablaciji, 240 bolesnika bilo je podvrgnuto krioablaciji balonom, a 5 bolesnika *HotBalloon* proceduri.

NOAK-i su primijenjeni u 557 (51 %) bolesnika s CrCl \geq 80 ml/min, 414 (53 %) bolesnika s CrCl 50 – 79 ml/min i 93 (44 %) bolesnika s CrCl 15 – 49 ml/min. Od tih, reducirane doze primalo je 122 (22 %), 136 (33 %), odnosno 64 (69 %). Svi bolesnici s CrCl $<$ 15 ml/min primali su varfarin.

Nije bilo značajnih razlika u tromboembolijskim događajima između ove četiri skupine (0,6 %, 0,6 %, 1 % i 0 %; $P = 0,792$). Međutim, veća krvarenja (0,9 %, 1,4 %, 4,8 % i 4,5 %; $P < 0,001$) i manja krvarenja (4,1 %, 6,1 %, 11,5 % i 13,6 %; $P < 0,001$) primarno su se dogodila u bolesnika s KBB-om. Stopa periproceduralnih komplikacija (od početka ablacije do 30 dana nakon procedure) u skupini s NOAK-ima bila je slična onoj u varfarinskoj skupini za svaku od kategorija bubrežne funkcije. Neželjeni događaji nisu se razlikovali nakon statističke metode

PMS-a. Multivarijantnom analizom ustanovljeno je da NOAK-i nisu bili povezani s ukupnim neželjenim događajima. Ustanovljeno je da je razina CrCl 15 – 49 ml/min neovisni prediktor velikih neželjenih događaja. Stope većih neželjenih događaja nisu se znatno razlikovale u ranim godinama (< 2013.) i kasnijim godinama (≥ 2013.) ovog ispitivanja (7,2 % naspram 8,1 %, P = 0,462).

Ovo ispitivanje provedeno je retrospektivno u jednom centru uz tri tehnike ablacije. Neke početne karakteristike bolesnika razlikovale su se između NOAK-a i varfarina u ovoj nerandomiziranoj populaciji. Iako je korištena metoda PMS-a, moguće je da su postojale znatne neopažene pristranosti među skupinama. Nadalje, manja krvarenja desila su se češće u skupini s CrCl 15 – 49 ml/min na NOAK-ima, nego na varfarinu. Iako razlika nije bila statistički značajna, mogući razlog je nedovoljna veličina uzorka prije nego odsutnost stvarne razlike među skupinama. Magnetska rezonanca nije provedena u svih bolesnika da bi se otkrili asimptomatski MU-i i mikrokrvarenja u mozgu, što je moglo rezultirati podcijenjenom stopom tromboembolijskih događaja.

Zaključno, periproceduralni rizik krvarenja bio je povećan u bolesnika s KBB-om, u odnosu na one bez KBB-a. Primjena neprekinutog NOAK-i i varfarina tijekom kateterske ablacije u bolesnika s FA-om i KBB-om izvediva je i učinkovita. Budući da je ~20 % bolesnika u varfarinskoj skupini u ovom ispitivanju bilo u subterapijskom antikoagulacijskom rasponu, ovi rezultati sugeriraju da bi primjena NOAK-a kao alternative mogla biti pogodna terapijska opcija u kateterskoj ablaciji bolesnika s FA-om i blagim do umjerenim KBB-om (93).

3.3.3.12. Podatci iz američkog retrospektivnog kohortnog ispitivanja o dabigatranu i riziku krvarenja u bolesnika s FA-om

U ovom ispitivanju korišteni su podatci iz farmaceutskih i zdravstvenih realiziranih potraživanja od 2010. do 2011. iz 5 %-tnog nasumičnog uzorka korisnika *Medicare* osiguranja. Uključeno je 1302 bolesnika na dabigatranu i 8102 na varfarinu. Rizik krvarenja dodatno je ispitan u četiri podskupine bolesnika: ≥ 75 godina, Afroamerikanci, bolesnici s

KBB-om te oni s više od sedam pridruženih komorbiditeta. Medijan praćenja za dabigatran bio je 177 dana (interkvartilni raspon 89 – 256 dana), a za varfarin 228 dana (interkvartilni raspon 119 – 133 dana).

Dabigatran je bio povezan s većim rizikom krvarenja u odnosu na varfarin, uz HR 1,30 (95 % CI 1,20 – 1,41) za bilo koja krvarenja, HR 1,58 (95 % CI 1,36 – 1,83) za veća krvarenja i HR 1,85 (95 % CI 1,64 – 2,07) za gastrointestinalna krvarenja. Rizik intrakranijalnih krvarenja bio je veći u bolesnika na varfarinu, uz HR za dabigatran naspram varfarina 0,32 (95 % CI 0,20 – 0,50). Dabigatran je bio sustavno povezan s povećanim rizikom većeg krvarenja i gastrointestinalnog krvarenja za sve analizirane podskupine. Rizik većeg krvarenja bio je osobito visok u Afroamerikanaca (HR 2,12; 95 % CI 1,39 – 3,24) i bolesnika s KBB-om (HR 2,07; 95 % CI 1,66 – 2,58).

S RE-LY ispitivanjem konzistentni su nalazi da je dabigatran bio povezan s većim stopama gastrointestinalnog krvarenja i manjim stopama intrakranijalnog krvarenja.

Nekoliko je ograničenja ispitivanja. Prvo, statistička metoda PMS-a nije mogla kontrolirati neuočene čimbenike koji su mogli utjecati na započinjanje liječenja dabigatranom ili varfarinom. Drugo, ovo ispitivanje bilo je usredotočeno na sigurnosni profil lijekova. Zbog maksimalno 14 mjeseci praćenja u ovom ispitivanju, nije bilo moguće evaluirati incidenciju MU-a i usporediti omjer koristi i rizika za dabigatran i varfarin. Treće, kao i kod drugih ispitivanja iz baza realiziranih potraživanja, nedostajali su detaljni laboratorijski rezultati, kao što je CrCl, pa nije bilo moguće izračunati udio krvarenja zbog greške u prilagodbi doze dabigatrana s obzirom na bubrežnu funkciju.

Zaključno, u ovom je ispitivanju navedeno da se dabigatran treba propisivati uz oprez, osobito u visokorizičnih bolesnika (94).

3.3.3.13. Tajvansko retrospektivno kohortno ispitivanje o akutnoj ozljedi bubrega u Azijata s FA-om liječenih dabigatranom ili varfarinom

Dabigatran se primarno izlučuje putem bubrega, no malo se zna o njegovim učincima na bubrežnu funkciju. U animalnih modela pokazalo se da dabigatran dovodi do akutne ozljede bubrega i hematurije, slično varfarinu. Iako incidencija akutne ozljede bubrega u RE-LY ispitivanju nije bila značajno različita između dabigatrana i varfarina, bilo je prikaza slučajeva akutne ozljede bubrega uz upotrebu dabigatrana. Naknadna analiza RE-LY ispitivanja pokazala je da su bolesnici randomizirani na dabigatran imali manji pad bubrežne funkcije u odnosu na one randomizirane na varfarin, kojima je pad bubrežne funkcije bio pojačan uz prethodnu upotrebu varfarina i dijabetes.

Ovo tajvansko retrospektivno ispitivanje analiziralo je bolesnike od početka lipnja 2012. (kada je dabigatran stavljen na tajvansko tržište) do kraja 2013. Bolesnika koji u anamnezi nisu imali KBB bilo je 7702 na dabigatranu (88 % 110 mg dvaput na dan i 12 % 150 mg dvaput na dan) i 7885 na varfarinu, a bolesnika s KBB-om u anamnezi 2256 na dabigatranu (90 % 110 mg dvaput na dan i 10 % 150 mg dvaput na dan) i 2089 na varfarinu. Akutna ozljeda bubrega identificirana je prema šiframa ICD-9. Usput, definicija akutne ozljede bubrega, prema kriterijima *Acute Kidney Injury Network*, glasi: apsolutno povećanje serumskog kreatinina $\geq 0,3$ mg/dl, postotak povećanja serumskog kreatinina ≥ 50 % ili smanjenje u izbačaju urina (dokumentirana oligurija $< 0,5$ ml/kg/h kroz više od šest sati) unutar 48 sati.

U odnosu na varfarin, dabigatran je bio povezan s manjim rizikom od akutne ozljede bubrega i u kohorti bez KBB-a (HR 0,62; 95 % CI 0,49 – 0,77; $P < 0,001$), i u kohorti s KBB-om (HR 0,56; 95 % CI 0,46 – 0,69; $P < 0,001$). Uz povećanje CHA₂DS₂-VASc zbroja, incidencija akutne ozljede bubrega u skupini s dabigatranom bila je relativno stabilna (1,87 % do 2,91 % godišnje u kohorti bez KBB-a, a 7,31 % do 13,15 % godišnje u kohorti s KBB-om), no povećala se očigledno u bolesnika na varfarinu (2,00 % do 6,16 % godišnje u kohorti bez KBB-a, a 6,82 do 26,03 % godišnje u kohorti s KBB-om). Varfarinska skupina imala je znatno

veći rizik akutne ozljede bubrega od skupine na dabigatranu za bolesnike s većim CHA₂DS₂-VASc zbrojem (≥ 4 za kohortu bez KBB-a i ≥ 3 za kohortu s KBB-om).

Korištena baza podataka *Taiwan National Health Insurance Registry* ne sadrži važne laboratorijske podatke (npr. serumski hemoglobin, bubrežna i jetrena funkcija, INR), što je često ograničenje većine baza podataka zdravstvenih osiguranja diljem svijeta. Definicija akutne ozljede bubrega temeljila se na šiframa ICD-9 (pri šifriranju su moguće greške), a ne na standardnoj definiciji. Unatoč korištenom statističkom modelu PMS-a, rezidualne nemjerljive varijable posredne povezanosti ne mogu se isključiti. Konačno, period praćenja bio je kratak pa nije jasno postoje li korisni učinci dabigatrana i tijekom dugotrajnog praćenja. Potrebna su dugotrajna prospektivna ispitivanja za procjenu rizika akutne ozljede bubrega tijekom antikoagulacijske terapije NOAK-ima.

Zaključno, u Azijata s NVFA-om dabigatran je bio povezan s manjim rizikom akutne ozljede bubrega u odnosu na varfarin (95).

3.3.3.14. Rezultati uparene kohortne studije iz Ujedinjenog Kraljevstva o komparativnoj učinkovitosti NOAK-a u bolesnika s FA-om i KBB-om

Iz elektroničkih zdravstvenih kartona *Clinical Practice Research Datalink* identificirano je 34 093 bolesnika koji su primili prvu preporuku za NOAK (10 787, 31,64 %) ili VKA (23 306, 68,36 %) između kolovoza 2011. i rujna 2016. Rivaroksaban je činio većinu propisanih NOAK-a (52,11 %), potom slijede apiksaban (34,06 %), dabigatran (13,61 %) i edoksaban (0,22 %).

Za stratificiranu analizu prema statusu KBB-a, bolesnici su identificirani ako su imali jedno od sljedećeg u godini prije prvog propisivanja OAK-a: dijagnoza KBB-a; transplantacija bubrega; najmanje dvije dijalize; najmanje dvije vrijednosti GFR-a ili eGFR-a < 90 ml/min/1,73 m², zabilježeno u razmacima od najmanje tri mjeseca; najmanje jedna dijaliza i vrijednost GFR-a ili eGFR-a < 90 ml/min/1,73 m², zabilježeno u razmaku od najmanje tri mjeseca; najmanje dvije dijagnoze bubrežnog oštećenja, koje nije specificirano kao kronično ili akutno,

zabilježeno u razmacima od najmanje tri mjeseca; najmanje jedna dijagnoza bubrežnog oštećenja, koje nije specificirano kao kronično ili akutno, i jedna dijaliza ili jedna vrijednost GFR-a ili eGFR-a < 90 ml/min/1,73 m², zabilježeno u razmaku od najmanje tri mjeseca. eGFR je izračunat koristeći CKD-EPI jednadžbu.

Identificirano je 13 706 bolesnika (40,20 %) kojima je dijagnosticiran KBB prije nego im je izdan prvi recept za OAK. Od tih, preko 80 % imalo je blagi do umjereni KBB (stadiji 2 i 3). Konačno je statističkom metodom uparivanja dobiveno 2664 usklađena para.

Za vrijeme trajanja liječenja stope ishemijskog MU-a/SE-a bile su slične između NOAK-a i VKA-a (HR 0,94; 95 % CI 0,62 – 1,42), kao i stope većih krvarenja (HR 0,86; 95 % CI 0,56 – 1,33). NOAK-i su značajno povećali stope gastrointestinalnih krvarenja (HR 1,78; 95 % CI 1,27 – 2,48). U bolesnika s KBB-om, NOAK-i i VKA-i ostali su usporedivi u smislu ishemijskih MU-a/SE-a (HR 0,79; 95 % CI 0,40 – 1,58) i većih krvarenja (HR 0,88; 95 % CI 0,47 – 1,62), bez razlika u riziku gastrointestinalnog krvarenja (HR 0,99; 95 % CI 0,63 – 1,55).

Moguća je pogrešna klasifikacija u izloženosti lijeku jer je izloženost NOAK-ima i VKA-ima određena na temelju izdanih recepata, a ne zaista podignutih i konzumiranih od strane bolesnika. NOAK-i su evaluirani kao klasa. Zbog nedovoljne statističke snage nije bilo moguće provesti analizu stratificiranu prema individualnom NOAK-u.

Zaključno, ovi rezultati sugeriraju da su u primarnoj zaštiti Ujedinjenog Kraljevstva NOAK-i učinkovita i sigurna alternativa VKA-ima, i u bolesnika s NVFA-om sveukupno, i u podskupini s KBB-om (96).

3.3.3.15. Japansko retrospektivno ispitivanje utjecaja pogoršanja bubrežne funkcije na neželjene događaje tijekom antikoagulacijske terapije NOAK-ima u bolesnika s FA-om

Kod 807 bolesnika s NVFA-om koji su primili NOAK između travnja 2011. i prosinca 2013., a koji su imali CrCl ≥ 50 ml/min (prosječna dob 68 ± 11 , prosječan CHADS₂ zbroj $1,8 \pm 1,4$, CHA₂DS₂-VASc zbroj $2,8 \pm 1,8$, HAS-BLED zbroj $1,7 \pm 1,1$, prosječan eCrCl 78 ± 22 ml/min),

analiziran je vremenski tijek bubrežne funkcije i klinički ishodi. Pogoršanje bubrežne funkcije definirano je kao pad u eCrCl do razine < 50 ml/min tijekom perioda praćenja bolesnika s početnim eCrCl ≥ 50 ml/min. Dabigatran je propisan u 512 bolesnika (300 mg/dan: 200 bolesnika i 220 mg/dan: 312 bolesnika), rivaroksaban u 265 bolesnika (15 mg/dan; 165 bolesnika i 10 mg/dan: 100 bolesnika) i apiksaban u 30 bolesnika (10 mg/dan: 18 bolesnika i 5 mg/dan: 12 bolesnika). Primjećuje se da je doziranje rivaroksabana ovdje (15 mg, odn 10 mg za bolesnike s CrCl < 50 ml/min) različito nego u ostatku svijeta za bolesnike s NVFA-om (20 mg, odnosno 15 mg za bolesnike s CrCl < 50 ml/min), a temelji se na podacima japanskog farmakokinetičkog modeliranja. eCrCl izračunat je koristeći Cockcroft-Gault formulu. Dodatno je istražena povezanost između CHADS₂ zbroja i pogoršanja bubrežne funkcije u općoj populaciji, koristeći podatke opće japanske populacije iz Suita studije (n = 2140), epidemiološke studije u tijeku za cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti u gradu Suita, Japan.

Od 807 bolesnika iz glavne analize, 751 (93 %) održao je eCrCl ≥ 50 ml/min (skupina A), dok je preostalih 56 (7 %) palo na eCrCl < 50 ml/min (skupina B) tijekom 382 ± 288 dana praćenja. Iako je početni eCrCl bio niži u skupini B, nego u skupini A, na početku nije bilo znatnih razlika u serumskom kreatininu između ovih skupina.

Multivarijatna regresijska analiza otkrila je da su uznapredovala dob, niska tjelesna masa i kongestivno srčano zatajivanje neovisni prediktori za pogoršanje bubrežne funkcije u bolesnika s početnim eCrCl ≥ 50 ml/min. Veća i/ili manja krvarenja češće su uočena u skupini B, nego u skupini A (21 % naspram 8 %, P = 0,0004). Učestalost većih krvarenja bila je u skupini A manja od 1 %, dok je u skupini B bila 7 % (P < 0,0001). Nije bilo značajne razlike u učestalosti tromboembolijskih događaja između skupina. Učestalost neželjenih događaja bila je znatno veća u skupini B naspram skupine A (36 % naspram 24 %; P = 0,04), kao i ukidanje lijekova zbog neželjenih događaja (27 % naspram 13 %, P = 0,004). CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED zbroj bili su također značajni prediktori pogoršanja bubrežne funkcije (P < 0,0001).

Od 2140 bolesnika bez NVFA-a iz Suita studije, 122 (5,7 %) palo je na eCrCl < 50 ml/min tijekom otprilike 2 godine. Pogoršanje bubrežne funkcije događalo se češće u bolesnika s većim CHADS₂ zbrojem i u općoj populaciji bez NVFA-a iz Suita studije i u bolesnika s NVFA-om iz glavnog ispitivanja.

Nedostatci ovog ispitivanja su retrospektivan, nerandomizirani dizajn sa svim svojim nedostacima, mala veličina uzorka samo s jednog instituta te relativno kratak period praćenja. Dodatno, tijek bubrežne funkcije nije uspoređivan s kontrolom.

Zaključno, pogoršanje bubrežne funkcije nije bilo rijetko i bilo je povezano sa češćim neželjenim događajima, uključujući i veća krvarenja, u bolesnika s NVFA-om na antikoagulacijskoj terapiji. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED zbroj mogu biti korisni u predviđanju pogoršanja bubrežne funkcije. Redovito praćenje laboratorijskih podataka tijekom primjene NOAK-a važno je da se izbjegnu neželjeni događaji. Bubrežna funkcija treba se evaluirati tijekom praćenja koristeći eCrCl iz Cockcroft-Gault izračuna, a ne koristeći serumski kreatinin (97).

3.3.4. Prospektivna ispitivanja

3.3.4.1. Talijansko ispitivanje varijacije bubrežne funkcije kroz vrijeme i povezanosti s većim krvarenjima u bolesnika s FA-om liječenih NOAK-ima

Varijacija bubrežne funkcije česta je u bolesnika liječenih NOAK-ima i neovisan je prediktor za veća krvarenja. Cilj ovog ispitivanja bio je ustanoviti učinke varijacije bubrežne funkcije kroz vrijeme na rizik većih krvarenja tijekom liječenja NOAK-ima u bolesnika s FA-om. Bolesnici su prospektivno praćeni nakon što su primili prvi recept za NOAK. eGFR je izračunat koristeći Cockcroft-Gault formulu, periodički je procjenjivan i bilježena je pojavnost većih krvarenja. Uključivanje bolesnika počelo je u kolovozu 2013., kada su NOAK-i postali dostupni u Italiji.

Tijekom prosječnog praćenja od 575 dana, 44 veća krvarenja dogodila su se u 449 bolesnika (visoka incidencija, 6,1 % / bolesnik-godina), a od toga krvarenja sa smrtnim ishodom 8 (18

%). Ovdje je potrebno uzeti u obzir da je prosječna dob bolesnika uključenih u ovo ispitivanje bila 5 – 8 godina viša nego u bolesnika uključenih u ispitivanja faze III s NOAK-ima. 205 bolesnika (45,6 %) primalo je punu dozu NOAK-a, 244 (54,3 %) reduciranu dozu. Tijekom trajanja ispitivanja 155 bolesnika (34 %) imalo je pogoršanje bubrežne funkcije prema Cockcroft-Gault formuli, koje je dovelo do promjene u stadiju eGFR-a. eGFR je tijekom vremena bio obrnuto i neovisno povezan s rizikom za veća krvarenja. Svakih 1 ml/min apsolutnog smanjenja eGFR-a bilo je povezano s 2 % povećanjem rizika većih krvarenja (HR 1,02; 95 % CI 1,01 – 1,04). Sličan učinak uočen je i za rizik klinički značajnih manjih krvarenja (HR 1,02; 95 % CI 1,01 – 1,03).

Varijacije ≤ 30 % od početnog eGFR-a bile su česte bez obzira na početni stadij KBB-a. Pad bubrežne funkcije > 30 % imalo je ~ 20 % bolesnika i bio je češći u bolesnika s početnim KBB-om trećeg ili četvrtog stadija. Pad bubrežne funkcije > 30 % rijetko se desio u bolesnika s početnim KBB-om prvog stadija. Multivarijatna analiza pokazala je da je rastuća dob i trajanje praćenja neovisno povezano s padom eGFR-a. Prisutnost kroničnog zatajivanja srca bila je povezana s nižim prosječnim eGFR-om, a dijabetes s višim prosječnim eGFR-om kroz vrijeme. Pogoršanje bubrežne funkcije koje je dovelo do promjene stadija eGFR-a bilo je isto tako povezano s povećanim rizikom većeg krvarenja (HR 2,43; 95 % CI 1,33 – 4,45). Smanjenje eGFR-a bilo je neovisan prediktor za smrt (HR 0,98; 95 % CI 0,97 – 0,99), kao i dob i dijabetes.

Klinički značaj ovoga nije zanemariv budući da je ~ 50 % bolesnika imalo pad eGFR-a, a > 30 % bolesnika imalo je barem jednu varijaciju u bubrežnoj funkciji koja je dovela do pada u eGFR-u za najmanje jedan stadij tijekom perioda praćenja < 2 godine. Pad za najmanje jedan stadij eGFR-a bio je povezan s preko dvostruko većim rizikom većih krvarenja.

Ovo ispitivanje nije bilo dizajnirano da usporedi sigurnost različitih NOAK-a u povezanosti s eGFR-om tijekom vremena. Dodatno, bolesnici liječeni VKA-om nisu bili uključeni u ovo ispitivanje. Uz to, eGFR je izračunat na temelju vrijednosti kreatinina dobivenih iz lokalnih laboratorija, što je moglo dovesti do određenog stupnja varijabilnosti u mjerenju kreatinina. Također, kreatinin nije bio mjereno u specifičnim vremenskim točkama, a učestalost mjerenja

ovisila je o kliničkoj procjeni nadležnog liječnika. Stoga se ne može isključiti podcijenjenost varijacija eGFR-a. Konačno, zbog malog broja ishemijskih događaja koji su se desili tijekom perioda ispitivanja, nije bila moguća analiza učinaka promjena eGFR-a tijekom vremena na tromboembolijske događaje.

Zaključno, u bolesnika s FA-om liječenih NOAK-om varijacija bubrežne funkcije česta je kroz vrijeme, osobito u onih sa smanjenom početnom bubrežnom funkcijom i/ili starijom dobi, i/ili zatajivanjem srca, i povezana je s rizikom većeg krvarenja. Identifikacija kliničkih stanja povezanih s pogoršanjem bubrežne funkcije i češće praćenje bubrežne funkcije u takvih bolesnika ključni su za smanjenje rizika većih krvarenja i sigurnije liječenje NOAK-ima (98).

3.3.4.2. Španjolsko prospektivno opservacijsko ispitivanje utjecaja varijacije bubrežne funkcije na doziranje NOAK-a u bolesnika s FA-om i nedavnim akutnim zatajivanjem srca

Bubrežno oštećenje i fluktuacije bubrežne funkcije česti su u bolesnika nedavno hospitaliziranih radi akutnog zatajivanja srca i u onih s FA-om. Cilj ovog ispitivanja bio je evaluirati hipotetsku potrebu za prilagodbom doze dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana (na temelju fluktuacija u bubrežnoj funkciji) tijekom prvih šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice u bolesnika s istodobnim FA-om i zatajivanjem srca.

Ovo opservacijsko ispitivanje provedeno je u jednom centru u Španjolskoj (*Hospital Clinico Universitario Virgen de la Arrixaca*, Murcia) na 162 bolesnika s FA-om nakon hospitalizacije zbog akutne dekompenzacije zatajivanja srca, kojima je tijekom praćenja određivan kreatinin. Prilikom otpusta, sukladno bubrežnoj funkciji, određene su hipotetske preporučene doze dabigatrana, rivaroksabana i apiksabana prema praktičnim preporukama EHRA (engl. *European Heart Rhythm Association*). Varijacije u serumskom kreatininu i CrCl, te posljedične promjene u preporučenim dozama ovih lijekova identificirane su tijekom šestomjesečnog praćenja. Posljednji serumski kreatinin izmjeren tijekom hospitalizacije korišten je za određivanje početnog statusa bubrežne funkcije. Sva mjerenja serumskog

kreatinina tijekom prvih šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice prikupljena su za procjenu fluktuacije bubrežne funkcije. CrCl je izračunat koristeći Cockcroft-Gault jednadžbu.

Medijan CHA₂DS₂-VASc zbroja bio je 5 (interkvartilni raspon 4 – 6), a 98 % bolesnika imalo je CHA₂DS₂-VASc zbroj \geq 2. Prosječan procijenjeni CrCl bio je 60 ml/min \pm 27 ml/min, a 57 % bolesnika imalo je CrCl < 60 ml/min. Tijekom razdoblja ispitivanja, analizirana su 3 (interkvartilni raspon 2 – 6) mjerenja serumskog kreatinina po bolesniku. Maksimalna apsolutna i relativna varijacija CrCl od početnih vrijednosti bila je 15 (interkvartilni raspon 9 – 25) ml/min, odnosno 28 % (interkvartilni raspon 17 % – 46 %). Ukupno 66 % bolesnika imalo je \geq 20 % varijacije u procijenjenom CrCl od početne vrijednosti (tj. odsutnost stabilne bubrežne funkcije u znatnom udjelu bolesnika zbog promjena u bubrežnom protoku i venske kongestije, neurohormonalne aktivacije i upale), a ti bolesnici imali su veću prevalenciju hipertenzije i lošiju početnu bubrežnu funkciju.

Po otpustu iz bolnice, hipotetske preporučene doze svakog NOAK-a sukladno početnom procijenjenom CrCl bile bi široko varijabilne. 85,8 % bolesnika nastavilo bi s neprilagođenom dozom apiksabana (5 mg dvaput na dan), odnosno 14% bi trebalo reduciranu dozu apiksabana (2,5 mg dvaput na dan), dok bi udio bolesnika s reduciranom dozom dabigatrana (110 mg dvaput na dan) bio 33 %, a udio bolesnika s reduciranom dozom rivaroksabana (15 mg jedanput na dan) 43 %.

Od ukupne ispitivane populacije, 44 % bolesnika trebalo bi najmanje jednu prilagodbu doze dabigatrana tijekom šestomjesečnog praćenja po otpustu iz bolnice, 35 % trebalo bi prilagodbu doze rivaroksabana i 29 % apiksabana, što proizlazi iz njihovih različitih preporuka za prilagodbu doze. Udio bolesnika koji bi trebali hipotetsku prilagodbu doze NOAK-a bio je veći među bolesnicima s CrCl < 60 ml/min ili među starijima (\geq 75 godina), a ti bolesnici su ionako povećanog rizika za tromboembolije i krvarenja pa je kod njih potreban poseban oprez. U obje ove skupine bolesnika, dabigatran je pokazao najveću hipotetsku potrebu za prilagodbom doze. Konačno, u 108 bolesnika s dostupnim vrijednostima INR-a tijekom praćenja, prosječan procijenjeni TTR iznosio je 48 %, a dvije trećine tih bolesnika imalo je lošu kontrolu TTR-a (TTR < 60 %). Od ranije je poznato da bolesnici s FA-om i

zatajivanjem srca imaju znatno slabiju kontrolu TTR-a, nego oni bez zatajivanja srca, pa bi NOAK-i ovdje mogli biti atraktivna alternativa. Dapače, u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima NOAK-a, bolesnici sa zatajivanjem srca bili su znatno zastupljeni (od 32 % pa sve do čak 62,5 %, u ispitivanju ROCKET AF, što bi djelomično moglo objasniti nešto niži TTR u tom ispitivanju).

Ograničenja ovog ispitivanja su mali uzorak iz jednog centra, nedostatak unaprijed određene dinamike procjene bubrežne funkcije tijekom praćenja (zaključci ovog ispitivanja doneseni su na temelju određivanja serumskog kreatinina u sklopu rutinske prakse). Dodatno, ishod ispitivanja bio je hipotetska promjena u preporuci doziranja lijeka, a ne stvarna uočena promjena doze NOAK-a, koja bi u kliničkoj praksi mogla biti i veća obzirom da bi bolesnici liječeni NOAK-ima mogli u praksi imati i češće procjene bubrežne funkcije. Konačno, bubrežna funkcija uglavnom nije jedini parametar za prilagodbe doze NOAK-a u svih bolesnika, a ovdje su analizirane preporuke za doziranje isključivo na temelju promjena u procijenjenoj bubrežnoj funkciji ili serumskom kreatininu, bez uzimanja u obzir drugih parametara za prilagodbu doze.

Zaključno, autori navode da je potreba za prilagodbom doze NOAK-a tijekom praćenja česta u bolesnika s FA-om nakon akutne dekompenzacije srčanog zatajivanja, osobito u starijih bolesnika i onih s bubrežnim oštećenjem. Potrebna su dodatna ispitivanja koja bi razjasnila kliničku važnost potrebe za prilagodbom doze i idealni režim praćenja bubrežne funkcije kod zatajivanja srca, kao i drugih podskupina bolesnika s FA-om. Ovi rezultati sugeriraju da bi godišnja procjena bubrežne funkcije u bolesnika s FA-om nakon akutne dekompenzacije srčanog zatajivanja bila neadekvatna i da bi testiranje bubrežne funkcije dva do tri puta godišnje bilo sigurnije za bolesnike u ovom kontekstu, ili čak i češće u bolesnika s bubrežnim oštećenjem ili starijih (≥ 75 godina) (99).

3.3.5. EHRA upitnik

Svrha ovog upitnika pod nazivom *EHRA Scientific Initiatives Committee EP Wire Survey* bila je ocijeniti skrb bolesnika s FA-om i KBB-om u kliničkoj praksi u europskim elektrofiziološkim centrima. Od 41 centra koji je poslao odgovor, 36 (87,8 %) bile su sveučilišne bolnice; ablacija FA-a nije bila dostupna u 4 centra (9,8 %), 12 centara (29,2 %) izvodilo je < 100 ablacija, 13 centara (31,7 %) 100 – 199 procedura i 12 centara (29,3 %) ≥ 200 ablacija FA-a godišnje. Jedino jedan centar (2,4 %) imao je strukturiran multidisciplinarni tim za zbrinjavanje bolesnika s FA-om i KBB-om, a 2 centra (4,9 %) planirali su razviti takav tim. U 15 centara (36,6 %) kardiolozi/elektrofiziolozi skrbe o bolesnicima s FA-om i KBB-om, a u 19 centara (46,3 %) postoji uska suradnja s nefrologom. 4 centra (9,8 %) nisu dali odgovor na ovo pitanje.

Od 41 centra koji je poslao odgovor, 39 (95,1 %) je rutinski evaluiralo bubrežnu funkciju u bolesnika s FA-om tijekom prve prezentacije i 37 (90,2 %) tijekom praćenja. Međutim, 13 centara (31,7 %) ponovo je procijenilo uznapredovali KBB samo u ≥ 1-godišnjim intervalima (suprotno od preporuke *EHRA Practical Guide on NOACs use in AF patients*). Bubrežna funkcija bila je procijenjena samo mjerenjem serumskog kreatinina u 7 centara (17,1 %). Većina centara (27, odnosno 65,9 %) procijenila je GFR koristeći predominantno Cockcroft-Gault, ali i MDRD jednadžbu. U 7 centara (17,1 %) i GFR i kriteriji albuminurije bili su rutinski korišteni. Manje od 10 % centara u ovom upitniku koristilo je CKD-EPI jednadžbu za procjenu GFR-a kao što je preporučeno, budući da ta jednadžba nosi manju pristranost i nudi veću točnost te se sve više koristi.

Dok je upotreba OAK-a u bolesnika s blagim do umjerenim KBB-om većinom vođena individualnim rizikom MU-a, 31 % centara ne koristi nikakvu terapiju, ili ASK ili zatvaranje aurikule lijeve pretkljetke u bolesnika s uznapredovalim KBB-om i HAS-BLED zbrojem ≥ 3. VKA-i su preferirani u bolesnika s teškim KBB-om ili na bubrežnoj nadomjestnoj terapiji, NOAK-i u bolesnika s blagim KBB-om, a apiksaban u bolesnika s umjerenim KBB-om. NOAK-i su korišteni i kod bolesnika s uznapredovalim KBB-om (zanimljivo, samo 41,5 %

centara je izjavio da nikad ne bi dali dabigatran u bolesnika s teškim KBB-om). Manjina centara uzimala je u obzir preference bolesnika vezano za izbor OAK-a.

Strategija kontrole ritma preferirana je u bolesnika s blagim do umjerenim KBB-om (48,7 % centara), a strategija kontrole frekvencije u bolesnika s teškim KBB-om (51,2 % centara). U 20 centara (48,8 %), ablacija FA-a nije izvođena u bolesnika s uznapredovalim KBB-om. Većina centara izvodila je ablaciju FA-a na OAK-u, no premoštenje heparinom još je uvijek bilo korišteno u 10 % centara unatoč jasnim dokazima o povećanju rizika krvarenja, a bez smanjenja stope MU-a.

Ovaj upitnik pokazao je da je važnost praćenja bubrežne funkcije u bolesnika s FA-om dobro prepoznata u kliničkoj praksi. U bolesnika s blagim do umjerenim KBB-om, FA se uglavnom zbrinjava prema preporukama smjernica, no više podataka potrebno je za vođenje bolesnika s FA-om i teškim KBB-om ili na bubrežnoj nadomjestnoj terapiji.

Ovaj upitnik većinom odražava kliničku praksu aritmologa, a niska stopa odgovora je ograničenje. Glavni nalazi upitnika su:

- svjesnost o važnosti bubrežne funkcije u bolesnika s FA-om
- heterogenost u strategijama prevencije MU-a i kliničkom praćenju bolesnika s FA-om i teškim KBB-om ili na bubrežnoj nadomjestnoj terapiji
- nedosljedan pristup u upotrebi NOAK-a i njihovu doziranju u odnosu na prisutnost i težinu KBB-a
- varijabilni učinci prisutnosti i težine KBB-a na izbor strategije za smanjenje simptoma FA-a, uključujući upotrebu i doziranje antiaritmika te ablaciju FA-a
- varijacije u periproceduralnom vođenju terapije OAK-om (osobito NOAK-om).

Uska suradnja kardiologa i nefrologa (kao što je to u gotovo polovine centara u ovom upitniku), ili multidisciplinarni timovi za FA (samo jedan centar u ovom upitniku) mogli bi poboljšati skrb u bolesnika s FA-om i uznapredovalim KBB-om (100).

3.4. Europske smjernice

Smjernice ESC-a iz 2016. sumiraju da je FA prisutan u 15 – 20 % bolesnika s KBB-om. Definicija KBB-a u većini kliničkih ispitivanja bolesnika s FA-om relativno je striktna. Iako je procijenjena stopa CrCl < 60 ml/min indikativna za KBB, brojna ispitivanja u bolesnika s FA-om koristila su CrCl < 50 ml/min za prilagodbu doze NOAK-a, što je obično procijenjeno koristeći Cockcroft-Gault formulu. CrCl u bolesnika s FA-om može se pogoršati tijekom vremena. KBB je povezan s MU-om i krvarenjem, a antikoagulacijska terapija se u bolesnika s FA-om i umjerenim ili umjerenim do teškim KBB-om može sigurno koristiti (GFR ≥ 15 ml/min). U meta-analizi velikih ispitivanja s NOAK-ima bolesnici s umjerenim do teškim KBB-om imali su manje MU-a/SE-a ili većih krvarenja na NOAK-ima nego na varfarinu. Funkciju bubrega potrebno je redovito pratiti kako bi se prilagodila doza NOAK-a i preradila procjena rizika.

Oko 1 na 8 dijaliziranih bolesnika ima FA, uz stopu incidencije 2,7/100 bolesnik-godina. FA je u tih bolesnika povezan s povećanom smrtnosti. Nema randomiziranih ispitivanja koja ispituju OAK-e u bolesnika na hemodijalizi, niti kontroliranih ispitivanja s NOAK-ima u bolesnika s teškim KBB-om (CrCl < 25 – 30 ml/min). Također, nema randomiziranih ispitivanja OAK-a u bolesnika nakon transplantacije bubrega.

U transplantiranih bolesnika s FA-om propisivanje terapije NOAK-om treba biti vođeno procijenjenim GFR-om transplantiranog bubrega. Ovdje je potrebno uzeti u obzir i potencijalne farmakokinetičke interakcije OAK-a s imunosupresivima (7).

U EHRA preporukama za praktičnu primjenu NOAK-a u bolesnika s FA-om navedeno je da kliničke odluke o liječenju bolesnika s FA-om i KBB-om, kojima je potreban OAK, zahtijevaju procjenu bubrežne funkcije, tim više što se svi NOAK-i djelomično izlučuju putem bubrega u obliku nepromijenjenog lijeka. Nekoliko je jednadžbi dostupno za određivanje bubrežne funkcije bolesnika, uz svoje snage, ali i ograničenja. *National Kidney Foundation* preporučuje CKD-EPI jednadžbu za procjenu GFR-a jer je pokazala da je pouzdana kroz široki raspon stadija KBB-a. Međutim, u kontekstu liječenja NOAK-ima, bubrežna funkcija trebala bi se određivati izračunavanjem CrCl koristeći Cockcroft–Gault metodu, koja je korištena u većini

kliničkih ispitivanja s NOAK-ima. Istaknuto je da se KBB može dijagnosticirati i procijeniti isključivo u stabilnim situacijama i ne smije se pomiješati s akutnim zatajivanjem bubrega. U posljednjem slučaju, razine serumskog kreatinina i izračunati CrCl mogu ukazivati na blago smanjenu ili čak normalnu bubrežnu funkciju, dok je ona u stvarnosti teško narušena. U situacijama akutnog zatajivanja bubrega, potrebno je prekinuti terapiju NOAK-om i započeti parenteralnu antikoagulaciju nakon pažljive analize koristi i rizika.

U bolesnika liječenih NOAK-ima bubrežnu funkciju potrebno je redovito pratiti, najmanje jedanput godišnje, kako bi se otkrile promjene u bubrežnoj funkciji i sukladno tome prilagodila doza. Ako je bubrežna funkcija oštećena ($\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$), preporučena je češća evaluacija (npr. dijeljenjem CrCl sa 10 kako bi se dobila minimalna učestalost praćenja bubrežne funkcije u mjesecima). U bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika (npr. starija dob, fragilni, brojne popratne bolesti itd.) može se pratiti i češće, osobito ako je bolesnik na dabigatranu. Istodobna akutna bolest (kao što su infekcija, akutno srčano zatajivanje, itd.) može prolazno utjecati na bubrežnu funkciju i trebala bi također biti poticaj za ponovnu evaluaciju. Takvi bolesnici trebali bi biti obaviješteni da u ovim situacijama kontaktiraju nadležnog liječnika.

U usporedbi s varfarinom, NOAK-i su pokazali konzistentnu učinkovitost i sigurnost u bolesnika s blagim do umjerenim KBB-om u usporedbi s bolesnicima bez KBB-a u analizama podskupina temeljnih kliničkih ispitivanja s NOAK-ima. U EHRA preporukama također se ističe pojam povećanog rizika vaskularne kalcifikacije zbog varfarina i razvoja akutne varfarinske nefropatije sa ili bez klinički značajne hematurije.

Pri uporabi NOAK-a u bolesnika s KBB-om esencijalno je ispravno doziranje (slika 6). Upotreba doza NOAK-a, koje nisu u skladu s deklariranom uputom, povezana je s lošijim ishodima. Npr. u velikoj kohorti iz američke kliničke prakse, subdoziranje apiksabana u bolesnika s normalnom ili blago reduciranom bubrežnom funkcijom bilo je povezano s manjom učinkovitošću (odnosno većim stopama MU-a), a bez dodatnih koristi vezano za sigurnost (detalji opisani ranije u poglavlju 3.3.3.4.).

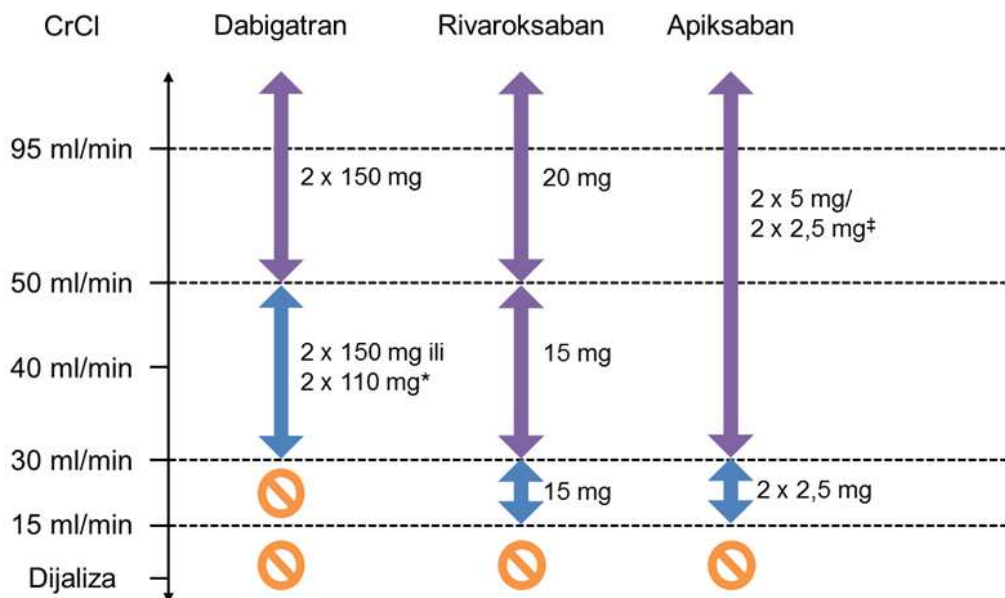
Uz dostupnost inhibitora čimbenika Xa, koji imaju manje izražen bubrežni klirens, njihova upotreba mogla bi se preferirati naspram dabigatrana u ovih bolesnika.

I EHRA preporuke ističu da nema randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja o upotrebi NOAK-a za prevenciju MU-a u bolesnika s FA-om i teškim KBB-om ili na bubrežnoj nadomjestnoj terapiji budući da temeljna ispitivanja s NOAK-ima uglavnom nisu uključivala bolesnike s CrCl < 30 ml/min. Međutim VKA-i također nikad nisu bili prospektivno ocijenjeni u randomiziranom kliničkom ispitivanju u ovoj populaciji bolesnika. Inhibitori čimbenika Xa odobreni su za primjenu u Europi u bolesnika s teškim KBB-om (četvrti stadij KBB-a, tj. CrCl 15 – 29 ml/min), uz reducirani režim doziranja (slika 6). U SAD-u (no ne i u Europi), mala doza dabigatrana, 75 mg dvaput na dan, odobrena je za bolesnike s teškim KBB-om (CrCl 15 – 29 ml/min) na temelju farmakokinetičkih simulacija. Hitno su potrebna dodatna randomizirana ispitivanja za ovu izazovnu skupinu bolesnika.

Učinkovitost i sigurnost NOAK-a u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom krajnjeg stadija i na dijalizi nije jasna i predmetom je studija u tijeku. U SAD-u (no ne u Europi) apiksaban 5 mg dvaput na dan odobren je za primjenu u kroničnih, stabilnih bolesnika ovisnih o dijalizi. Međutim, pokazano je da su razine apiksabana 5 mg dvaput na dan u plazmi supratherapijske. Razine slične onima u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom nađene su za apiksaban 2,5 mg dvaput na dan u malog broja bolesnika na dijalizi i za rivaroksaban 10 mg jedanput na dan u bolesnika s bubrežnom bolešću krajnjeg stadija. U EHRA preporukama također je istaknuto da su razine u plazmi surogatni ishod. U odsutnosti čvrstih ishoda ispitivanja (koja su trenutno u tijeku, poglavlje 3.5.), najbolje je izbjegavati rutinsku upotrebu NOAK-a u bolesnika s teškom bubrežnom disfunkcijom (CrCl < 15 ml/min), kao i u bolesnika na dijalizi. U osnovi, budući da imamo nedostatak jakih dokaza i za VKA u ovoj populaciji bolesnika, odluka o antikoagulaciji ostaje vrlo individualizirana i zahtijeva multidisciplinarni pristup uzimajući u obzir i poštujući bolesnikove želje.

I u EHRA preporukama stoji da nema podataka o upotrebi NOAK-a u bolesnika s FA-om nakon transplantacije bubrega. Ako se NOAK-i koriste u tih bolesnika, režim doziranja treba

odabrati prema procijenjenoj bubrežnoj funkciji, a potreban je oprez vezano uz moguće interakcije između NOAK-a i istodobnog liječenja imunosupresivima (11).



Slika 6. Upotreba NOAK-a sukladno bubrežnoj funkciji (prilagođeno prema literaturnom navodu 11)

NOAK-oralni antikoagulans koji nije antagonist vitamina K

Plave strelice ukazuju na upotrebu uz oprez; *2 x 110 mg u bolesnika s visokim rizikom krvarenja; ‡2 x 2,5 mg samo ako je ispunjeno najmanje dva od tri kriterija: dob ≥ 80 godina, tjelesna masa ≤ 60 kg, kreatinin ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)

3.5. Ispitivanja u tijeku

Pregled ispitivanja u tijeku s NOAK-ima u bolesnika s FA-om i KBB-om prikazan je u tablici 9 na idućoj stranici.

Tablica 9. Pregled ispitivanja u tijeku s NOAK-ima u bolesnika s FA-om i KBB-om (prilagođeno prema literaturnom navodu 101; nastavak na idućoj stranici)

Službeni naziv ispitivanja, zemlja, NCT identifikator	Dizajn	Populacija	Lijek	Završetak
Real-world comparative effectiveness of stroke prevention in patients with AF treated With Factor Xa NOACs vs Phenprocoumon (RELOADED), Njemačka, NCT03563937	retrospektivno ispitivanje kohorti	90 000 bolesnika s NVFA-om i bubrežnim oštećenjem	rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, fenprokoumon	studeni 2018.
Clinical Outcomes Among Non-valvular Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction (CALLIPER), SAD, NCT03359876	retrospektivno ispitivanje kohorti	11 000 bolesnika s NVFA-om i bubrežnom disfunkcijom	reducirana doza rivaroksabana (15 mg), varfarin	travanj 2019.
Factor XA – Inhibition in RENal Patients With NVAF – Observational Registry (XARENO), NCT02663076	prospektivni multicentrični registar	2500 bolesnika s NVFA-om i KBB-om (eGFR 15 – 49 ml/min/1,73 m ²)	rivaroksaban, VKA, bez antikoagulacijske terapije	prosinac 2020.
Trial to Evaluate Anticoagulation Therapy in Haemodialysis Patients With AF (RENAL-AF), SAD, NCT02942407	randomizirano ispitivanje faze IV, otvorenog postava	762 bolesnika s FA-om na hemodijalizi	apiksaban, varfarin	rujan 2019.
Compare Apixaban and VKA in Patients AF and ESKD (AXADIA), Njemačka, NCT02933697	randomizirano ispitivanje faze III, otvorenog postava, jedna zemlja	222 bolesnika s FA-om na hemodijalizi	apiksaban 2,5 mg dvaput na dan, fenprokoumon	travanj 2019.

Apixaban in End-stage Kidney Disease: A Pharmacokinetics Study, NCT03456648	farmakokinetičko/ farmakodinamičko ispitivanje faze II s jednokratnom dozom	24 bolesnika s bubrežnom bolesti krajnjeg stadija	apiksaban	kolovoz 2018.
Safety and Efficacy of Apixaban in Severe Renal Impairment – neovisno ispitivanje, Belgija, NCT03399305	retrospektivno ispitivanje kohorti	5000 odraslih bolesnika s CrCl < 15 ml/min	apiksaban, varfarin	srpanj 2019.

NOAC-engl. *non vitamin K antagonist oral anticoagulant* (oralni antikoagulans koji nije antagonist vitamina K, NOAK); KBB-kronična bubrežna bolest; NCT-engl. *national clinical trial*; AF-engl. *atrial fibrillation* (fibrilacija atrijska, FA); NVAf-engl. *non valvular atrial fibrillation* (nevalvularna fibrilacija atrijska, NVFA); SAD-Sjedinjene Američke Države; VKA-antagonist vitamina K (engl. *vitamin K antagonist*); ESKD-bubrežna bolest krajnjeg stadija (engl. *end stage kidney disease*); CrCl-klirens kreatinina

4. RASPRAVA

Dvosmjerna je interakcija između FA-a i KBB-a. FA pogoduje razvoju i progresiji KBB-a, a prevalencija i incidencija FA-a povećava se s padom bubrežne funkcije. Bolesnici s FA-om i KBB-om imaju povećan pobol i smrtnost. To proizlazi iz njihova paradoksalno povećanog rizika za tromboembolije i teška krvarenja, koji je pokazan i u registrima Fushimi AF, ORBIT AF i GARFIELD AF, što stratifikaciju rizika i liječenje antikoagulansima čini izazovnim. Rizik krvarenja u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom pripisuje se, uz istodobno korištene lijekove i komorbiditete, i čimbenicima kao što su: disfunkcija trombocita i disfunkcija interakcije trombocita i stijenke krvne žile, koagulopatija, hipertenzija, fragilnost.

Funkcija bubrega nema utjecaja na farmakološke karakteristike varfarina pa se radi toga on može rabiti i u bolesnika s KBB-om, uključujući i dijalizirane. Unatoč tome, VKA-i se ne čine optimalnom terapijskom strategijom u bolesnika s KBB-om jer su rezultati oprečni i jer su povezani s dvije dodatne komplikacije u ovih bolesnika: vaskularna kalcifikacija zbog inhibicije matičnog GLA proteina i progresija KBB-a uslijed suprateapijskih doza zbog subkliničkih krvarenja u sustav bubrežnih tubula i posljedične tubularne nekroze.

I prije nego je nedostatak dokaza popunjen kliničkim ispitivanjima u kojima bi bolesnici s FA-om i uznapredovalim KBB-om bili randomizirani na VKA i neliječenu skupinu, na tržište su došli NOAK-i.

Tri su NOAK-a u trenutku pisanja ovog rada na tržištu u Republici Hrvatskoj: dabigatran, izravni čimbenik trombina, koji je na tržište došao prvi, te rivaroksaban i apiksaban, izravni inhibitori čimbenika Xa, koji su došli nešto kasnije. Oni su za liječnike i bolesnike vrlo atraktivna opcija jer nadvladavaju nedostatke tradicionalne antikoagulacijske terapije varfarinom, koji ima usku terapijsku širinu, brojne interakcije s lijekovima i hranom bogatom vitaminom K, inter- i intraindividualne razlike u odgovoru, te radi toga zahtijeva laboratorijsko praćenje koagulacijskih parametara i česte prilagodbe doze. U temeljnim ispitivanjima NOAK-i su se pokazali barem slično učinkovitima varfarinu u prevenciji MU-a i SE-a u bolesnika s NVFA-om, uz znatno bolji sigurnosni profil, ponajviše na račun smanjenja

intrakranijalnih i krvarenja sa smrtnim ishodom. U tim registracijskim ispitivanjima bolesnici s uznapredovalim KBB-om nisu bili dovoljno zastupljeni jer su radi predostrožnosti (NOAK-i se u većoj ili manjoj mjeri izlučuju putem bubrega) postavljeni kriteriji koji su onemogućili uključivanje u ispitivanje bolesnika s CrCl < 30 ml/min za dabigatran i rivaroksaban te < 25 ml/min za apiksaban.

Subanalize brojčano ograničene podskupine bolesnika s FA-om i KBB-om iz ovih temeljnih ispitivanja pokazale su da su, u odnosu na bolesnike bez KBB-a, bolesnici s KBB-om povećanog rizika kardiovaskularnih događaja i krvarenja (bez obzira na tip antikoagulacijske terapije), te da su NOAK-i i u toj skupini bolesnika pokazali učinkovitost i povoljan profil sigurnosti naspram varfarina.

Zbog razlika u dizajnu pojedinih ispitivanja i uključenim populacijama, izravne usporedbe NOAK-a ne mogu se raditi. Obzirom na visoku prevalenciju FA-a u bolesnika s KBB-om, velika randomizirana kontrolirana ispitivanja potrebna su da daju čvrste preporuke za antikoagulaciju u ovoj populaciji.

Iz temeljnih kliničkih ispitivanja proizašao je još jedan interesantan nalaz. U bolesnika s NVFA-om pad bubrežne funkcije bio je manje izražen uz dabigatran nego uz varfarin, a slično je uočeno i za rivaroksaban. Mogući razlog tome je razlika u mehanizmu djelovanja, budući da varfarin inhibira o vitaminu K ovisan matrični GLA protein koji ima protektivnu ulogu u vaskularnoj kalcifikaciji. Ipak, potrebna su prospektivna ispitivanja vezano za mehanizme i učinak na bubrežnu disfunkciju tijekom dugotrajnog liječenja, kako bi se potvrdila potencijalna prednost NOAK-a naspram varfarina. Interesantno je da za apiksaban u njegovom temeljnom ispitivanju nije pokazana statistički značajna razlika naspram varfarina u padu bubrežne funkcije. Rezultati američkog retrospektivnog ispitivanja iz kliničke prakse (Yao i suradnici), gdje je proučavan učinak NOAK-a naspram varfarina na četiri štetna bubrežna ishoda, potpuno su u skladu sa svim ovim nalazima iz temeljnih ispitivanja. NOAK-i, osobito dabigatran i rivaroksaban, mogli bi biti povezani s manjim rizikom neželjenih bubrežnih ishoda u odnosu na varfarin. Ispitivanje na manjem broju bolesnika iz Hrvatske

(Prkačin i suradnici) također sugerira da NOAK-i imaju bolji sigurnosni profil i manji pad u eGFR-u u usporedbi s VKA-om. Buduća ispitivanja potrebna su da se ustanovi je li utjecaj na pad bubrežne funkcije specifičan za učinak određenog lijeka. Do tada, ovi nalazi svakako naglašavaju potrebu za periodičkim praćenjem bubrežne funkcije i sveobuhvatnim nastojanjima da se spriječi i liječi progresivan KBB.

Jednadžbe kojima se neinvazivno procjenjuje GFR iz serumskog kreatinina važni su alati u kliničkoj praksi za procjenu bubrežne funkcije i identifikaciju pojedinaca s povećanim rizikom za tromboembolije i veća krvarenja, kao i za balansirano doziranje lijekova koji se izlučuju putem bubrega. Uz bubrežnu disfunkciju, i starija dob utvrđeni je čimbenik rizika za veća krvarenja u FA-u, a uključena je u sve jednadžbe za izračun eGFR-a temeljene na kreatininu. Cockcroft-Gault jednadžba najšire je upotrebljavana, međutim, ona sustavno precjenjuje GFR. CKD-EPI razvijena je za točniju procjenu GFR-a kroz sve raspone bubrežne funkcije.

Istraživanje iz Hrvatske (Radišić Biljak) pokazuje da vrlo velik udio laboratorija, koji mjere koncentraciju serumskog kreatinina, ne izvještava vrijednost eGFR-a (74 %). Najmanji udio laboratorija koji izvještavaju eGFR je u primarnoj zdravstvenoj zaštiti koja predstavlja prvu instancu u pretraživanju KBB-a u asimptomatskoj populaciji. Također, najučestalije korištena jednadžba u Hrvatskoj za izračun eGFR-a je MDRD jednadžba, dok vrlo mali broj koristi preporučenu CKD-EPI jednadžbu. EHRA upitnik (41 centar u Europi) pokazao je, među ostalim, da je 17% centara procijenilo bubrežnu funkciju samo na temelju serumskog kreatinina, a manje od 10% koristilo je preporučenu CKD-EPI jednadžbu.

O važnosti korištenja Cockcroft-Gault jednadžbe za određivanje doze NOAK-a govori studija presjeka iz opće prakse u Londonu (Maccallum i suradnici). Ako bi se eGFR izveden iz MDRD jednadžbe koristio umjesto Cockcroft-Gault jednadžbe u propisivanju NOAK-a, mnogi bi stariji bolesnici s FA-om neispravno postali pogodni za te lijekove ili bi primili preveliku dozu. Obzirom na široku upotrebu ovih lijekova, osobito u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, potrebna je sustavna edukacija pridržavanja korištenja Cockcroft-Gault formule, a ne eGFR-

a izvedenog iz MDRD jednadžbe, za određivanje prikladnosti za NOAK-e, i njihova doziranja u starijih bolesnika s FA-om.

Definiranje fine ravnoteže između sigurnosti i učinkovitosti u bolesnika s KBB-om liječenih antitrombotskim lijekovima ostaje izazov. Razumijevanje treba li se lijek propisati ili ne, te individualni režim doziranja ključ su u balansiranju profila učinkovitosti i sigurnosti antitrombotskih lijekova u bolesnika s KBB-om.

U danskom registru (Nielsen i suradnici) reducirana doza apiksabana bila je povezana s većim jednogodišnjim stopama MU-a/SE-a u usporedbi s varfarinom (HR 1,24; 95 % CI 1,00 – 1,55), što je suprotno od uočenog u subanalizi ispitivanja ARISTOTLE s nižom dozom apiksabana. Ostaje za istražiti može li ova diskrepancija biti povezana s neprikladnim uzorkom propisivanja apiksabana 2,5 mg u kliničkoj praksi. Ranije je pokazano da je u zdravijih, mlađih ljudi s normalnom bubrežnom funkcijom apiksaban 2,5 mg dvaput na dan bio povezan s 50 % nižim koncentracijama u plazmi nego 5 mg dvaput na dan. Temeljem ovih opservacijskih podataka može se postaviti pitanje je li 50 % smanjenje doze prikladno ili pretjerano u bolesnika koji imaju ≥ 80 godina i/ili oštećenu bubrežnu funkciju. Ova hipoteza zahtijevala bi daljnja istraživanja.

Rezultati američke baze podataka o doziranju NOAK-a u bolesnika s FA-om u skladu s bubrežnom funkcijom i ishodima (Yao i suradnici) ukazuju da propisane doze NOAK-a često nisu u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka koji je odobrio FDA. Ovakav uzorak propisivanja u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću mogao bi biti povezan s lošijim sigurnosnim profilom, a bez koristi što se tiče učinkovitosti, a u bolesnika liječenih reduciranom dozom apiksabana, s normalnom ili blago oštećenom bubrežnom funkcijom, s lošijom učinkovitosti, a bez koristi u smislu sigurnosti. Budući da je antikoagulacijska terapija preventiva, neopipljiva je nagrada za prikladno doziranje (izbjegnuto MU), no brojne prilike za uočiti štetu liječenja (krvarenja). Ova razjedinjenost između opipljivih rizika i neopipljive koristi može doprinijeti sklonosti ka opreznom, ali namjernom subdoziranju.

Nisu izgledna buduća velika klinička ispitivanja koja bi istražila ishode različitih doza jer bolesnici u kliničkom ispitivanju ne mogu namjerno biti subdozirani ili predozirani.

Zbog isključnih kriterija temeljnih ispitivanja s NOAK-ima i time nedostatka dokaza, europske i američke smjernice ne podupiru upotrebu NOAK-a u bolesnika s FA-om i ESKD-om na dijalizi te varfarin ostaje preporučen za takve bolesnike, za koje se smatra da su pogodni za antikoagulaciju.

Siontis i suradnici pronašli su da je u bolesnika s FA-om i ESKD-om na dijalizi moguće da je upotreba apiksabana povezana s manjim rizikom većeg krvarenja u usporedbi s varfarinom, a standardna doza od 5 mg dvaput na dan i sa smanjenjem tromboembolijskog i rizika smrtnosti. Ovi nalazi zahtijevaju daljnja ispitivanja i potvrdu u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima.

Schafer i suradnici opisali su da su bolesnici s uznapredovalim KBB-om, koji su uzimali apiksaban, imali slične stope krvarenja u usporedbi s onima koji su uzimali varfarin, no oni koji su nastavili terapiju, imali su veće stope većih krvarenja uz varfarin u razdoblju od 6 do 12 mjeseci. Ovo je trenutno najveća studija (604 bolesnika ukupno) koja je evaluirala upotrebu NOAK-a u usporedbi s varfarinom u ESKD-u. Buduća prospektivna ispitivanja potrebna su da validiraju ove nalaze. Također, potrebna su dodatna ispitivanja koja bi evaluirala optimalno doziranje.

Vrlo malo je podataka o bolesnicima s FA-om i KBB-om koji se podvrgavaju određenim kardiološkim procedurama. Nađeno je samo jedno retrospektivno japansko ispitivanje koje se bavilo ablacijama u tih bolesnika, provedeno u jednom centru uz tri tehnike ablacije. Uočeno je da je periproceduralni rizik krvarenja bio povećan u bolesnika s KBB-om, u odnosu na one bez KBB-a. Primjena neprekinutog NOAK-i i varfarina tijekom kateterske ablacije u bolesnika s FA-om i KBB-om izvediva je i učinkovita. Manja krvarenja desila su se češće u skupini s CrCl 15 – 49 ml/min na NOAK-ima, nego na varfarinu. Iako razlika nije bila statistički značajna, mogući razlog je nedovoljna veličina uzorka prije nego odsutnost stvarne razlike među skupinama. Magnetska rezonanca nije provedena u svih bolesnika da bi se

otkrili asimptomatski MU-i i mikrokrvarenja u mozgu, što je moglo rezultirati podcijenjenom stopom tromboembolijskih događaja. Budući da je ~20 % bolesnika u varfarinskoj skupini u ovom ispitivanju bilo u subterapijskom antikoagulacijskom rasponu, ovi rezultati sugeriraju da bi primjena NOAK-a kao alternative mogla biti pogodna terapijska opcija u kateterskoj ablaciji bolesnika s FA-om i blagim do umjerenim KBB-om.

Rezultati iz administrativnih baza podataka i zdravstvenih kartona (identificirano najviše američkih), koji su u svojoj suštini retrospektivni, a koji se mogu dobiti relativno brzo i jeftino pa ih je time pronađeno očekivano više nego prospektivnih podataka, uglavnom su konzistentni onima iz temeljnih ispitivanja s NOAK-ima, uz nekoliko iznimaka, koje možda mogu biti posljedina ograničenja tih nerandomiziranih ispitivanja. Budući da je primarna svrha administrativnih baza podataka naplata troškova zdravstvenog osiguranja, a ne israživačka, tako u njima često nedostaju laboratorijski podatci (npr. CrCl, eGFR, INR, tjelesna masa itd.) pa se ne može znati je li doza NOAK-a zaista propisana u skladu s uputom o lijeku. U ograničenja zbog odsutnosti randomizacije spadaju i rezidualne nemjerljive varijable posredne povezanosti, selektivno propisivanje, relativno kratak period praćenja, ograničena veličina uzorka, moguća pogrešna klasifikacija ili šifriranje dijagnoza i ishoda. Dodatno, često je u retrospektivnim podacima iz kliničke prakse bubrežna bolest definirana prema dijagnostičkim šiframa iz administrativnih baza podataka, a ne objektivnim kliničkim mjerenjem. Ostaje i otvoreno pitanje kako se NOAK-i zaista uzimaju u kliničkoj praksi budući da se uglavnom koriste podatci o izdanim lijekovima na temelju recepata, što ne garantira da bolesnici zaista uzimaju svoj NOAK u skladu s uputom o lijeku. Konačno, u nekim analizama NOAK-i su analizirani kao klasa jer zbog nedovoljne statističke snage nije bilo moguće provesti analizu stratificiranu prema individualnom NOAK-u.

Što se tiče malobrojnih prospektivnih ispitivanja, talijansko prospektivno ispitivanje (Becattini i suradnici) pokazalo je da je u bolesnika s FA-om i KBB-om liječenih NOAK-om varijacija bubrežne funkcije česta kroz vrijeme, osobito u onih sa smanjenom početnom bubrežnom

funkcijom i/ili starijom dobi, i/ili zatajivanjem srca, i povezana je s rizikom većeg krvarenja. Identifikacija kliničkih stanja povezanih s pogoršanjem bubrežne funkcije i češće praćenje bubrežne funkcije u takvih bolesnika ključni su za smanjenje rizika većih krvarenja i sigurnije liječenje NOAK-ima. Španjolsko prospektivno ispitivanje (Andreu-Cayuelas i suradnici) rezultiralo je nalazom da je potreba za prilagodbom doze NOAK-a tijekom praćenja česta u bolesnika s FA-om nakon akutne dekompenzacije srčanog zatajivanja, osobito u starijih bolesnika i onih s bubrežnim oštećenjem. Potrebna su dodatna ispitivanja koja bi razjasnila kliničku važnost potrebe za prilagodbom doze i idealni režim praćenja bubrežne funkcije kod zatajivanja srca, kao i drugih podskupina bolesnika s FA-om. Ovi rezultati sugeriraju da bi godišnja procjena bubrežne funkcije u bolesnika s FA-om nakon akutne dekompenzacije srčanog zatajivanja bila neadekvatna i da bi testiranje bubrežne funkcije dva do tri puta godišnje bilo sigurnije za bolesnike u ovom kontekstu, ili čak i češće u bolesnika s bubrežnim oštećenjem ili starijih (≥ 75 godina).

Interesantni su nalazi EHRA upitnika, u kojemu je sudjelovao 41 centar iz Europe: svjesnost o važnosti bubrežne funkcije u bolesnika s FA-om; heterogenost u strategijama prevencije MU-a i kliničkom praćenju bolesnika s FA-om i teškim KBB-om ili na bubrežnoj nadomjestnoj terapiji; nedosljedan pristup u upotrebi NOAK-a i njihovu doziranju u odnosu na prisutnost i težinu KBB-a; varijabilni učinci prisutnosti i težine KBB-a na izbor strategije za smanjenje simptoma FA-a, uključujući upotrebu i doziranje antiaritmika te ablaciju FA-a; varijacije u periproceduralnom vođenju terapije OAK-om (osobito NOAK-om).

Uska suradnja kardiologa i nefrologa (kao što je to u gotovo polovine centara u ovom upitniku), ili multidisciplinarni timovi za FA (samo jedan centar u ovom upitniku) mogli bi poboljšati skrb u bolesnika s FA-om i uznapređovalim KBB-om.

5. ZAKLJUČAK

Zaštita bolesnika s FA-om i KBB-om od razornih posljedica MU-a može biti izazovna jer su oni povećanog rizika i za tromboembolizam i za krvarenja.

Potrebne su dodatne edukacije o važnost korištenja CKD-EPI jednadžbe za procjenu GFR-a jer je pokazala da je pouzdana kroz široki raspon stadija KBB-a. Međutim, u kontekstu liječenja NOAK-ima, bubrežna funkcija trebala bi se određivati izračunavanjem CrCl koristeći Cockcroft–Gault metodu, koja je korištena u većini kliničkih ispitivanja s NOAK-ima.

KBB se može dijagnosticirati i procijeniti isključivo u stabilnim situacijama i ne smije se pomiješati s akutnim zatajivanjem bubrega. U posljednjem slučaju, razine serumskog kreatinina i izračunati CrCl mogu ukazivati na blago smanjenu ili čak normalnu bubrežnu funkciju, dok je ona u stvarnosti teško narušena. U situacijama akutnog zatajivanja bubrega, potrebno je prekinuti terapiju NOAK-om i započeti parenteralnu antikoagulaciju nakon pažljive analize koristi i rizika.

U bolesnika liječenih NOAK-ima bubrežnu funkciju potrebno je redovito pratiti, najmanje jedanput godišnje, kako bi se otkrile promjene u bubrežnoj funkciji i sukladno tome prilagodila doza.

Sve se više ističe pojam povećanog rizika vaskularne kalcifikacije zbog varfarina i razvoja akutne varfarinske nefropatije sa ili bez klinički značajne hematurije. NOAK-i bi mogli biti povezani s manjim rizikom neželjenih bubrežnih ishoda u odnosu na varfarin. Buduća ispitivanja potrebna su da se ustanovi je li utjecaj na pad bubrežne funkcije specifičan za učinak određenog lijeka.

Upotreba doza NOAK-a, koje nisu u skladu s deklariranom uputom, povezana je s lošijim ishodima.

Potrebna su dodatna ispitivanja o optimalnom doziranju NOAK-a i učestalosti praćenja bolesnika s FA-om i KBB-om.

Potrebna su randomizirana ispitivanja koja ispituju OAK-e u bolesnika na hemodijalizi, kao i kontrolirana ispitivanja s NOAK-ima u bolesnika s teškim KBB-om.

Također, potrebna su ispitivanja OAK-a u bolesnika nakon transplantacije bubrega.

Mnogo toga ostaje za naučiti o optimalnoj upotrebi NOAK-a u bolesnika s FA-om i KBB-om. Klinička iskustva s ovim novijim lijekovima još uvijek su ograničena i potrebno je više podataka iz velikih kliničkih ispitivanja, ili čak ispitivanja specifično usmjerena na bolesnike s KBB-om. Unatoč brojnim ograničenjima, nerandomizirana ispitivanja iz kliničke prakse u bolesnika s FA-om i KBB-om dragocjeni su izvor informacija za generiranje hipoteza ili potvrdu postojećih povoljnih nalaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Podatci iz registara u ovome su trenutku ograničeni, no za očekivati je da će nastaviti donositi uvid u sigurnost i učinkovitost NOAK-a u kliničkoj praksi u ovih bolesnika.

Uska suradnja kardiologa i nefrologa ili multidisciplinarni timovi mogli bi poboljšati skrb u bolesnika s FA-om i uznapredovalim KBB-om.

6. LITERATURA

- 1) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS i sur. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e149–246.
- 2) Wyndham CR. Atrial fibrillation: the most common arrhythmia. *Tex Heart Inst J*. 2000;27(3):257–267.
- 3) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
- 4) Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001;285(18), 2370–2375.
- 5) Hering HE. Analyse des Pulsus irregularis perpetuus. *Prag Med Wschr* 1903;28:377–381.
- 6) Hering HE. Das Elektrokardiogramm des Irregularis perpetuus. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin* 1908;94:205–208.
- 7) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609–1678.
- 8) Šmalcelj A, Buljević B. Poremećaji ritma i provođenja. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. ur. *Interna Medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 471–473.
- 9) Brand FN, Abbott RD, Kannel WB i sur. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449–3453.

- 10) Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ i sur. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905–911.
- 11) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i sur. 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(16):1330–1393.
- 12) Bernat R. Farmakoterapija fibrilacije atrija. *Medicus* 2010;19(2):203–214.
- 13) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
- 14) Hylek EM, Go AS, Chang Y i sur. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026.
- 15) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590–592.
- 16) Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C i sur. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
- 17) Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;13:495–504.
- 18) Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of Atrial Fibrillation and Stroke: Gaps in Knowledge and Perspective, Opportunities for Improvement. *Heart Rhythm* 2015;12:e105–113.
- 19) Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H i sur. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF registry. *Thromb Haemost* 2014;111:833–841.
- 20) O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE i sur. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J* 2014;167(4):601–609.e1.

- 21) Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624–631.
- 22) Zalesak M, Siu K, Francis K i sur. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:567–574.
- 23) Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773–778.
- 24) Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677–685.
- 25) Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ i sur. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225–231.
- 26) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857–867.
- 27) Mant J, Hobbs FD, Fletcher K i sur. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
- 28) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY i sur. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.
- 29) 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;137:263–272.
- 30) Pistors R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
- 31) Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389:1238–1252.
- 32) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;1–150.
- 33) Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA* 2015;313(8):837–846.
- 34) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Dostupno na: <http://www.kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>. Pristup 19. 12. 2018.
- 35) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604–612.
- 36) Levey AS, Coresh J, Greene T i sur. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247–254.
- 37) Radišić Biljak V. Procjena glomerularne filtracije-teorija i praksa. 8. kongres Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu s međunarodnim sudjelovanjem Zagreb, Hrvatska, 2015. Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/778607>. Pristup 19. 12. 2019.

- 38) Schwandt A, Denkinger M, Fasching P i sur. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31(9):1376–1383.
- 39) Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O i sur. Evolving importance of kidney disease. *Lancet* 2013;382(9887):158–169.
- 40) Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;44:3103–3108.
- 41) Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4 e001486.
- 42) Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Infram AJ. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol* 2013;23:S71–S78.
- 43) Go AS, Fang MC, Udaltsova N i sur. 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(10):1363–1369.
- 44) Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P i sur. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(6):429–435.
- 45) 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.
- 46) Nakagawa K, Hirai T, Takashima S, i sur. Chronic kidney disease and CHADS2 score independently predict cardiovascular events and mortality in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;107(6):912–916.
- 47) Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, Turakhia M, Setoguchi S, Winkelmayr WC. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012;126(19):2293–2301.

- 48) Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL i sur. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635.
- 49) Gill S, Jun M, Ravani P. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: struggling through thick and thin. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(7):1079–1084.
- 50) Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P i sur. Renal impairment and ischemic stroke risk assessment in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2079–2087.
- 51) Brandenburg VM, Schurgers LJ, Kaesler N i sur. Prevention of vasculopathy by vitamin K supplementation: can we turn fiction into fact? *Atherosclerosis* 2015;240:10–16.
- 52) Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM i sur. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One* 2012;7(8):e43229.
- 53) Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH i sur. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1629–1633.
- 54) Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H i sur. Calcific uraemic arteriopathy (calciophylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:126–132.
- 55) Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ i sur. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.
- 56) Herzog CA, Asinger RW, Berger AK i sur. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int* 2011;80:572–586.
- 57) January CT, Wann LS, Alpert JS i sur. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1–e76.
- 58) Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: The Use of Non-Vitamin K-Dependent Anticoagulants and Vitamin K Antagonists. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(17):287–294.
- 59) Apiksaban: Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na www.ema.europa.eu. Pristup 23. 12. 2018.
- 60) Dabigatran: Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na www.ema.europa.eu. Pristup 23. 12. 2018.
- 61) Rivaroksaban: Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na www.ema.europa.eu. Pristup 23. 12. 2018.
- 62) Wang Y, Bajorek B. New Oral Anticoagulants in Practice: Pharmacological and Practical Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(3):175–189.
- 63) Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i sur. 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(16):1330–1393.
- 64) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i sur. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–992.
- 65) Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L i sur. 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.
- 66) Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U i sur. 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(4):451–460.
- 67) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i sur. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–1151.

- 68) van Ryn J, Stangier J, Haertter S i sur. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116–1127.
- 69) Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(4):259–268.
- 70) Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C i sur. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011;9(11):2168–2175.
- 71) Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J i sur. 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.
- 72) Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ i sur. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RELY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481–2493.
- 73) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i sur. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–891.
- 74) Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D i sur. 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.
- 75) Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y i sur. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134(1):37–47.
- 76) Abe M, Ogawa H, Ishii M i sur. Relation of Stroke and Major Bleeding to Creatinine Clearance in Patients With Atrial Fibrillation (from the Fushimi AF Registry). *Am J Cardiol* 2017;119(8):1229–1237.

- 77) Washam JB, Simon DN, Thomas LE i sur. Pharmacotherapy for atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease: Insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT AF). *J Am Heart Assoc* 2018;7(18):e008928.
- 78) Goto S, Atar D, Bassand J-P i sur. Stroke, major bleeding and mortality in newly diagnosed atrial fibrillation with moderate-to-severe chronic kidney disease: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J* 2015;36(suppl 1):987. P5598.
- 79) Ogawa S, Ikeda T, Kitazono T i sur. Present Profiles of Novel Anticoagulant Use in Japanese Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the Rivaroxaban Postmarketing Surveillance Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(10):2520–2526.
- 80) Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
- 81) Maccallum PK, Mathur R, Hull SA i sur. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3(9):e003343.
- 82) Lip GYH, Keshishian A, Li X i sur. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients: The ARISTOPHANES Study. *Stroke* 2018;49:2933–2944.
- 83) Yao X, Tangri N, Gersh BJ i sur. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(21):2621–2632.
- 84) Prkačin I, Cavrić G, Neseek Adam V i sur. Oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Signa Vitae* 2016;11(suppl 2):41–43.
- 85) Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779–2790.

- 86) Shin J-I, Secora A, Alexander GC i sur. Risks and Benefits of Direct Oral Anticoagulants across the Spectrum of GFR among Incident and Prevalent Patients with Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(8):1144–1152.
- 87) Siontis KC, Zhang X, Eckard A i sur. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519–1529.
- 88) Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother* 2018;52(11):1078–1084.
- 89) Lullo LD, Tripepi G, Ronco C i sur. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to advanced CKD: real world data. *J Nephrol* 2018;31(5):751–756.
- 90) Patel MR, Peacock WF, Tamayo S, Sicignano N, Hopf KP, Yuan Z. Incidence and characteristics of major bleeding among rivaroxaban users with renal disease and nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Exp Emerg Med* 2018;5(1):43–50.
- 91) Weir MR, Berger JS, Ashton V i sur. Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence. *Curr Med Res Opin* 2017;33(10):1891–1900.
- 92) Weir MR, Haskell L, Berger JS i sur. Evaluation of Clinical Outcomes among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated With Warfarin or Rivaroxaban Stratified by Presence or Absence of CKD in a Claims Database. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2017;10:A159.
- 93) Yanagisawa S, Inden Y, Fujii A i sur. Renal function and risk of stroke and bleeding in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: Comparison between uninterrupted direct oral anticoagulants and warfarin administration. *Heart Rhythm* 2018;15(3):348–354.

- 94) Hernandez I, Baik SH, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015;175(1):18–24.
- 95) Chan Y-H, Yeh Y-H, See L-C i sur. Acute kidney injury in Asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(21):2272–2283.
- 96) Loo SY, Coulombe J, Dell'Aniello S, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants in UK patients with nonvalvular atrial fibrillation and chronic kidney disease: a matched cohort study. *BMJ Open* 2018;8(1):e019638.
- 97) Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S i sur. Impact of renal function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels* 2016;31(8):1327–1336.
- 98) Becattini C, Giustozzi M, Ranalli M i sur. Variation of renal function over time is associated with major bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2018;16(5):833–841.
- 99) Andreu-Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM i sur. Impact of variations in kidney function on nonvitamin K oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and recent acute heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(2):134–140.
- 100) Potpara TS, Lenarczyk R, Larsen TB, Deharo J-C, Chen J, Dagres N. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in Europe Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;17(12):1862–1867.
- 101) Clinicaltrials.gov. Dostupno na <https://www.clinicaltrials.gov/>. Pristup 5. 2. 2019.