

# Dlhodobá antikoagulačná liečba u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení – možnosti a úskalia

## Long-term anticoagulant therapy in patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation – possibilities and hazards

Matej Samoší, Tomáš Bolek<sup>1</sup>, Dana Prídavková<sup>1</sup>, Ingrid Škorňová<sup>2</sup>, Kristína Grilusová<sup>1</sup>, Ján Staško<sup>2</sup>, Marián Mokáň<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin

<sup>2</sup>Národné centrum trombózy a hemostázy SR, Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

✉ doc. MUDr. Matej Samoší, PhD. | matej.samos@uniba.sk | www.unm.sk

Doručené do redakcie 11. 4. 2021

Prijaté po recenzii 27. 4. 2021

### Abstrakt

Fibrilácia predsiení (FiP) je najčastejšou supraventrikulárnou poruchou srdcového rytmu u pacientov s diabetes mellitus (DM), pričom DM je spojený s vyšším rizikom vzniku cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s FiP. Nie celkom objasnenou otázkou ostáva, aká je účinnosť a bezpečnosť perorálnej antikoagulačnej liečby v skupine pacientov s DM a či prítomnosť DM ovplyvňuje klinický efekt dlhodobej perorálnej antikoagulačnej liečby pacientov s FiP. Tento článok sumarizuje údaje o účinnosti a bezpečnosti súčasne dostupnej perorálnej antikoagulačnej liečby u pacientov s DM a diskutuje niektoré úskalia a neobjasnené otázky súvisiace s touto liečbou.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus – fibrilácia predsiení – priame perorálne antikoagulancia

### Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent supraventricular heart rhythm disorder in patients with diabetes mellitus (DM). DM is connected with higher risk of stroke and systemic embolism in patients with AF. Recently, it is not entirely clear how efficient and safe is long-term anticoagulation in patients with DM and whether DM affects the clinical efficacy of long-term oral anticoagulation in patients with AF. This article reviews data on efficacy and safety of recently available oral anticoagulant therapy in patients with DM and discusses on some of the hazards and unexplained questions which are connected with this therapy.

**Keywords:** atrial fibrillation – diabetes mellitus – direct oral anticoagulants

### Úvod

Fibrilácia predsiení je častou poruchou srdcového rytmu u pacientov s diabetes mellitus (DM), na čo upozorňujú aj niektoré publikované práce [1]. Za vyšší výskyt FiP u pacientov s DM môže byť zodpovedných niekoľko patofyziologických mechanizmov asociovaných s DM, ako je s DM asociovaná štrukturálna, mechanická a elektrická remodelácia predsiení, diabetická autonómna neuropatia, endotelová dysfunkcia, prozápalový stav, aktivácia systému renín-angiotenzín a diabetom indukovaná patologická neoangiogenéza [2].

Diabetes je spojený s vyšším rizikom vzniku cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie u pa-

cientov s FiP. Navyše kardioembolická CMP má u pacientov s DM horší priebeh a je zaťažená vyšším rizikom vzniku následných komplikácií [3].

Kardioembolická CMP je pritom devastačnou komplikáciou FiP, ktorá môže viesť k dlhodobej invalidizácii, odkázanosti na pomoc inej osoby, nutnosti poskytovania dlhodobej ošetrovateľskej starostlivosti v zdravotníckom zariadení alebo zariadení sociálnych služieb, prípadne až k úmrtiu [4]. Z uvedeného dôvodu je u väčšiny pacientov s FiP indikovaná dlhodobá perorálna antikoagulačná liečba vitamín K-dependentými perorálnymi antikoagulanciami (VKA) alebo priamymi (direktnými, nonvitamín K-dependentnými) alebo starším termínom

novými) perorálnymi antikoagulanciami (Direct/Non-vitamin K/New Oral AnticCoagulant drugs – DOAC/NOAC, resp. DOAK) [5]. Nie celkom objasnenou otázkou ostáva, aká je účinnosť a bezpečnosť perorálnej antikoagulačnej liečby v skupine pacientov s DM a či prítomnosť DM ovplyvňuje klinický efekt dlhodobej perorálnej antikoagulačnej liečby pacientov s FiP [6]. Tento článok sumarizuje údaje o účinnosti a bezpečnosti súčasne dostupnej perorálnej antikoagulačnej liečby u pacientov s DM a diskutuje niektoré úskalia a neobjasnené otázky súvisiace s touto liečbou.

### Vitamín K dependentné perorálne antikoagulanciá u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

Vitamín K-dependentné perorálne antikoagulanciá (VKA), u nás zastúpené warfarínom (schéma a tab), sa v indikácii prevencie CMP u pacientov s FiP používajú desaťročia. Warfarín je antikoagulanciom kumarínového typu. Warfarín vyvoláva antikoagulačný účinok kompetitívnou blokádou vitamín K-reduktázy, čím zabraňuje karboxylácii koagulačného faktora VII, IX a X a ich aktivácii v koagulačnom procese. Účinná antikoagulácia sa vo všeobecnosti dosahuje po 5 dňoch liečby a terapeutický účinok odznieva 4–5 dní po ukončení liečby. Warfarín sa po perorálnom podaní vstrebáva úplne (súčasný príjem potravy však znižuje rýchlosť vstrebávania), maximálna koncentrácia v plazme je dosiahnutá v rozmedzí 3–9 hod, má malý distribučný objem a vysokú väzbu na plazmatické proteíny. Metabolizuje sa na inaktívny metabolit najmä prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 (CYP) 1A2, 3A4, 2C9 a karbonylreduktázou. Polčas warfarínu sa pohybuje medzi 21–89 hodinami. Neaktívne metabolity warfarínu sa vylučujú močom.

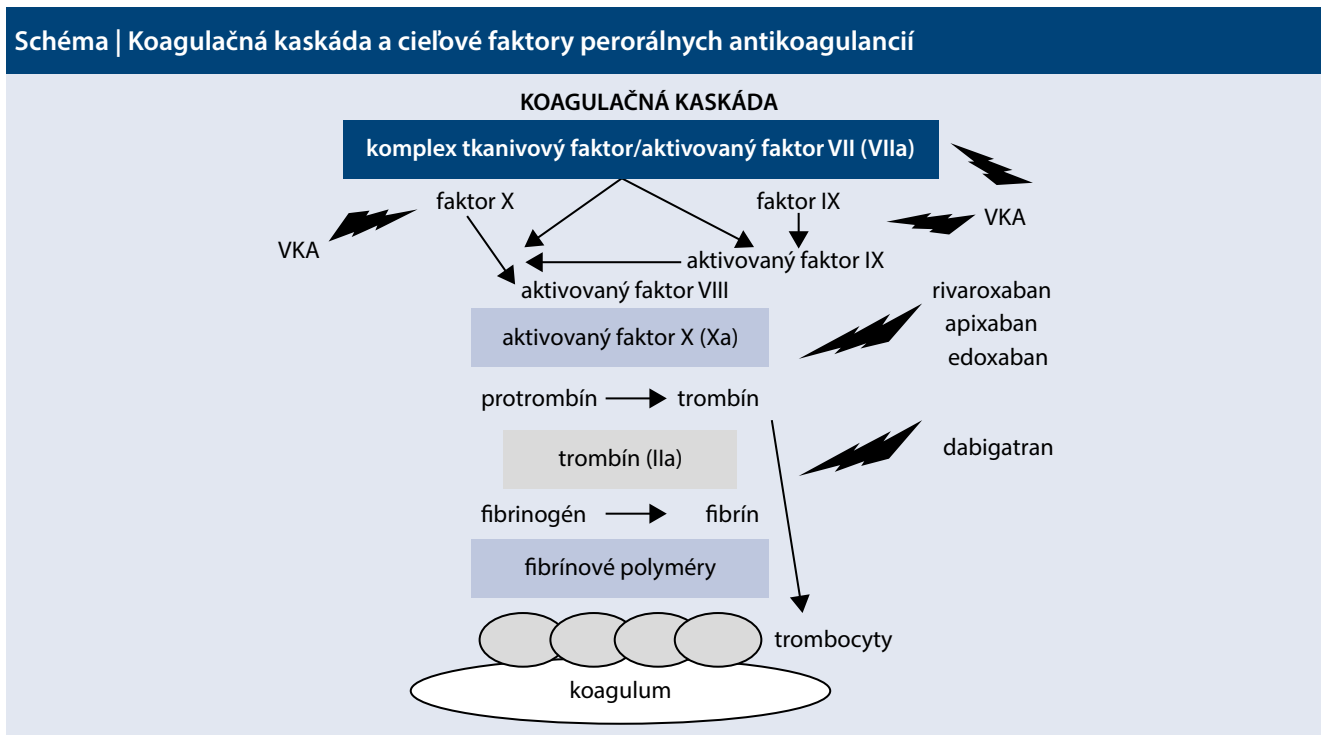
Napriek tomu, že doteraz neboli publikované údaje upozorňujúce na zníženú účinnosť alebo zlý bezpečnostný profil liečby VKA u diabetikov, liečba VKA bola v predchádzajúcej práci u pacientov s DM asociovaná so zvýšenou variabilitou terapeutických hodnôt [7], čo je rizikové z hľadiska vzniku nežiaducich príhod. V súvislosti s použitím u pacientov s DM môže mať ďalej dlhodobá liečba VKA niekoľko nevýhod. Pri liečbe VKA je potrebné časté laboratórne monitorovanie a úprava dávkovania, VKA majú dlho pretrvávajúcu antikoagulačnú aktivitu a dosiahnutie optimálnych terapeutických hodnôt môže byť náročné v dôsledku početných liekových a potravinových interakcií a genetickej variability metabolizmu [8]. Pri zohľadnení skutočnosti, že diabetici majú často zavedenú polyfarmakoterapiu v liečbe DM a jeho komplikácií [9], neprekvapuje, že u diabetikov existuje zvýšené riziko nežiaducich liekových interakcií s VKA s možným dopadom na účinnosť liečby.

Naproti tomu DOAK majú niekoľko potencionálnych terapeutických výhod – predvídateľnejší antikoagulačný účinok, rýchlejší nástup a odznenie účinku, kratší plazmatický polčas, nižšie riziko liekových a potravinových interakcií a skutočnosť, že pri liečbe DOAK nie je potrebné rutinné laboratórne monitorovanie účinku liečby. Všetky uvedené vlastnosti DOAK môžu byť výhodné pri dlhodobej antikoagulačnej liečbe pacientov s DM [6].

### Priame perorálne antikoagulanciá u pacientov s diabetes mellitus a fibriláciou predsiení

#### Dabigatran

Dabigatran (schéma a tab) je priamy inhibítor trombínu (aktivovaného faktora II). Dabigatran-etexilát sa po ab-



VKA – antagonisty vitamínu K

sorpcii (ktorá je pH-dependentná) rýchlo konvertuje na aktívnu formu – dabigatran. Dabigatran je substrátom glykoproteínu P (P-gp), jeho metabolizmus je však nezávislý od CYP. Má plazmatický polčas 14–17 hod a eliminuje sa najmä obličkami (glomerulovou filtráciou). Zmena pH žalúdočnej šťavy, transportnej kapacity P-gp a glomerulovej filtrácie teda môže ovplyvniť farmakokinetiku dabigatranu [10].

Informácie o účinnosti dabigatranu u pacientov s DM a FiP prináša subanalýza štúdie RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [11] a niekoľko postmarketingových štúdií [12,13]. Subanalýza populácie pacientov s DM zaradených do štúdie RE-LY (23,3 % z 18 113 pacientov v štúdiu, t. j. 4 221 pacientov s DM) preukázala, že miera absolútnej redukcie CMP a systémovej embolizácie liečbou dabigatranom oproti warfarínu bola výraznejšia u pacientov s DM oproti pacientom bez DM, pričom riziko závažného krvácania bolo u pacientov s DM pri liečbe dabigatranom porovnateľné s rizikom pri liečbe warfarínom. Záverom tejto subanalýzy jej autori konštatovali, že v štúdiu RE-LY mali pacienti s DM a FiP pri liečbe dabigatranom vyššiu absolútnu redukciu rizika embolických príhod [11]. Podobné výsledky priniesla aj analýza národného diabetologického projektu v Taiwane, v ktorej porovnanie pacientov s DM a FiP liečených dabigatranom oproti warfarínu preukázalo signifikantne nižšiu mortalitu (hazard ratio 0,348, 95 % interval spoľahlivosti 0,157–0,771) pri liečbe dabigatranom [12]. Otázkou, či DM ovplyvňuje koncentrácie DOAK (vrátane dabi-

gatranu) sme sa zaoberali v našej pilotnej prospektívnej štúdiu, v ktorej boli koncentrácie DOAK stanovené špecifickými koagulačnými testami pre jednotlivé DOAK [13]. V tejto štúdiu sme nezistili signifikantný rozdiel v bazálnych a maximálnych koncentráciách dabigatranu u pacientov s DM a FiP v porovnaní s pacientmi bez DM. V súčasnosti dostupné dáta (aj keď limitované) teda naznačujú, že dabigatran dosahuje u pacientov s DM a FiP lepšiu účinnosť v porovnaní s warfarínom pri porovnateľnom bezpečnostnom profile a že DM pravdepodobne neovplyvňuje plazmatické koncentrácie dabigatranu. Dabigatran je však kontraindikovaný u pacientov so stredne závažným a závažným poškodením funkcie obličiek, čo limituje použitie tohto lieku u pacientov s DM, FiP a (diabetickým) ochorením obličiek.

### Apixaban

Apixaban (schéma a tab) je priamy perorálny inhibítor aktivovaného faktora X (FXa). Apixaban je aktívny metabolit, ktorý vykazuje pH-independentnú rozpustnosť vo vode, lineárnu farmakokinetiku a > 50 % biologickú dostupnosť. Maximálne plazmatické koncentrácie sú po perorálnom podaní apixabanu dosiahnuté za 2–4 hodiny, priemerný polčas eliminácie apixabanu je 8–15 hod. Relatívne krátky polčas apixabanu spôsobuje relatívne rýchle odznenie antikoagulačnej aktivity apixabanu v prípade prerušenia jeho podávania, apixaban teda vykazuje rýchly nástup, ale aj rýchle odznenie antikoagulačného účinku. Účinnosť liečby apixabanom

Tab   Perorálne antikoagulancia					
	DOAK				VKA
	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN	WARFARÍN
cieľový faktor	Ila	Xa	Xa	Xa	VII, IX, X
indikácie	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP profylaxia HVT a PE liečba HVT a PE	NV-FiP liečba HVT a PE	NV-FiP liečba HVT a PE profylaxia trombózy mechanických protéz liečba intrakardiálnej trombózy liečba CTEPH
lieková forma	proliek (dabigatran etexilát)	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci	priamo pôsobiaci
hepatálny metabolizmus	ÁNO (glukuronidácia)	ÁNO (CYP3A4, CYP2J2)	ÁNO (CYP3A4/5, CYP21A2, CYP5C8, CYP2C9/19, CYP2J2)	ÁNO (karboxylesteráza 1, CYP3A4/5)	ÁNO (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2 dilučný C9, karbonylreduktáza)
renálny klírens	75–80 %	60–65 %	25–30 %	45–50 %	100 % (neaktívny metabolit)
väzba na proteíny	35 %	95 %	87 %	20 %	97 %
polčas	12–17 hod	9–13 hod	8–15 hod	8–10 hod	21–89 hod
nástup účinku	0,5–2 hod	2–4 hod	1–3 hod	1–2 hod	5 dní
test na laboratórne monitorovanie	dilučné trombínové časy ekarínové časy	anti-Xa-aktivita	anti-Xa-aktivita	anti-Xa-aktivita	INR

CYP – cytochróm P450 CTEPH – chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia HVT – hlboká venózna trombóza INR – „international normalized ratio“ Quickovho testu NV-FiP – nevalvulová fibrilácia predsiení PE – pľúcna embólia

sa nezdá byť ovplyvnená vekom a pohlavím pacienta. Súčasný príjem potravy viedol k zmene maximálnych plazmatických koncentrácií apixabanu o 14 %, čo sa nepovažuje za klinicky relevantné. Apixaban sa teda môže užívať pred alebo po podaní potravy. Apixaban sa vstrebáva najmä v distálnej tretine tenkého čreva, má malý distribučný objem, metabolizuje sa enzýmami CYP 3A4 a v menšej miere aj CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2. Apixaban je tiež substrátom P-gp a má 87 % väzbu na plazmatické bielkoviny. Po perorálnom podaní je väčšina vstrebaneho apixabanu vylúčená biliárnou alebo intestinálnou exkréciou stolicou. Renálnou exkréciou je eliminovaných zhruba 27 % zo vstrebaneho apixabanu [14].

Účinnosť apixabanu v populácii pacientov s DM a FiP bola overovaná v subanalýze štúdie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). Do tejto multicentrickej randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie bolo zaradených 4 547 pacientov s DM (celkovo 24,9 % z pacientov zaradených do štúdie). Pacienti s DM liečení apixabanom mali v tejto štúdii signifikantne nižšie riziko CMP a systémovej embolizácie (hazard ratio: 0,75, 95 % interval spoľahlivosti: 0,53–1,05), nižšiu celkovú mortalitu (hazard ratio: 0,83, 95 % interval spoľahlivosti: 0,67–1,02), nižšiu kardiovaskulárnu mortalitu (hazard ratio: 0,89, 95 % interval spoľahlivosti: 0,66–1,20) a nižší výskyt mozgového krvácania (hazard ratio: 0,49, 95 % interval spoľahlivosti: 0,25–0,95) ako pacienti s DM liečení warfarínom [15]. Navyše naša štúdia spomenutá vyššie nepreukázala signifikantné ovplyvnenie bazálnych a maximálnych koncentrácií apixabanu prítomnosťou DM [13].

Na základe farmakologických vlastností a výsledkov už spomenutých štúdií sa teda apixaban zdá byť vhodným perorálnym antikoagulanciom pre dlhodobú prevenciu CMP a systémovej embolizácie u pacientov s DM a FiP. Výhodou podania apixabanu u pacientov s DM môže byť aj skutočnosť, že apixaban má nízku úroveň renálnej eliminácie a že bolo opakovane dokumentované jeho bezpečné použitie u pacientov s chronickým ochorením obličiek, vrátane terminálneho štádia tohto ochorenia [16]. Nedávno publikovaná randomizovaná štúdia AUGUSTUS (Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation and ACS/PCI) preukázala lepší bezpečnostný profil pridania apixabanu do dvojkombinovanej a trojkombinovanej antitrombotickej liečby oproti warfarínu u pacientov podstupujúcich perkutánne koronárne intervencie, pričom účinnosť liečby z hľadiska nežiaducich ischemických príhod bola porovnateľná [17]. Do tejto štúdie bolo zahrnutých 1 678 pacientov s DM (36,4 %). Vzhľadom na skutočnosť, že pacienti s DM a FiP pomerne často podstupujú koronárne a iné vaskulárne intervencie (často ako následok diabetickej makroangiopatie) býva u nich po týchto výkonoch pomerne častá potreba podávania kombinovanej antitrombotickej liečby. Výsledky tejto spomenutej štúdie jednoznačne potvrdili lepší bezpečnostný profil použitia DOAK v kombinovanej liečbe oproti warfarínu a apixaban sa na jej základe javí ako

veľmi vhodný liek do kombinovanej antitrombotickej liečby, a to aj u pacientov s DM.

### Rivaroxaban

Rivaroxaban (schéma a tab) je ďalší selektívny priamy FXaI schválený pre prevenciu embolických príhod u pacientov s FiP. Rivaroxaban je dobre rozpustný vo vode, rýchlo sa absorbuje, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa po jeho perorálnom podaní dosiahli za 2–4 hod. Rivaroxaban má vysokú absolútnu biologickú dostupnosť (80–100 %). Vstrebávanie rivaroxabanu je urýchlené pri jeho súčasnom podávaní s potravou. Rivaroxaban má vysokú väzbu (92–95 %) na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín. Rivaroxaban sa vylučuje buďto nezmenený obličkami (36 %) alebo po jeho enzymatickej metabolizácii a degenerácii hepatobiliárnym traktom. Rivaroxaban je substrátom P-gp, metabolizuje sa prostredníctvom CYP 3A4/5, CYP 2J2, ako aj metabolickými cestami independentnými od CYP. Plazmatický polčas rivaroxabanu je 5–9 hod u mladších jedincov a 11–13 hod u starších pacientov. Celková expozícia rivaroxabanu je zvýšená u starších jedincov, najskôr v dôsledku zníženej renálnej eliminácie. Rivaroxaban má málo liekových interakcií. Absorpcia a farmakokinetický profil rivaroxabanu sa nezdajú byť ovplyvnené žalúdočným pH. Farmakokinetika rivaroxabanu nebola v predchádzajúcich štúdiách významne ovplyvnená súčasným podávaním naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej, klopidogrelu, enoxaparínu ani warfarínu [18].

Subanalýza účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu u pacientov s DM a FiP (5 695 pacientov = 40 %) zaradených do štúdie 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) preukázala, že účinnosť rivaroxabanu a warfarínu bola u pacientov s DM podobná ako u jedincov bez DM, nebol zistený ani významnejší rozdiel vo výskyte nežiaducich krvácaní. Pacienti s DM mali však v tejto štúdii 1,2-krát vyšší výskyt CMP, 1,5-krát vyššiu vaskulárnu mortalitu a 1,9-krát vyšší výskyt IM v porovnaní s pacientmi bez DM [19]. Už zmienená analýza pacientov s DM liečených NOAK, ktorí boli zahrnutí do národného diabetologického programu v Taiwane [12] tiež preukázala porovnateľnú účinnosť a porovnateľný bezpečnostný profil liečby rivaroxabanom a warfarínom u pacientov s DM a FiP. Taktiež už v spomenutej našej pilotnej analýze vplyvu DM na koncentrácie DOAK u pacientov s FiP, prítomnosť DM signifikantne neovplyvnila bazálne ani maximálne koncentrácie rivaroxabanu [13]. Pridanie rivaroxabanu do kombinovanej liečby s protidoštičkovou liečbou sa zdá byť bezpečnejšie ako pridanie warfarínu [20], čo tiež preferuje použitie DOAK (apixabanu, dabigatranu a rivaroxabanu) v kombinovanej antitrombotickej liečbe u pacientov s DM a FiP, ktorí podstupujú perkutánne koronárne a iné perkutánne vaskulárne intervencie. Pomerne zaujímavé sa v kontexte účinnosti liečby rivaroxabanom u pacientov s DM a FiP zdá byť analýza súboru 32 078 pacientov s DM a FiP liečených

rivaroxabanom (porovnávaná so súborom 83 971 pacientov s DM a FiP liečených warfarínom), ktorá pozorovala 10 % relatívnu redukciu vaskulárnej mortality a menej hospitalizácii pre krvácanie u pacientov liečených rivaroxabanom [21]. Na druhej strane Peacock et al vo svojej štúdii zameranej na výskyt závažného krvácania pri liečbe rivaroxabanom (súbor 44 793 pacientov s FiP liečených rivaroxabanom, z ktorých 12 039 malo DM) upozornili na skutočnosť, že výskyt závažného krvácania pri liečbe rivaroxabanom bol vyšší u pacientov s DM (3,68 verus 2,51 príhod na 100 osôb za rok) v porovnaní s jedincami bez DM [22]. Najnovšia metaanalýza klinických štúdií s rivaroxabanom u pacientov s DM a FiP [23] publikovaná len nedávno (január 2021) preukázala, že liečba rivaroxabanom (v porovnaní s VKA) signifikantne redukovala výskyt CMP a systémovej embolizácie ( $p = 0,002$ ), IM ( $p < 0,001$ ) a závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod ( $p = 0,02$ ) a bola asociovaná s nižším rizikom závažného ( $p = 0,02$ ), mozgového ( $p < 0,001$ ) a závažného gastrointestinálneho ( $p = 0,04$ ) krvácania. Táto metaanalýza teda potvrdila výhodný pomer benefit/riziko použitia rivaroxabanu (oproti použitiu VKA) u diabetikov s FiP.

Rivaroxaban teda u pacientov s DM a FiP vykazuje minimálne porovnateľnú (najskôr však vyššiu) účinnosť a minimálne porovnateľnú bezpečnosť ako liečba VKA. Rivaroxaban môže byť bezpečne použitý aj v kombinovanej liečbe s protidoštičkovými liekmi u pacientov s DM a FiP, ktorí podstupujú vaskulárnu intervenčnú liečbu. Je však možné, že výskyt významných krvácaní pri liečbe rivaroxabanom je vyšší u pacientov s DM v porovnaní s jedincami bez DM.

## Edoxaban

Edoxaban (schéma a tab) je posledný z perorálnych FXaI uvedených do klinickej praxe. Edoxaban má rýchlu absorpciu a predikovatelný, od dávky – závislý antikoagulačný účinok. Edoxaban má 65 % biologickú dostupnosť a jeho absorpcia nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy. Maximálne plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté za 1–3 hod od jeho perorálneho podania, 55 % vstrebanej dávky sa viaže na plazmatické proteíny, plazmatický polčas edoxabanu je 7–10 hod. Približne 50 % z podanej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Zvyšné množstvo sa metabolizuje v pečeni hydrolyzou a enzymatickými procesmi sprostredkovanými CYP 3A4. Edoxaban je substrátom P-gp, potentné induktory, a inhibítory tohto transportného proteínu môžu teda ovplyvniť farmakokinetiku edoxabanu [24].

Subanalýza populácie pacientov s DM zaradených do štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 48) s edoxabanom porovnávala výsledky liečby edoxabanom v porovnaní s warfarínom v skupine 7 624 pacientov s FiP a DM oproti skupine 13 481 pacientov s FiP a bez DM. Pacienti s DM v tejto štúdii boli celkovo mladší, mali vyšší body mass index, vyššie riziko CMP a systémovej embolizácie a vyššiu

anti-Xa aktivitu. Pacienti s DM mali porovnateľný výskyt CMP a systémovej embolizácie ako jedinci bez DM, mali však signifikantne vyššie riziko závažného krvácania. Účinnosť liečby edoxabanom (oproti liečbe warfarínom) v tejto štúdii nebola modifikovaná prítomnosťou DM [25]. V ďalšej postmarketingovej analýze Russa et al [26] autori porovnávali klinický efekt liečby edoxabanom oproti VKA v súbore 270 pacientov s DM a FiP (135 liečených edoxabanom a 135 liečených VKA) počas obdobia sledovania  $27 \pm 3$  mesiacov. V tejto analýze mali pacienti liečení edoxabanom porovnateľný výskyt nežiaducich embolických ako aj krvávacích príhod. Žiadne ďalšie štúdie porovnávajúce klinický efekt liečby edoxabanom u pacientov s DM a FiP neboli doteraz publikované. Doteraz dostupné (aj keď veľmi limitované – z 2 štúdií) dáta teda svedčia pre porovnateľnú účinnosť edoxabanu a VKA v prevencii nežiaducich embolických príhod u diabetikov s FiP, nie je však vylúčené, že diabetici liečení edoxabanom majú vyššie riziko nežiaduceho krvácania ako jedinci bez DM.

## Niektoré nezodpovedané úskalia dlhodobej antikoagulačnej liečby (DOAK) u pacientov s diabetes mellitus

V prvom rade je potrebné uviesť, že stále existujú nezodpovedané otázky ohľadom liekových interakcií medzi liečbou (direktnými) perorálnymi antikoagulantami a anti-diabetickou liečbou, pričom ako už bolo spomenuté, polyfarmakoterapia je v liečbe pacientov s DM pomerne častá [9]. Napriek skutočnosti, že DOAK majú v zásade lepší farmakologický profil v porovnaní s VKA a metabolický profil väčšiny antidiabetík nevedie k predpokladu takejto liekovej interakcie, doteraz nebola publikovaná štúdia, ktorá by špecificky sledovala vplyv liečby derivátmi sulfonylurey, inkretínovými mimetikami, inhibítormi sodíkového-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2i) a inzulínmi na anti-IIa a anti-Xa aktivitu DOAK [6]. Je nepochybné, že v blízkej budúcnosti bude potrebné realizovať takéto štúdie.

Druhou nezodpovedanou otázkou ostáva, ako postupovať pri dlhodobej antikoagulačnej liečbe u diabetikov s chronickým ochorením obličiek a zníženou eliminačnou schopnosťou obličiek. Pri voľbe stratégie dlhodobej antikoagulačnej liečby u pacientov s DM je vždy potrebné zohľadniť skutočnosť, že prevalencia chronického ochorenia obličiek je v tejto skupine pacientov pomerne vysoká (28,4–35,5 %) a že pacienti s DM sú riziková aj vo vzťahu k náhlemu poklesu obličkových funkcií. Je potrebné uviesť, že pacienti s významným poškodením funkcie obličiek boli vylúčení zo všetkých štúdií 3. fázy klinického skúšania DOAK. Ďalej je potrebné uviesť, že doteraz neexistuje štúdia, ktorá by špeciálne overovala účinnosť a bezpečnosť liečby DOAK u pacientov s diabetickým ochorením obličiek. Tieto údaje môžu byť získané len zo štúdií u pacientov s neselektovaným typom obličkových ochorení, pričom sa zdá, že u pacientov s ľahko a stredne významne redukovanou glomerulovou filtráciou v zásade dosahuje liečba DOAK lepšiu účin-

nosť (nižšie riziko CMP), ako aj lepší bezpečnostný profil (nižšie riziko závažného krvácania) v porovnaní s liečbou VKA [27]. Bezpečnostný profil tejto liečby je však stále otáznym najmä v prípade použitia dabigatranu, nakoľko v prípade tohto lieku boli popísané prípady život ohrozujúceho krvácania u jedincov s akútnym poškodením obličiek/akútnym zhoršením chronického ochorenia obličiek [28]. Podľa doteraz dostupných údajov sa u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek zdá byť bezpečná liečba apixabanom a edoxabanom [29,30], pričom použitie apixabanu v tejto skupine pacientov bolo schválené v Spojených štátoch liekovou agentúrou US FDA. Napriek uvedenej skutočnosti je na Slovensku stále liečba DOAK u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek kontraindikovaná. Liečbu DOAK možno použiť teda len u diabetikov s ľahkým a stredne významným poškodením obličkových funkcií (po zohľadnení pomeru rizika a výhod) [6].

Nakoniec je potrebné si uvedomiť, že štúdie 3. fázy klinického skúšania s DOAK neboli primárne zamerané na overenie účinnosti a bezpečnosti DOAK u pacientov s DM a že doteraz nebola publikovaná žiadna prospektívna štúdia, ktorá by priamo porovnala účinnosť a bezpečnosť jednotlivých DOAK (dabigatran verus apixaban verus rivaroxaban verus edoxaban) u pacientov s DM a FiP. Akékoľvek porovnanie jednotlivých DOAK publikované v odbornej literatúre je teda nepriame a vychádza zo štúdií na odlišných súboroch pacientov, ktoré porovnávali konkrétny DOAK oproti warfarínu alebo z retrospektívnych analýz súborov pacientov a registrov. Dokiaľ nebude uskutočnená takáto prospektívna štúdia, nebude jednoznačne možné povedať, ktorý DOAK je u pacientov s DM a FiP najvhodnejší a konkrétna voľba bude stále v rukách ošetrojúceho lekára, ktorý by mal pri voľbe zohľadniť rizikový profil každého konkrétneho pacienta a možné benefity/riziká konkrétneho DOAK.

## Záver

DOAK podľa dostupných štúdií vykazujú u pacientov s FiP a DM lepší farmakologický profil (porovnateľnú alebo lepšiu účinnosť a porovnateľnú alebo lepšiu bezpečnosť) ako liečba VKA, a preto by mali byť preferované pri dlhodobej antikoagulačnej liečbe diabetikov s FiP. Pri použití DOAK u pacientov s DM a FiP je však stále potrebné zohľadniť doteraz nie celkom zodpovedané otázky diskutované v tomto článku.

## Podakovanie

Práca bola podporená projektom ITMS2014+: 313011V344: „Dlhodobý strategický výskum prevencie, intervencie a mechanizmov obezity a jej komorbidít“.

## Konflikt záujmu

Autori článku nemajú konflikt záujmu.

## Literatúra

1. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation.

Diabetes Care 2009; 32(10): 1851–1856. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/dc09-0939>>.

2. Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. Arch Cardiovasc Dis 2015; 108(4): 269–276. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.acvd.2015.01.009>>.

3. Klem I, Wehinger C, Schneider B et al. Diabetic atrial fibrillation patients: mortality and risk for stroke or embolism during a 10-year follow-up. Diabetes Metab Res Rev 2003; 19(4): 320–328. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/dmrr.386>>.

4. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989–1990. Stroke 2002; 33(4): 1034–1040. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/01.str.0000012515.66889.24>>.

5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. [ESC Scientific Document Group]. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2021; 42(5): 373–498. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/eurheartj/ehaa612>>.

6. Prídavková D, Samoš M, Bolek T et al. Type 2 Diabetes, Atrial Fibrillation, and Direct Oral Anticoagulation. J Diabetes Res 2019; 2019: 5158308. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1155/2019/5158308>>.

7. Liang HF, Du X, Zhou YC et al. Control of Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Warfarin: A Study from the Chinese Atrial Fibrillation Registry. Med Sci Monit 2019; 25: 4691–4698. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.12659/MSM.917131>>.

8. Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. J Thromb Thrombolysis 2011; 31(3): 249–258. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s11239-011-0555-z>>.

9. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S et al. Pill Burden in Patients With Type 2 Diabetes in Germany: Subanalysis From the Prospective, Non-interventional PROVIL Study. Clin Diabetes 2015; 33(2): 55–61. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/diaclin.33.2.55>>.

10. Antonijević NM, Zivkovic ID, Jovanovic LM et al. Dabigatran-Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab 2017; 18(7): 622–635. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2174/1389200218666170427113504>>.

11. Brambatti M, Darius H, Oldgren J et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. Int J Cardiol 2015; 196: 127–131. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.141>>.

12. Hsu CC, Hsu PF, Sung SH et al. Is There a Preferred Stroke Prevention Strategy for Diabetic Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation? Comparing Warfarin, Dabigatran and Rivaroxaban. Thromb Haemost 2018; 118(1): 72–81. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1160/TH17-02-0095>>.

13. Samoš M, Bolek T, Stančíková L et al. Does type 2 diabetes affect the on-treatment levels of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation? Diabetes Res Clin Pract 2018; 135: 172–177. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.diabres.2017.11.024>>.

14. Kubisz P, Stančíková L, Dobrotova M et al. Apixaban-Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug Metab 2017; 18(7): 609–621. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2174/1389200218666170424151551>>.

15. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2015; 1(2): 86–94. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/ehjcvp/pvu024>>.

16. Siontis KC, Zhang X, Eckard A et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation 2018; 138(15): 1519–1529. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418>>.

17. Lopes RD, Heizer G, Aronson R et al. [AUGUSTUS Investigators]. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2019; 380(16): 1509–1524. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1817083>>.

18. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z et al. Rivaroxaban – Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. Curr Drug

- Metab 2017; 18(7): 636–642. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.2174/1389200218666170518165443>>.
19. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL et al. [ROCKET AF Steering Committee and Investigators]. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015; 170(4): 675–682. e8. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006>>.
20. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2423–2434. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1056/NEJMoa1611594>>.
21. Coleman CI, Costa OS, Brescia CW et al. Thromboembolism, bleeding and vascular death in nonvalvular atrial fibrillation patients with type 2 diabetes receiving rivaroxaban or warfarin. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20(1): 52. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1186/s12933-021-01250-5>>.
22. Peacock WF, Tamayo S, Sicignano N et al. Comparison of the Incidence of Major Bleeding With Rivaroxaban Use Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2017; 119(5): 753–759. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.023>>.
23. Hua Y, Sun JY, Su Y et al. The Safety and Efficacy of Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21(1): 51–61. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s40256-020-00407-z>>.
24. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J* 2014; 35(28): 1844–1855. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1093/eurheartj/ehu181>>.
25. Plitt A, Ruff CT, Goudev A et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2020; 304: 185–191. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.009>>.
26. Russo V, Attena E, Rago A et al. Clinical Outcome of Edoxaban vs. Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Results from a Multicenter, Propensity-Matched, Real-World Cohort Study. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1621. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.3390/jcm9061621>>.
27. Zou R, Tao J, Shi W et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res* 2017; 160: 41–50. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.013>>.
28. Pfrepper C, Peschka A, Weidhase L et al. Management of Dabigatran-associated bleeding in two elderly patients with acute renal failure. *Ann Hematol* 2018; 97(12): 2519–2521. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s00277-018-3376-8>>.
29. Pathak R, Pandit A, Karmacharya P, Aryal MR, Ghimire S, Poudel DR, Shamoun FE. Meta-analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment. *Am J Cardiol* 2015; 115(3): 323–327. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.042>>.
30. Fazio G, Dentamaro I, Gambacurta R et al. Safety of Edoxaban 30 mg in Elderly Patients with Severe Renal Impairment. *Clin Drug Investig* 2018; 38(11): 1023–1030. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s40261-018-0693-6>>.