

zároveň vykazují zvýšené riziko krvácivých komplikací, což činí volbu optimální antikoagulační léčby obzvláště obtížnou (3).

Ještě před zavedením přímých perorálních antikoagulancií (NOAC, resp. DOAC) byla hlavní možností farmakologické prevence tromboembolických komplikací léčba antagonisty vitamínu K (VKA), zejména warfarinem. Tento přístup umožnil významné snížení rizika ischemické CMP, avšak byl zatížen řadou limitací – nutností pravidelného monitorování INR, úzkým terapeutickým rozmezím, četnými lékovými a dietními interakcemi a významnou interindividuální variabilitou odpovědi na léčbu (4). U pacientů s CKD se navíc warfarin ukázal jako problematický kvůli častým výkyvům v účinnosti, zvýšenému riziku krvácení a negativnímu vlivu na kalcium-fosfátový metabolismus a cévní kalcifikace, vzácně pro kalcifikující uremickou arteriolopatii (kalcifylaxi) (5). Alternativou byly nízkomolekulární hepariny nebo fondaparinux, jejichž použití je však u pokročilé CKD omezeno rizikem kumulace a absencí dostatečné evidence účinnosti (6, 7). Antiagregační léčba se jako náhrada za antikoagulaci neosvědčila a není v této indikaci doporučena (8).

Zásadní změnu přineslo zavedení NOAC – přímých inhibitorů trombinu (dabigatran) a zejména inhibitorů faktoru Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Tyto léky nabízejí předvídatelnou farmakokinetiku, fixní dávkování bez rutinní nutnosti laboratorní monitorace a nižší riziko některých typů krvácení oproti warfarinu. Přesto zůstává otázka jejich bezpečnosti a účinnosti u pacientů s různými stadii CKD předmětem intenzivního klinického výzkumu a diskuze, neboť renální eliminace hraje u této skupiny nemocných klíčovou roli.

Cílem tohoto článku je shrnout dostupné poznatky o indikacích, účinnosti a bezpečnosti NOAC u pacientů s CKD a zasadit je do kontextu současných doporučení a klinické praxe.

Možnosti prevence tromboembolických komplikací u pacientů s FS a CKD

Volba antikoagulační terapie u nemocných s fibrilací síní (FS) a chronickým onemocněním ledvin (CKD) představuje komplexní rozhodnutí, v němž je třeba zohlednit tromboembolické i krvácivé riziko, stadium renální insuficience a dostupnost jednotlivých léčiv.

Warfarin zůstává jediným perorálním antikoagulanciem, které lze on-label podávat i pacientům s terminálním selháním ledvin (CKD G5, dialýza). Je účinný v prevenci ischemických cévních mozkových příhod, nicméně u této populace je jeho použití provázeno častým kolísáním INR, vyšším rizikem závažného krvácení a tzv. warfarinové nefropatie. Negativně ovlivňuje i kalciofosfátový metabolismus, přispívá k cévním kalcifikacím a může indukovat kalcifylaxi (4, 5).

Podle doporučení ESC 2024 by měl být warfarin (cílové INR 2,0–3,0) zvážen pouze u pečlivě vybraných pacientů s eGFR < 15 ml/min¹ nebo u dialyzovaných. Nadále je u pacientů s fibrilací síní indikován u mechanických chlopenních náhrad, významné mitrální stenózy a antifosfolipidového syndromu (9).

Dabigatran je z 80 % eliminován renálně, proto je jeho použití limitováno sníženou funkcí ledvin. Při eGFR < 30 ml/min/1,73 m² je kontraindikován. Riziko kumulace hrozí i u vyšších stadií CKD, u starších pacientů a při interakcích s inhibitory P-glykoproteinu. Vzhledem k těmto vlastnostem není dabigatran preferovaným NOAC u pacientů s pokročilým CKD a jeho použití u pacientů s kolísající renální funkcí je proto často rizikové (10).

LMWH (např. enoxaparin, nadroparin, bemiparin) mají při CKD G4–5 tendenci k akumulaci a zvyšují riziko krvácení. V praxi jsou někdy používány off-label u dialyzovaných pacientů s fibrilací síní, avšak bez dostatečné evidence účinnosti a bezpečnosti. V pokročilé CKD je nutná redukce dávek a monitorace antiXa aktivity. (11) V souvislosti s touto praxí je třeba si uvědomit, že dle SmPC jsou LMWH indikovány u pacientů s terminálním selháním ledvin k prevenci srážení v mimotělním okruhu, v ostatních indikacích (fibrilace síní a prevence a léčba venózní tromboembolické nemoci – TEN) nejsou doporučeny. Stejná dikce v SmPC je užitá např. u apixabanu, který rovněž není u pacientů v CKD G5 doporučen, přesto jsou v praxi LMWH užívány častěji – dle názoru autorů – z více důvodů: donedávna striktní preskripční omezení, kdy nefrolog či lékař hemodialyzačního střediska k úhradě z prostředků zdravotního pojištění NOAC předepisovat nemohl, kratší zkušenost s NOAC, v minulosti liberálnější indikace v indikacích prevence CMP a systémové embolizace fibrilace síní a prevence a léčba tromboembolické nemoci u enoxaparínu. V praxi jsou podceňována rizika a omezení daná častými subkutánními injekcemi (bolestivost, rizika infekce, popsána byla i AA amyloidóza po frekventních s. c. injekcích proteinových a peptidových substancí) (31).

Fondaparinux – syntetický inhibitor faktoru Xa – je kontraindikován při eGFR < 30 ml/min. Nemá indikaci pro fibrilaci síní (FS); jeho použití v tomto kontextu se omezuje na specifické situace, např. heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Zásadní nevýhodou fondaparinuxu je absence antidota, naopak bylo popsáno jeho úspěšné off-label užití u nespolupracujících pacientů léčených hemodialýzou, jimž byl podáván při dialyzačním sezení, a kdy zároveň bylo ověřeno trvání antikoagulačního efektu až do další dialyzační procedury (12).

Antiagregační léčba: monoterapie kyselinou acetylsalicylovou ani inhibitory P2Y12 není adekvátní alternativou k antikoagulační léčbě u pacientů s FS. Studie (ACTIVE W, AVERROES) prokázaly nižší účinnost oproti OAC při srovnatelném riziku krvácení. Antiagregancia mají své místo pouze ve specifických situacích (např. u pacientů s akutními koronárními syndromy nebo při udržení průchodnosti cévního přístupu u dialyzovaných), nikoli v rutinní prevenci CMP u FS (13, 14).

Přímé inhibitory faktoru Xa u pacientů s CKD

Přímé inhibitory faktoru Xa (FXa) blokují jak cirkulující, tak na trombu vázaný FXa, a tím přerušují tvorbu trombinu v koagulační kaskádě (15). Klinicky jsou dostupné perorální molekuly rivaroxaban, apixaban

1 V tomto textu je ke kvantifikaci renální funkce užívána jak vypočtená glomerulární filtrace (eGFR), tak clearance kreatininu (CrCl). Je tomu tak proto, že ke zhodnocení renální funkce byla v registračních studiích (prováděných na přelomu 20./21. století) užívána clearance kreatininu (nejčastěji vypočtená s použitím vzorce dle Cockrofta a Gaulta), v současnosti však naprosto převažuje automatické stanovování eGFR z hodnoty sérového kreatininu. V praxi jsou si tyto hodnoty velmi blízké a u naprosté většiny pacientů je možné kalkulovat s hodnotou eGFR získanou pomocí některého z doporučených vzorců (nejčastěji CKD-EPI). Samozřejmě je nutné zohlednit limitace těchto hodnot např. u pacientů se svalovou atrofií, po amputacích apod. a v takové situaci zhodnotit renální funkci přesněji (např. pomocí hodnot vypočtených z cystatinu C apod.).