

## Edoxaban

Edoxaban (Lixiana® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s poločasem 10–14 h, dávkovaný 1× denně. Přibližně 50 % dávky je vyloučeno ledvinami v nezměněné podobě, zbytek je metabolizován a vyloučen žlučí/stolicí (24).

Indikace jsou totožné jako u ostatních NOAC (FS, léčba TEN a sekundární prevence). V indikaci TEN musí předcházet 5–10denní parenterální antikoagulace, v praxi nejčastěji nízkomolekulárním heparinem.

Standardní dávka edoxabanu je 60 mg 1× denně, při CrCl 15–50 ml/min, hmotnosti ≤ 60 kg nebo současném podání silného P-gp inhibitoru je doporučeno snížení na 30 mg 1× denně (25).

Edoxaban je kontraindikován při CrCl < 15 ml/min a také není doporučen při CrCl > 95 ml/min pro sníženou účinnost v prevenci CMP u FS (riziko embolických příhod bylo v ENGAGE AF-TIMI 48 vyšší než u warfarinu v této podskupině) (26).

Podobně jako ostatní FXa inhibitory je edoxaban substrátem P-gp. Silné inhibitory zvyšují expozici, je proto nutné snížení dávky na 30 mg. Induktory snižují účinek, při jejich podávání je nutné vyvarovat se kombinace (24, 25).

Monitorace není rutinně nutná, lze zvážit anti-FXa aktivitu kalibrovanou na edoxaban.

Bezpečnostní profil je podobný jako u rivaroxabanu – nižší výskyt intrakraniálních krvácení vs. warfarin, krvácení do GIT je srovnatelně časté. Limitací zůstává omezená data u pacientů s terminálním selháním ledvin a na dialýze – v této skupině není edoxaban doporučen.

## Dabigatran

Dabigatran etexilát (Pradaxa® a další) je perorální přímý reverzibilní inhibitor trombinu a jediný zástupce své třídy dostupný v klinické praxi. Podává se jako perorální proléčivo, které je po absorpci rychle hydrolyzováno na aktivní dabigatran. Eliminační poločas u osob s normální funkcí ledvin činí přibližně 12–17 hodin, maximální účinku je dosaženo za 2–3 hodiny po požití. Biologická dostupnost je asi 6–7 % a není ovlivněna jídlem, avšak kapsle se nesmí otevírat ani drtit (pro riziko výrazného zvýšení biologické dostupnosti) (1, 3, 27).

Zásadním farmakokinetickým rysem dabigatranu je renální exkrece ≈ 80 %, což činí renální funkci klíčovým faktorem pro dávkování i bezpečnost. Při eGFR > 50 ml/min je poločas jen mírně prodloužen, u CKD G4–5 však může dosáhnout 28–34 h a výrazně roste riziko kumulace a krvácení. Dabigatran je dialyzovatelný (během 4h HD lze odstranit 50–60 % dávky; při HDF až 60–70 %), **což je v některých situacích výhodou** v případě předávkování či závažného krvácení (1, 3, 27).

Dabigatran je schválen k prevenci CMP a systémové embolie u nevalvulární FS, k léčbě a sekundární prevenci TEN (po úvodní parenterální léčbě) a k profylaxi TEN po ortopedických výkonech. Není určen pro pacienty s mechanickou chlopenní náhradou nebo těhotné ženy.

V České republice jsou dostupné síly 110 mg a 150 mg.

- Dávkování u fibrilace síní: 150 mg 2× denně (plná dávka); 110 mg 2× denně u nemocných > 80 let, s vyšším krvácivým rizikem nebo při současném podávání verapamilu.
- Léčba TEN 150 mg 2× denně po 5–10 dnech parenterální antikoagulace (plná dávka).

Při CrCl 30–50 ml/min se doporučuje redukce dávky (110 mg 2× denně) – zejména u **vyššího rizika krvácení**, dle individuálního posouzení.

- při CrCl < 30 ml/min není podání doporučeno vzhledem k významné renální eliminaci ≈ 80 %.

Dabigatran je substrát P-glykoproteinu – inhibitory (verapamil, amiodaron, klaritromycin) zvyšují expozici, induktory (rifampicin) snižují účinek. Není metabolizován CYP450, a proto má méně interakcí na této úrovni než VKA nebo rivaroxaban/apixaban (27).

Rutinní laboratorní monitorace sérových koncentrací dabigatranu není nutná, ale před zahájením léčby je doporučeno stanovení krevního obrazu, INR, aPTT a sérového kreatininu. Při nejistotě o účinku je nejcitlivějším testem dilutovaný trombinový čas (dTT) nebo ecarin clotting time (ECT); aPTT bývá při terapeutických hladinách mírně prodloužen, ale není vhodný ke kvantifikaci účinku. Normální trombinový čas (tedy snadno dostupné vyšetření) prakticky vylučuje významný antikoagulační efekt dabigatranu (28).

Hlavní nežádoucí účinek představuje krvácení. Metaanalýzy ukazují obdobné celkové riziko krvácení jako warfarin, s nižším výskytem intracerebrálních krvácení, ale s mírně vyšším rizikem GIT krvácení při dávce 150 mg 2× denně (29). Specifické antidotum idarucizumab (5 g i. v.) umožňuje rychlou reverzi účinku. Častým nežádoucím účinkem dabigatranu je dyspepsie (až 15–20 % pacientů), která může vést k ukončení léčby. U pacientů s CKD je nutná pečlivá úvodní i průběžná kontrola renálních funkcí. I lehký pokles eGFR může vést k významnému zvýšení plazmatických hladin a rizika krvácení. U starších osob (> 65 let), při nízké tělesné hmotnosti nebo při současném podání P-gp inhibitorů je riziko kumulace ještě vyšší. Dabigatran je tedy velmi rizikový u pacientů s CKD G4–5 či u dialyzovaných, a to jak z důvodu vysoké renální eliminace, tak z rizika akutní nefropatie indukované antikoagulancii (ARN – anticoagulant related nephropathy) (30). U pacientů s těžce omezenou (eGFR pod 30 ml/min) či kolísající funkcí ledvin je vhodné preferovat jiná NOAC (apixaban) nebo warfarin.

## Závěr

Rozhodování o antikoagulační léčbě u pacientů s fibrilací síní a chronickým onemocněním ledvin není vždy snadné – tito nemocní mají současně zvýšené tromboembolické i krvácivé riziko, a proto je volba optimální terapie vždy výsledkem individuálního zhodnocení přínosů a rizik.

Zavedení NOAC znamenalo zásadní posun v prevenci tromboembolických příhod – díky předvídatelné farmakokinetice, fixnímu dávkování a nižšímu riziku intrakraniálního krvácení ve srovnání s warfarinem. Výběr konkrétního NOAC u pacientů s CKD by měl respektovat míru renální exkrece dané molekuly:

- Apixaban má nejnižší renální eliminaci a nejvíce dat pro použití u CKD G4, proto je obvykle preferovanou volbou.
- Rivaroxaban a edoxaban jsou vhodné při eGFR ≥ 30 ml/min, s redukcí dávky při mírné až střední CKD.