

Indikace, účinnost a bezpečnost NOAC u pacientů s CKD

Marie Vanková¹, Kateřina Oulehle¹, Oskar Zakiyanov², Jan Vachek^{1,2}, Vladimír Tesař²

¹Interní oddělení s hemodialyzačním střediskem, Klatovská nemocnice, a. s.

²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je významným nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality. U těchto pacientů je častý výskyt fibrilace síní i žilního tromboembolismu, což klade nároky na správnou volbu bezpečné a zároveň efektivní antikoagulační léčby. Volba vhodného antikoagulancia je však u nemocných s CKD komplikována jednak vyšším rizikem krvácivých komplikací, jednak změněnou farmakokinetikou léčiv s renální eliminací. Nová perorální antikoagulancia (NOAC) představují v poslední dekádě stále častější alternativu k warfarinu a postupně se stala preferovanou volbou u většiny pacientů s fibrilací síní i žilním tromboembolismem. U pacientů s CKD je jejich podávání rovněž stále častější, nicméně vyžaduje individualizovaný přístup s ohledem na stupeň renální insuficience. Cílem tohoto sdělení je podat přehled současných indikací, účinnosti a bezpečnosti NOAC u nemocných s CKD, shrnout dostupná klinická data a formulovat praktická doporučení pro každodenní praxi internisty.

Klíčová slova: fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, antikoagulační léčba, warfarin, NOAC/DOAC, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, účinnost, bezpečnost, krvácivé komplikace, prevence cévní mozkové příhody.

Indications, efficacy, and safety of NOACs in patients with CKD

Chronic kidney disease (CKD) represents a significant and independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Patients with CKD frequently present with atrial fibrillation and venous thromboembolism, creating a clinical need for optimal anticoagulation strategies that balance efficacy and safety. However, the selection of an appropriate anticoagulant in this population is challenging, owing both to the increased risk of bleeding complications and to the altered pharmacokinetics of renally excreted agents.

Over the past decade, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have emerged as a widely adopted alternative to warfarin and have progressively become the preferred option for most patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism. Their use among patients with CKD is also increasing, yet it requires an individualized approach that carefully considers the degree of renal impairment.

The objective of this review is to summarize current indications, efficacy, and safety data for NOACs in patients with CKD, to synthesize the available clinical evidence, and to provide practical recommendations for their use in routine internal medicine practice.

Key words: atrial fibrillation, chronic kidney disease, anticoagulation therapy, warfarin, NOAC, DOAC, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, efficacy, safety, bleeding complications, stroke prevention.

Úvod

Fibrilace síní (FS) představuje nejčastější perzistující srdeční arytmií a významný rizikový faktor ischemické cévní mozkové příhody (CMP)

a systémové embolie (1). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) je prevalence FS vyšší než v běžné populaci a tromboembolické riziko se dále zvyšuje se zhoršující se funkcí ledvin (2). Tito nemocní

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 provázáno 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 enoxaparinu. 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 trombocytopenii (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 Cockcrofta 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.).

a edoxaban; parenterální FXa inhibitor pro běžné použití k dispozici není. NOAC se dávkuje fixně bez rutinní laboratorní monitorace; měření anti-FXa aktivita/hladin může mít význam v atypických situacích (pochybnosti o absorpci či complianci, extrémní BMI, významné lékové interakce). Z pohledu užití u pacientů CKD je podstatné, že 25–35 % dávky je v této třídě eliminováno ledvinami a že všechny jsou substráty P-glykoproteinu; rivaroxaban a apixaban navíc podléhají metabolismu CYP3A4 (různě výrazně), což podmiňuje interakce se silnými inhibitory/induktory. U obézních (BMI >40 kg/m² nebo >120 kg) jsou dle současných doporučení při léčbě TEN použitelné standardní dávky apixabanu i rivaroxabanu; po bariatrickém výkonu je vhodné krátkodobě preferovat parenterální léčbu a při přechodu na DOAC ověřit absorpci (např. trough hladinou) (16, 17).

K antagonizaci účinku xabanů je dostupný andexanet alfa, jehož podávání je však finančně náročnější a organizačně i technicky složitější než u idarucizumabu – vyžaduje podání úvodního bolusu následovaného delší infuzí. Na rozdíl od idarucizumabu, který účinkuje prakticky okamžitě po jednorázovém podání a je určen specificky pro dabigatran, má andexanet alfa kratší biologický poločas, jeho účinek může být přechodný a je spojen s rizikem reaktivity anti-Xa aktivity či tromboembolických komplikací.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s poločasem přibližně 5–9 h (u seniorů až 11–13 h). Biologická dostupnost dávek 15 a 20 mg je vyšší při podání s jídlem (doporučeno je proto podávání s jídlem), část dávky je metabolizována (CYP3A4/5, CYP2J2) a přibližně třetina je eliminována ledvinami v nezměněné formě. Je substrátem P-glykoproteinu. Z hlediska CKD z toho plyne citlivost na pokles eGFR i na silné inhibitory/induktory CYP3A4 a P-glykoproteinu (15).

Indikacemi rivaroxabanu jsou prevence CMP/systemové embolie u nevalvulární fibrilace síní (FS), léčba a sekundární prevence TEN (HŽT/PE) včetně režimu prodloužené sekundární prevence nízkou dávkou, profylaxe TEN po velkých ortopedických výkonech a kardiovaskulární prevence (2,5 mg 2x denně v kombinaci s ASA u vybraných pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním).

Dávkování je následující:

- FS: obvykle 20 mg 1x denně s jídlem; při renálním postižení je doporučena redukce na 15 mg 1x denně (typicky pro CrCl/eGFR ≤50 ml/min; u <15 ml/min SmPC není podávání rivaroxabanu doporučeno).
- Léčba tromboembolické nemoci: 15 mg 2x denně po 21 dní, poté 20 mg 1x denně (s jídlem). Pro vybrané nemocné v dlouhodobé sekundární prevenci lze snížit na 10 mg 1x denně; u vysokého rizika rekurence se preferuje 20 mg.
- Profylaxe po ortopedických operacích: obvykle 10 mg 1x denně. U pokročilého CKD platí přísnější limity: pro indikace TEN se rivaroxaban nedoporučuje při CrCl <30 ml/min a není doporučen při CrCl <15 ml/min. V praxi je nutná pravidelná re-evaluace renálních funkcí (min. 1–2x/rok, častěji při eGFR <60 ml/min, interkurencích či polymedikaci). Byla navrhována různá schémata kontrol renální funkce (např. při terapii rivaroxanem a CrCl/eGFR 30 ml/min kontrola renální funkce 1x à 3 měsíce apod.) (18).

Interakce: Současné podání se silnými duálními inhibitory CYP3A4 a P-gp (např. systémové azolové antimykotikum ketokonazol/itrakonazol/posakonazol, ritonavir) významně zvyšuje expozici a je kontraindikováno či nedoporučeno dle SmPC; silné induktory (rifampicin, karbamazepin, třezalka) účinek snižují. Inhibitory CYP3A4 bez současné inhibice P-gp (např. diltiazem, fluconazol) mohou mírně zvýšit hladiny.

Rutinní monitorace koagulace není vyžadována ani doporučena. Před nasazením je vhodné vyšetřit krevní obraz, INR, aPTT, kreatinin (a eGFR) a jaterní testy. Při pochybnostech o dávkování (nestandardní hmotnost, pochyby o compliance, komedikace) je nejvhodnější anti-FXa test kalibrovaný na rivaroxaban; INR/aPTT nejsou spolehlivé pro kvantifikaci účinku.

Několik observačních souborů ukazuje o něco vyšší výskyt krvácení do GIT ve srovnání s apixabanem, možným vysvětlením je souvislost s jednorázovým dávkováním a vyššími vrcholy koncentrací (19). Intrakraniální krvácení je vzácné. Hepatotoxicitata se v randomizovaných studiích neprokázala. U seniorů (≥ 65 let) některé seznamy doporučené a rizikové medikace upozorňují na zvýšené riziko krvácení; rozhodování má být individualizované s ohledem na renální funkci, frailty a komorbiditu (20).

Apixaban

Apixaban (Eliquis® a další) je perorální přímý inhibitor FXa s biologickým poločasem ≈12 h, což umožňuje dávkování 2x denně s menšími výkyvy plazmatických koncentrací. V porovnání s ostatními NOAC má nejnižší renální eliminaci (≈27 %). Je substrátem P-gp a částečně metabolizován přes CYP3A4 (21).

Indikace apixabanu jsou identické jako u rivaroxabanu – prevence CMP u FS, léčba a sekundární prevence TEN (s možností dlouhodobé redukované dávky), profylaxe TEN po ortopedických výkonech. Dávkování je následující:

- FS: standardně 5 mg 2x denně. Redukce na 2,5 mg 2x denně, pokud pacient splňuje ≥2 z následujících kritérií: věk ≥80 let, hmotnost ≤60 kg, sérový kreatinin ≥133 μmol/l. Podle SmPC se apixaban nedoporučuje v Evropě při CrCl <15 ml/min, v USA je však u dialyzovaných pacientů podávání běžné (22, 23).
- Léčba TEN: 10 mg 2x denně 7 dní, poté 5 mg 2x denně; v prodloužené sekundární prevenci 2,5 mg 2x denně.
- Současné podání se silnými duálními inhibitory CYP3A4 a P-gp (ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) vede k zvýšení hladin – nutno snížit dávku na 2,5 mg 2x denně; pokud pacient již užívá tuto dávku, kombinace se nedoporučuje. Opatrnost je nutná i u středně silných inhibitorů (např. systémový fluconazol, zvyšuje se tak riziko GIT krvácení). Silné induktory CYP3A4/P-gp snižují účinek (např. rifampicin).
- Rutinní monitorace není nutná; v případě potřeby lze použít anti-FXa aktivitu kalibrovanou na apixaban.

Apixaban vykazuje v observačních souborech i RCT mírně lepší bezpečnostní profil než rivaroxaban, zejména nižší riziko GIT a intrakraniálního krvácení. Díky nižší renální exkreci je považován za vhodnější volbu pro pacienty s CKD G3–4, u dialyzovaných lze zvážit jeho použití na individuální bázi i na základě dlouhodobých zkušeností z USA (19, 22, 23).

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.

Tab. 1. Zjednodušené schéma dávkování NOAC (udržovací léčba tromboembolické nemoci a prevence CMP a systémové embolizace u fibrilace síní). Podrobnosti k dávkování v textu

CrCl (ml/min)	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban	Apixaban
90–50	150 mg 2× denně / 110 mg 2× denně	20 mg 1× denně	60 mg	5 mg 2× denně / 2,5 mg 2× denně
50–30		15 mg 1× denně	30 mg	
30–15	×	15 mg	30 mg	2,5 mg 2× denně
Pod 15 ml/min/dialýza	×	×	×	× / individuálně

Pozn. × - Kontraindikováno či nedoporučeno dle SPC – velmi omezená data z randomizovaných studií (RCT). Nutný individualizovaný, multidisciplinární přístup, zapojení pacienta, společné rozhodování, včetně informování o off-label použití.

- Dabigatran by měl být používán spíše u pacientů s eGFR >50 ml/min; při eGFR <30 ml/min podáván být nemá a je rizikový u pacientů s kolísající renální funkcí).

Stručné shrnutí dávkování NOAC u chronického onemocnění ledvin je shrnuto v tabulce 1.

U pacientů v terminálním selhání ledvin a na dialýze zůstává warfarin jediným perorálním antikoagulantem, jehož podání je možné dle současných doporučení, i když při vysokém riziku krvácení. Alternativní

strategie (LMWH, fondaparinux) mají v této indikaci omezená data a měly by být vyhrazeny pro specifické situace (např. fondaparinux u HIT).

Pro minimalizaci rizika krvácení i tromboembolických komplikací jsou klíčové následující postupy: pravidelná monitorace renálních funkcí, sledování adherence a včasná úprava dávkování při změně renální funkce. Rozhodnutí by měla být přísně individualizována a měla je předcházet diskuze s pacientem o jeho preferencích, kvalitě života a rizicích antikoagulační léčby.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. Card Electrophysiol Clin. 2021 Mar;13(1):243-255. doi: 10.1016/j.ccep.2020.11.003. PMID: 33516402.
- Mace-Brickman T, Eddeen AB, Carrero JJ, et al. The Risk of Stroke and Stroke Type in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. Can J Kidney Health Dis. 2019 Dec 4;6:2054358119892372. doi: 10.1177/2054358119892372. PMID: 31839975; PMCID: PMC6893926.
- Law JP, Pickup L, Townend JN, Ferro CJ. Anticoagulant strategies for the patient with chronic kidney disease. Clin Med (Lond). 2020 Mar;20(2):151-155. doi: 10.7861/clinmed.2019-0445. PMID: 32188649; PMCID: PMC7081809.
- Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. Circulation. 2014 Mar 18;129(11):1196-203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24452752.
- Saifan C, Saad M, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Warfarin-induced calciphylaxis: a case report and review of literature. Int J Gen Med. 2013 Aug 9;6:665-9. doi: 10.2147/IJGM.S47397. PMID: 23966800; PMCID: PMC3745288.
- Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. Clin Cardiol. 2019 Aug;42(8):774-782. doi: 10.1002/clc.23196. Epub 2019 May 28. PMID: 31102275; PMCID: PMC6671778.
- Ghaziri D, Dehaini H, Msheik M, et al. Novel fondaparinux protocol for anticoagulation therapy in adults with renal failure and suspected heparin-induced thrombocytopenia: a retrospective review of institutional protocol. BMC Pharmacol Toxicol. 2023;24(2). https://doi.org/10.1186/s40360-023-00643-4.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. A differential effect of aspirin on prevention of stroke in atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 1993;3(3):181-8. doi: 10.1016/S1052-3057(10)80159-4. Epub 2010 Jun 9. PMID: 26487359.
- Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, Mavranakas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2024;55(2):146-164. doi: 10.1159/000535546. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38035566; PMCID: PMC10994631.
- Li X, Zuo C, Ji Q, Wang Z, Lv Q. Impact of Renal Function on Effectiveness and Safety Associated With Low Dose Dabigatran in Non-valve Atrial Fibrillation Patients After Catheter Ablation. Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 28;8:762872. doi: 10.3389/fcvm.2021.762872. PMID: 34778414; PMCID: PMC8581241.
- Pellizzari L, Facchinetti R, Corrà L, et al. Can we reliably predict the level of anticoagulation after enoxaparin injection in elderly patients with renal failure? Aging Clin Exp Res. 2018 Jun;30(6):605-608. doi: 10.1007/s40520-017-0822-8. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28808989.
- Hartinger JM, Svobodová A, Malíková I, et al. Effective use of fondaparinux in patient with unresponsiveness to nadroparin. J Clin Pharm Ther. 2021 Apr;46(2):539-542. doi: 10.1111/jcpt.13328. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33277918.
- ACTIVE W Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-1912. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4. Verfügbar unter: https://www.wikijournalclub.org/wiki/ACTIVE_W
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a randomised trial. N Engl J Med. 2011;364(9):806-817. doi:10.1056/NEJMoa1007432.
- Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor--compared with other anticoagulants. Thromb Res. 2011 Jun;127(6):497-504. doi: 10.1016/j.thromres.2010.09.008. Epub 2010 Oct 2. PMID: 20888031.
- Jayakumar J, Khan F, Ayyazuddin M, et al. Beyond Routine Monitoring: A Comprehensive Review of Direct Oral Anticoagulants and the Role of Coagulation Profiles in Their Management. Cureus. 2025 Mar 12;17(3):e80469. doi: 10.7759/cureus.80469. PMID: 40225520; PMCID: PMC11987715.
- Dobesh PP, Volk AA, Pap ÁF, et al. Benefit-Risk Assessment of Rivaroxaban in Older Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism. Drugs Aging. 2025 May;42(5):469-484. doi: 10.1007/s40266-025-01192-7. Epub 2025 Mar 31. PMID: 40163217; PMCID: PMC12053352.
- Ingason AB, Hreinnsson JP, Ágústsson AS, et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants: A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. Ann Intern Med. 2021 Nov;174(11):1493-1502. doi: 10.7326/M21-1474. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34633836.
- Dawwas GK, Cuker A. Comparative effectiveness and safety of rivaroxaban with other oral anticoagulants in older adults with nonvalvular atrial fibrillation: population-based analysis in response to updated Beers Criteria. J Thromb Haemost. 2025 Feb;23(2):546-555. doi: 10.1016/j.jtha.2024.10.009. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39442621; PMCID: PMC12207736.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- 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 Oct 9;138(15):1519-1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418. Erratum in: Circulation. 2018 Oct 9;138(15):e425. doi: 10.1161/CIR.0000000000000620. PMID: 29954737; PMCID: PMC6202193.
- Tseng CI, Roddick AJ, Bottomley MJ, et al. Safety and pharmacokinetic profile of apixaban in end-stage renal disease: A real-world analysis. EJHaem. 2022 Nov 29;4(1):291-293. doi: 10.1002/jha2.606. PMID: 36819183; PMCID: PMC9928643.
- Parasurampuri D, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. Clin Pharmacokinet. 2016;55(6):673-685. doi:10.1007/s40262-016-0378-3.

24. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Feb 7;14(2):278-287. doi: 10.2215/CJN.02170218. Epub 2018 May 25. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 May 7;14(5):750. doi: 10.2215/CJN.02630319. PMID: 29802125; PMCID: PMC6390909.
25. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Outcomes With Edoxaban Versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events: Findings From ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke*. 2016 Aug;47(8):2075-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013540. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27387994.
26. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(5):285-95. doi: 10.2165/00003088-200847050-00001. PMID: 18399711.
27. Xu X, Liang Q. Dabigatran Monitoring Was Influenced by Thrombin Time Reagent With Different Thrombin Concentrations. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029619867137. doi: 10.1177/1076029619867137. PMID: 31364394; PMCID: PMC6829644.
28. Zhou Y, Yao Z, Zhu L, et al. Safety of dabigatran as an anticoagulant: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 2;12:626063. doi: 10.3389/fphar.2021.626063.
29. Hrnčířiková A, Vachek J. Nebezpečné léky u nemocných s renálním poškozením – kdy a jak redukovat dávky. *Med. praxi* 2016;13(4):176-179.
30. D'Souza A, Theis JD, Vrana JA, Dogan A. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. *Amyloid*. 2014 Jun;21(2):71-5. doi: 10.3109/13506129.2013.876984. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24446896; PMCID: PMC4021035.