

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA U CHRONICKY DIALYZOVANÝCH PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ

– Společné stanovisko (expert opinion) České nefrologické společnosti
a České kardiologické společnosti

ANTICOAGULATION IN MAINTENANCE DIALYSIS PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

– Consensus Expert opinion of the Czech Society of Nephrology
and the Czech Society of Cardiology

ŠTĚPÁN HAVRÁNEK¹, IVAN RYCHLÍK², KRYŠTOF RÜCKL^{3,8}, ELIŠKA DVOŘÁČKOVÁ⁴,
PAVEL OSMANČÍK⁵, PETR PEICHL⁶, ALENA PAŘÍKOVÁ⁷, MARTIN HAVRDA²,
VLADIMÍR TESAŘ⁸, PETR OŠŤÁDAL⁹

¹*II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha*

²*Interní klinika 3. LF UK a FN KV, Praha*

³*Interní oddělení Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a. s., Mladá Boleslav*

⁴*Pracoviště klinické farmacie Nemocnice Na Františku a Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha*

⁵*Kardiologická klinika 3. LF UK a FN KV, Praha*

⁶*Klinika kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha*

⁷*Klinika nefrologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha*

⁸*Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha*

⁹*Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha*

ABSTRAKT

Fibrilace síní je častou a významnou poruchou srdečního rytmu u pacientů v pokročilých stádiích chronického onemocnění ledvin a v pravidelné dialyzační léčbě. Pacienti s fibrilací síní jsou ve zvýšeném riziku kardioembolizační příhody, včetně ischemické cévní mozkové příhody. V obecné populaci pacientů s fibrilací síní se středním a vyšším rizikem kardioembolizační cévní mozkové příhody je indikována antikoagulační léčba. U nemocných v pravidelném dialyzačním léčení jsou indikace k antikoagulační léčbě a její vedení komplikované kvůli polymorbiditě pacientů, renálnímu selhání a vlivu samotné dialýzy. Tito nemocní mají vysoké riziko nejen ischemických kardioembolizačních příhod, ale také krvácivých komplikací. U pacientů v pravidelném dialyzačním programu máme k dispozici pouze limitovaná data o účinnosti a bezpečnosti antikoagulační léčby. Řada látek je současně kontraindikována. Tento dokument se snaží zhodnotit indikace k antikoagulační léčbě u pravidelně dialyzovaných nemocných a popsat výhody a nevýhody jednotlivých farmakologických a nefarmakologických postupů k prevenci tromboembolických komplikací.

Klíčová slova: fibrilace síní, chronické onemocnění ledvin, hemodialýza, antikoagulační léčba

ABSTRACT

Atrial fibrillation is a frequent arrhythmia in patients with end-stage renal disease and on maintenance dialysis treatment. In the general population, anticoagulation therapy is indicated in patients with arrhythmia to prevent cardioembolic complications. In the

case of end-stage kidney disease and hemodialysis, the treatment is challenging due to the lack of data or contraindications of some anticoagulants. Patients with advanced chronic kidney disease and patients on hemodialysis are at high risk not only for ischemic cardioembolic events but also for a higher incidence of bleeding complications. This paper aims to describe the criteria for initiation of anticoagulant therapy and to review the advantages and disadvantages of individual pharmacological and non-pharmacological therapies.

Keywords: atrial fibrillation, end-stage kidney disease, hemodialysis, anticoagulation

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

1.1. Definice populace a rozsah problému

Fibrilace síní (FiS) je charakterizována rychlou a nekoordinovanou elektrickou a mechanickou aktivitou síňových kardiomyocytů. FiS je považována za nejčastější setrvalou arytmií s odhadovanou celosvětovou prevalencí 600 na 100 000 u mužů a 370 na 100 000 u žen, s významnými regionálními a etnickými rozdíly. Prevalence FiS je většinou určena věkem, s výskytem od 0,1 % u dospělých do 55 let až do 9 % u osob starších 80 let. Celková prevalence FiS se může významně zvýšit po důkladném screeningu s novými zařízeními pro monitorování rytmu (Chugh, 2014).

Hlavním nebezpečím přítomné FiS je riziko ischemických – embolizačních cévních mozkových příhod (CMP), dále je spojována i se zvýšenou úmrtností, zejména v důsledku zvýšeného rizika CMP a zhoršení srdečního selhání. V poslední době je FiS také spojována se zvýšeným rizikem kognitivního poškození a demence (Benjamin, 1998).

FiS je u pacientů s pokročilou fází chronického onemocnění ledvin (CKD) a u pacientů v pravidelném dialyzačním léčení (PDL) poměrně běžnou komplikací, protože pacienti s CKD mají vyšší riziko FiS a reciprocně pacienti s FiS jsou náchylnější k rozvoji CKD. FiS je také spojena s významným zvýšením mortality pacientů s CKD (Koplan, 2022).

Odhady prevalence FiS u pacientů s CKD se liší podle studijních kohort. Například USRDS uvádí prevalenci 21 % u pacientů léčených hemodialýzou (HD) a 16 % u pacientů léčených peritoneální dialýzou. Použití nových zařízení pro monitorování rytmu počet pacientů s FiS ještě zvyšuje: ve studii pacientů na HD s implantovanými smyčkovými záznamníky mělo 31 % de novo detekci epizod FiS trvajících ≥ 6 minut během šestiměsíčního sledování (Koplan, 2022).

Běžným terapeutickým postupem je zavedení chronické antikoagulační léčby. U pacientů v PDL je ale optimální antikoagulační strategie kontroverzní. U pacientů se zachovanou nebo mírně až středně těžce poškozenou funkcí ledvin (tj. odhadovanou glomerulární filtrací – eGFR $> 0,5$ ml/s) snižuje perorální antikoagulační léčba (OAC) riziko CMP a systémové embolie (Van Gelder, 2024). Z důvodů nedostatku evidence based medicine důkazů však není jasné, zda pacienti s FiS a pokročilejším stupněm CKD (tj. eGFR $< 0,5$ ml/s), včetně těch, kteří jsou již v PDL, profitují z OAC (Harel, 2014). Doporučení vydaná k OAC u této populace proto vyjadřují významnou nejistotu ohledně její role. Navíc, pokud je zahájena

léčba OAC u pacientů v PDL, tak vůbec není jasné, které z antikoagulancií použít. V minulosti se tradičně volily antagonisté vitamínu K (VKA), které však mají následující známá rizika a nedostatky: i/ problémy s udržováním hladiny mezinárodního normalizovaného poměru (INR) v terapeutickém rozmezí; ii/ obavy z urychlení progresu vaskulárních kalcifikací; iii/ konečně i zvýšené riziko krvácení. Pokud jde o přímá perorální antikoagulantia (DOAC), jsou sice dialyzovaným pacientům s FiS stále častěji předepisována, ale míra zabránění embolickým příhodám u této populace také není jasná. DOAC navíc vykazují variabilitu v jejich eliminaci ledvinami, což může zvýšit riziko krvácení u těchto látek (Siontis, 2018). Primárně vysoké základní riziko krvácení u pacientů v PDL (Sood, 2013) a nejasný přínos všech forem OAC vede k situaci, že běžně dochází k nezhájení antikoagulační léčby.

1.2. Výskyt a význam fibrilace síní u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení

1.2.1. Odlišnosti fibrilace síní u hemodialyzovaných nemocných oproti zvyklé populaci pacientů s fibrilací síní

Rizikové faktory pro výskyt FiS u pacientů v PDL jsou podobné jako u non-CKD pacientů, i když jistou roli hrají faktory přímo spojené s pokročilým stádiem CKD a rovněž s efekty samotného dialyzačního výkonu. Jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů představuje věk, dalšími často sdílenými rizikovými faktory jsou hypertenze, obezita a diabetes mellitus, které všechny reprezentují rostoucí globální zdravotní zátěž (Kazancıoğlu, 2013).

Mechanismy spojené s pokročilým CKD, které se podílejí na rozvoji FiS, zahrnují oxidační stres, chronický zánět, zvýšenou produkci transformujícího růstového faktoru- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), hyperaktivaci systému renin-angiotenzin a změněný metabolismus minerálů a kostí spojený s CKD, z nichž většina v konečném důsledku hraje roli v rozvoji fibrózy myokardu.

Role minerálních a kostních abnormalit u CKD je stále více akcentována. Hladiny fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23), cirkulujícího peptidu produkovaného osteoblasty a osteocyty, který je klíčový pro kontrolu sérových fosfátů, se od časných stádií CKD zvyšují. Tento cytokin aktivuje intracelulární signalizaci vedoucí k hypertrofii levé komory srdeční. Předpokládaným zadržovaným kruhem je hypertrofie vedoucí k diastolické dysfunkci, zvýšení plnicího tlaku levé komory a poté k napětí levé komory s fibrózou a dilatací, což vytváří podmínky pro FiS. Je prokázáno, že koncentrace FGF-23

silně a nezávisle souvisí se zvýšeným rizikem výskytu FiS. Tato situace je podobná srdečnímu selhání se zachováním ejekční frakcí, které je zdaleka nejčastějším fenotypem srdečního selhání u pacientů v PDL (Malik, 2023).

Samotná dialyzační procedura je spojena s velkými objemovými změnami tekutin, což může také hrát významnou roli při spouštění síňových arytmií. Ve studii dialyzovaných pacientů s implantovanými kardioverter-defibrilátory schopnými kontinuálního monitorování rytmu byl výskyt FiS analyzován v časovém vztahu k HD výkonu (Buiten, 2014). Ze všech epizod FiS, ke kterým došlo v den HD, se 8 % vyskytlo před dialýzou, 48 % během dialýzy a 43 % po dialýze. FiS se také častěji vyskytovala při HD s vyšší ultrafiltrací a s nižšími koncentracemi draslíku v dialyzátu, čili ve vztahu k vyšším přesunům kalia mezi dialyzátem a plazmou. HD významně přispívá ke změnám v sérových elektrolytech: koncentrace draslíku v séru se během HD mění průměrně o 1,2 mmol/l a 40 % pacientů vyvine hypokalemii bezprostředně po HD; významný pokles po HD byl také pozorován u koncentrací hořčíku a fosfátů. Hypokalemie před dialýzou a nižší hladina draslíku v dialyzátu (pod 2,0 mmol/l) jsou nezávisle asociované s rizikem FiS (Hu, 2023).

1.2.2. Riziko cévní mozkové příhody u pacientů v pravidelném dialyzačním programu s přítomnou fibrilací síní

Existuje několik důvodů, proč mají pacienti s pokročilým stadiem CKD vyšší riziko CMP, jak ischemických (které převažují), tak i hemoragických. Podíl hemoragických vs. ischemických CMP je však u HD pacientů vyšší ve srovnání s běžnou populací (Zamberg, 2022).

Z hlediska patofyziologie je zvýšené riziko ischemické CMP při celkově zvýšené trombogenezi, která se týká primární i sekundární hemostázy. Zdá se, že roli hraje několik faktorů: aktivace a interakce trombocytů, jejich porušený transkriptom a sekretom, mikročástice vzniklé z krevních destiček a endoteliální dysfunkce, přičemž většina těchto efektů je navozena přítomností uremických toxinů. Roli hraje i vyšší zátěž aterosklerózou u pacientů s CKD, včetně postižení karotického řečiště. Všechny výše uvedené faktory mění reaktivitu mozkových cév a funkci hematoencefalické bariéry, čímž je mozek náchylnější k ischemii, a sekundárně se zhoršuje i ischemické poškození mozku při CMP.

Zvýšené riziko hemoragické CMP je primárně způsobeno dysfunkcí krevních destiček, dále hraje roli i přítomnost arteriální hypertenze, která je přítomna u většiny PDL pacientů a často je volumdependentní; tedy výše krevního tlaku se odvíjí v závislosti na mezidialyzačních přírůstcích pacienta. I proto je arteriální hypertenze dialyzovaných pacientů často obtížně kontrolována a může být rezistentní na farmakoterapii. Arteriální hypertenze je hlavním rizikovým faktorem hemoragické CMP v obecné populaci i populaci pacientů na HD (Hörl, 2002).

Všechny tyto patofyziologické okolnosti mají významné klinické důsledky a vedou ke zvýšenému výskytu CMP u pacientů s vyššími stadii CKD. Metaanalýza kohortových studií zaměřených na riziko CMP ve vztahu k funkci ledvin, která zahrnovala více než dva miliony pacientů,

zjistila, že výskyt CMP se zvyšuje o 7 % na každých 0,17 ml/s/1,73 m² snížení eGFR (Masson, 2015). U pacientů na HD byla CMP třikrát až desetkrát vyšší než v obecné populaci. HD léčba byla také spojena s horší prognózou, delší hospitalizací, horším funkčním stavem a horší odpovědí na rehabilitaci po CMP. Současně studie potvrdila vyšší riziko hemoragické transformace ischemické CMP a nedostatečné využívání terapií založených na evidence based medicine u pacientů s akutní CMP (Lee, 2013).

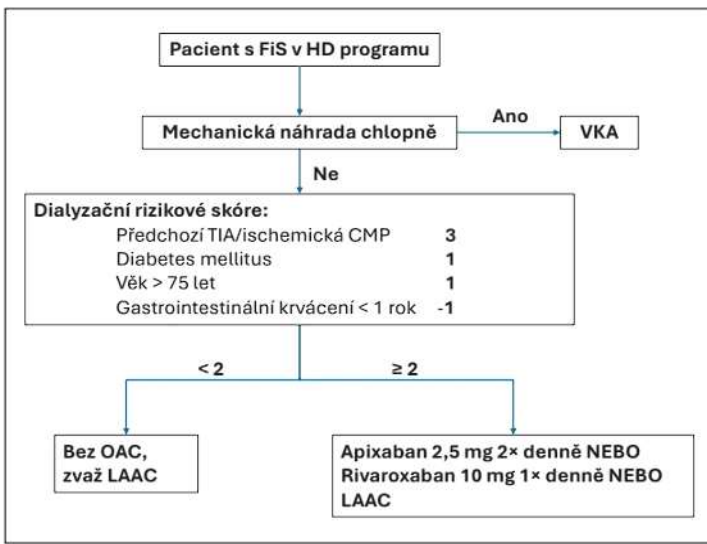
2. RIZIKOVÁ STRATIFIKACE PACIENTŮ V HEMODIALYZAČNÍM PROGRAMU

Vztah mezi FiS a cévní mozkovou příhodou není u pacientů v HD programu jednoznačný. Přestože několik studií (nikoliv však všechny) označují FiS za rizikový faktor ischemické CMP i u pacientů léčených HD, zůstává nejasné, do jaké míry je FiS kauzální příčinou kardioembolizačních příhod, a do jaké míry spíše markerem kardiovaskulárního onemocnění. Nedávná systematická metaanalýza ukázala, že zatímco ischemická CMP je sice nejčastějším typem CMP u pacientů s CKD, s horší funkcí ledvin stoupá výskyt hemoragických příhod natolik, že u dialyzovaných pacientů se její incidence blíží incidenci ischemických CMP (Zamberg, 2022). Dokonce i u pacientů v PDL, kteří neužívají antiagregační léky ani OAC, je riziko krvácení vyžadujícího hospitalizaci vysoké (Sood, 2013).

Rozhodnutí o použití OAC u FiS se tedy opírá o srovnání relativního rizika tromboembolické příhody bez terapie proti riziku hemoragické příhody při terapii. Obecně je k identifikaci pacientů s FiS, kteří budou mít z OAC přínos, doporučeno používat CHA₂DS₂-VA skóre (Van Gelder, 2024). Komponenty skóre CHA₂DS₂-VA jsou ale u pacientů s FiS v PDL natolik časté, že naprostá většina z nich by měla být indikována k léčbě OAC.

Ve snaze vymezit subpopulaci HD pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod, u nichž by riziko embolie převážilo riziko krvácení, bylo vyvinuto Dialysis Risk Score (Wizemann, 2010) (obrázek 1). Specifickým rizikovým faktorem pro ischemické CMP je také období okolo zahájení HD léčby, které začíná tři měsíce před samotným zahájením, je nejvyšší během měsíce zahájení, a poté postupně klesá (Sood, 2013). Byly navrženy i jiné přístupy k predikci rizika krvácení u dialyzovaných pacientů, včetně tzv. skóre BLEED-HD (Madken, 2023). Je ale třeba zdůraznit, že BLEED-HD se nezaměřuje specificky na pacienty s FiS a poskytuje pouze absolutní odhady rizika krvácení u jednotlivých skupin pacientů na dialýze.

Mezi další faktory, ke kterým lze potenciálně přihlídnout při rozhodování o zahájení antikoagulační léčby, je četnost a délka trvání epizod FiS (tzv. AF burden), protože během dialýzy je častý výskyt spontánně terminujících epizod FiS. Tyto epizody vznikají v důsledku přesunů tekutin a elektrolytů a pacient je obvykle při nich heparinizován. Nedávno publikované dvě intervenční



Obr. 1: Dialysis Risk Score

Dialysis Risk Score přiřazuje body faktorům, které byly významně spojeny s následnou cévní mozkovou příhodou (předchozí CMP, diabetes a vyšší věk) ve studii Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (Wizemann, 2010). Zvýšené riziko krvácení u pacientů na HD je zohledněno zahrnutím anamnézy gastrointestinálního krvácení během předchozího roku, protože to predikuje následné krvácení (Sood, 2013). Největší váha je přikládána anamnéze tranzitorní ischemické ataky nebo ischemické CMP. Dialysis Risk Score je pokusem omezit OAC na pacienty na HD s příznivým poměrem přínosu a rizika, avšak dosud nebylo v této populaci validováno. Zkratky: CMP – cévní mozková příhoda, FiS – fibrilace síní, HD – hemodialýza, LAAC – uzávěr ouška levé síně, OAC – perorální antikoagulační léčba, TIA – tranzitorní ischemická ataka, VKA – antagonisté vitamínu K

studie se zaměřily na pacienty s tzv. subklinickou FiS (definovanou jako epizody FiS zjištěné pouze z paměti implantabilních přístrojů; průměrná doba trvání epizod cca 3 hodiny). V následné metaanalýze (Huang, 2024) bylo ukázáno, že léčba OAC umožňuje sice mírné snížení

rizika CMP a systémové embolie – ovšem za cenu zvýšeného výskytu krvácení. Navíc zvýšené riziko krvácení se objevuje časně, zatímco preventivní efekt proti CMP se projevuje až postupně v čase. Protože délka života pacientů na dialýze s FiS je výrazně nižší než u nedialyzovaných účastníků studií, podporuje tato metaanalýza zdrženlivost zahajovat OAC u dialyzovaných pacientů s krátkými, spontánně terminujícími epizodami. Na druhou stranu, i když může být k charakteru epizod FiS přihlédnuto, před začleněním tohoto faktoru do běžných klinických postupů bude zapotřebí více důkazů.

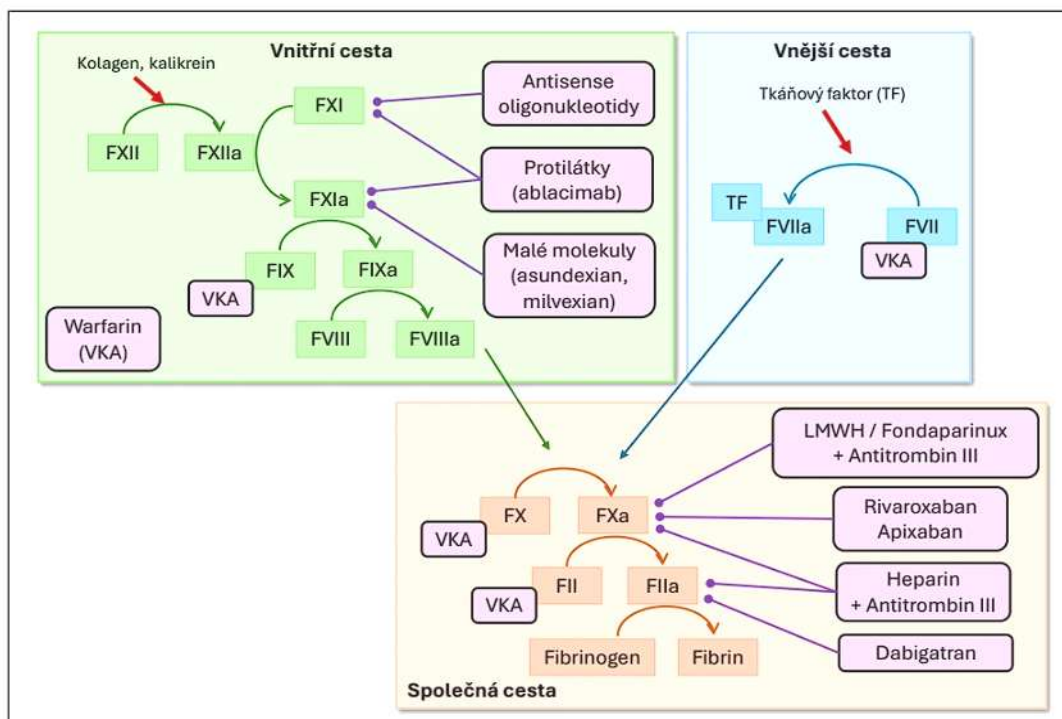
3. MOŽNOSTI PREVENCE TROMBOEMBOLICKÝCH KOMPLIKACÍ U PACIENTŮ S FIBRILACÍ SÍNÍ

3.1. Obecné postupy

Pokud pacienta v predialyzační fázi či v PDL na základě předchozí kapitoly indikujeme k antikoagulační léčbě, máme k dispozici následující farmakologické či nefarmakologické postupy. Výhody a nevýhody jednotlivých postupů jsou shrnuty v tabulce 1. Mechanismus účinku jednotlivých molekul je přehledně zobrazen na obrázku 2.

3.1.1 Warfarin

Warfarin je nejdéle užívaným perorálním antikoagulanciem a jediným zástupcem VKA u nás. Ačkoliv je warfarin metabolizován převážně cytochromem P450 v játrech, je nutné u pacientů s CKD snížit dávku (o cca 10 % při eGFR 0,5–1,0 a o cca 20 % při eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m²). Porucha renálních funkcí nepřímo ovlivňuje jeho farmakokinetiku (změny distribuce, vazbu na bílkoviny a jaterní metabolismus), zvyšuje se tak riziko častějšího výskytu INR mimo terapeutické



Obr. 2: Koagulační kaskáda a mechanismus účinku jednotlivých antikoagulancií

Zkratky: TF – tkáňový faktor, VKA – antagonisté vitamínu K, LMWH – nízkomolekulární hepariny

rozmezí i antikoagulanciem indukované nefropatie – ARN (dříve užívaný termín warfarinem indukovaná nefropatie). ARN je spojena s rizikem krvácení do glomerulů a tvorbou erytrocytárních válců i s mortalitním rizikem.

U pacientů s FiS a pokročilým CKD (včetně stadia G5 a HD) zůstává podle doporučení ESC 2024 warfarin (INR 2,0–3,0) jediným perorálním antikoagulanciem, a to jen u pečlivě vybraných nemocných po zhodnocení tromboembolického a krvácivého rizika (Van Gelder, 2024). Nicméně, metaanalýza 15 studií zahrnujících celkem 47 480 pacientů s terminální fází CKD (end-stage kidney disease – ESKD) neprokázala, že by warfarin u pacientů s ESKD snižoval riziko ischemické CMP, naopak významně zvyšoval riziko CMP hemoragické. Na mortalitu v této metaanalýze warfarin vliv neměl (Randhawa, 2020). V klinické praxi je navíc použití warfarinu u nemocných s ESKD dále limitováno nepříznivým vlivem na kalcium-fosfátový metabolismus, neboť inhibuje karboxylaci matrix GLA-proteinu, čímž podporuje cévní kalcifikace a vznik kalcifylaxe, zejména při hyperfosfatemii a hyperparatyreóze, což může znemožnit i zařazení do transplantčního programu. Přesto zůstává warfarin jediným perorálním antikoagulanciem, které není podle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) nedoporučováno/kontraindikováno u ESKD, a má své místo u specifických indikací (mechanické chlopně, středně/těžká mitrální stenóza, antifosfolipidový syndrom s vysokým rizikem trombózy).

3.1.2. Dabigatran-etexilát

Dabigatran-etexilát je přímý inhibitor trombinu. Podle SmPC je dabigatran kontraindikován při clearance kreatininu $< 0,5$ ml/s (CKD G4 a vyšší), přičemž riziko kumulace stoupá s poklesem renální funkce (odpovídající eGFR $< 0,83$ ml/s/1,73 m²), vyšším věkem, nízkou tělesnou hmotností a při současném podání inhibitorů P-glykoproteinu, například verapamilu nebo klaritromycinu. U pacientů s preexistující CKD je zároveň nutné brát v úvahu riziko ARN, přičemž u dabigatranu je toto riziko relativně vyšší v závislosti na renálních funkcích, což podtrhuje význam monitorování funkce ledvin při použití dabigatranu. Rizikovým faktorem pro vznik ARN při užívání dabigatranu je IgA nefropatie. Z těchto důvodů není dabigatran preferovaným DOAC u pacientů s CKD obecně. Specifické antidotum dabigatranu – idarucizumab má farmakokinetiku rovněž závislou na renální funkci.

3.1.3. Apixaban

Apixaban je přímý inhibitor aktivovaného faktoru Xa a pro velmi nízkou renální a dialyzační clearance se zdá teoreticky ideální z palety non-vitamin K antikoagulancií u pacientů s ESKD. Během HD se odstraní jen minimální množství léčiva a hemodiafiltrace (HDF) apixaban neodstraňuje. Během čtyřhodinové dialýzy je např. eliminováno jen 4 % léčiva.

Jeho farmakokinetické vlastnosti byly důvodem, proč jej americká agentura FDA (Úřad pro kontrolu potravy a léčiv, Food and Drug Administration) schválila k použití u HD pacientů, což bylo kupodivu jen na základě farmakokinetické studie s pouhými sedmi pacienty (Mavrakas, 2017). Podle této studie při dávce $2 \times 2,5$ mg byly

plazmatické koncentrace podobné jako u pacientů se zachovalou funkcí ledvin s dávkováním 2×5 mg. Vzhledem k výrazně rozdílnému riziku krvácení mezi pacienty bez a s CKD nemohou však tato farmakokinetická data představovat doporučení k léčbě apixabanem u pacientů léčených HD.

Stejně jako pro warfarin či jiná DOAC neexistují data z randomizovaných studií, která by je porovnávala s placebem. Dvě randomizované studie porovnávající apixaban s warfarinem byly naneštěstí předčasně ukončeny. V první z nich, studii RENAL-AF, byl porovnáván apixaban s warfarinem u 154 pacientů s FiS na HD (plán bylo zařadit 762 pacientů) (Pokorney, 2022). Redukovaná dávka $2 \times 2,5$ mg byla použita u pacientů s hmotností pod 60 kg či starších 80 let (29 % pacientů). Primární endpoint, výskyt klinicky významného krvácení, se objevil během jednoho roku u 32 % pacientů na apixabanu a 26 % na warfarinu, i když cca 65 % všech krvácení bylo krvácení z cévního přístupu po HD. Výskyt CMP byl srovnatelný v obou skupinách (3 % vs. 3,3 % ročně). Důležitou součástí byla farmakokinetická podstudie. Podle ní byly plazmatické koncentrace léku (stanované jako dvanáctihodinová AUC expozice) u HD pacientů podobné jako plazmatické koncentrace apixabanu u pacientů s clearance kreatininu 15–59 ml/min (0,25–0,99 ml/s) z předchozích apixabanových studií, ale signifikantně vyšší než koncentrace léčiva u pacientů s clearance kreatininu > 90 ml/min ($> 1,5$ ml/s). Zajímavé bylo, že nebyla nalezena vazba mezi plazmatickou koncentrací apixabanu a výskytem krvácivého endpointu.

Podobně byl apixaban (jen v dávce $2 \times 2,5$ mg) s warfarinem porovnáván ve studii AXADIA-AFNET 8, do které bylo zařazeno 97 pacientů (s původním plánem 222 pacientů). Primární (Reinecke, 2023) endpoint, kombinace významného krvácení a úmrtí se vyskytl v přepočtu na 100 pacientoroků u 36,1 pacientů na apixabanu a 36,6 pacientů na warfarinu. Z tohoto počtu ovšem necelou polovinu tvořily úmrtí (14,8 vs. 17,6). Kompozitní primární „trombotický“ endpoint (kombinace CMP, systémová embolizace, infarkt myokardu, úmrtí, tromboembolická nemoc) se vyskytl v přepočtu na 100 pacientoroků u 16,4 vs. 22,0 pacientů ($p = 0,51$). Studie tak spíše potvrdila vysokou roční mortalitu HD pacientů a velké riziko krvácení, a pro malý počet pacientů ani nemohla nalézt rozdíly v jejich incidenci mezi danými antikoagulačními preparáty.

V metaanalýze 16 nerandomizovaných observačních studií s více než 75 000 pacienty s FiS (Kuno, 2020) v pravidelné HD léčbě (z nichž 1 317 bylo léčeno apixabanem) nebyla léčba apixabanem ve srovnání s pacienty bez jakékoliv antikoagulační léčby spojena s redukcí rizika CMP či systémové embolizace. Apixaban 2×5 mg byl však spojen s redukcí celkové mortality, a to jak ve srovnání s pacienty bez antikoagulační léčby (HR 0,61 [95%CI 0,41–0,90]), tak ve srovnání s pacienty léčenými warfarinem (HR 0,65 [95%CI 0,45–0,93]). Apixaban byl jednoznačně nejbezpečnější z všech OAC ve výskytu významného krvácení, a to jak ve srovnání s warfarinem, tak dabigatranem či rivaroxabanem (apixaban v dávce 2×5 mg vs. warfarin: HR 0,71 [95%CI 0,53–0,93]).

Tab. 1: Mechanismus účinku, výhody a nevýhody jednotlivých postupů pro profylaxi cévní mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní v hemodialyzačním programu.

Účinná látka	Mechanismus účinku	Výhody	Nevýhody	Možnost odstranění dialýzou	Plazmatický poločas u dialyzovaných pacientů
Warfarin	Inhibice vitamin K epoxid reduktázy → blok γ -karboxylace faktorů II, VII, IX, X, proteinů C a S	<ul style="list-style-type: none"> Dostupná laboratorní kontrola účinnosti (Quickův test) Dostupné/levné antidotum (vit. K) Jaterní metabolismus 	<ul style="list-style-type: none"> Úzký terapeutický index Interakce (léky, doplňky stravy, dieta) Nutné pravidelné měření INR Dietní omezení Interindividuální variabilita při polymorfismech genů pro: <ul style="list-style-type: none"> vitamin K epoxid reduktázu (VKORC1) cytochrom P450 typu 2C9 (CYP2C9) Klinické stavy ovlivňující účinnost (nefrotický syndrom, funkce štítné žlázy, horečka, průjem, jaterní onemocnění...) Kolisání a nepředvídatelnost INR u pacientů s ESKD, časté subterapeutické INR S poklesem renální funkce se zvyšuje riziko krvácení → benefit warfarinu často nepřeváží u CKD G5 nad rizikem krvácení Vysoké riziko ARN u CKD G 3–4 a v prediálýze Negativní zásah do Ca-P metabolismu včetně kalcifylaxe 	NE	HD samotná poločas warfarinu nemění, změny souvisejí s CKD a individuální citlivostí.
Dabigatran	Přímý a reverzibilní inhibitor trombinu (faktoru IIa)	<ul style="list-style-type: none"> Je možné snížit plazmatickou koncentraci hemodialýzou Specifické antidotum idarucizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Vysoká renální eliminace (~ 80 %) Zvýšené riziko kumulace při eGFR < 0,83 ml/s/1,73 m Riziko ARN u preexistujícího CKD 	ANO – malé hydrofilní léčivo s nízkou vazbou na plazmatické proteiny <ul style="list-style-type: none"> 4hod high-flux HD ≈ odstraní 50 % plazmatické koncentrace HDF ≈ 62–68 % dle intenzity procedury 	CKD G5 ~ 28 hod oproti 12–17 hod při normální funkci ledvin
Apixaban	Inhibice koagulačního faktoru Xa	<ul style="list-style-type: none"> V dávce 2 x 2,5 mg se zdá jako nejbezpečnější preparát u ESKD Je spojen s nižším rizikem významného krvácení a srovnatelným rizikem CMP ve srovnání s warfarinem Specifické antidotum andexanet alfa 	<ul style="list-style-type: none"> Nemáme data z randomizovaných studií porovávající apixaban s placebem u pacientů s ESKD 	Minimální vliv HD i HDF na plazmatickou koncentraci apixabanu	CKD G5 ~ 17 hod oproti 12 hod
Rivaroxaban	Inhibice koagulačního faktoru Xa	<ul style="list-style-type: none"> V dávce 1 x 10 mg má výrazně nižší incidenci krvácení než warfarin Specifické antidotum andexanet alfa 	<ul style="list-style-type: none"> Nedostatek dat u pacientů s ESKD 	Minimální vliv HD i HDF na plazmatickou koncentraci rivaroxabanu	U HD pacientů při dávce 10 mg/den 8,6 hodiny

Účinná látka	Mechanismus účinku	Výhody	Nevýhody	Možnost odstranění dialýzou	Plazmatický poločas u dialyzovaných pacientů
LMWH	Aktivují antitrombin III a selektivně inhibují faktor Xa; inhibice trombinu (faktor IIa) je relativně nižší, anti-Xa/IIa poměr 2:1–4:1.	<ul style="list-style-type: none"> Nízký potenciál k interakcím Dobrá resorpce při subkutánním podání Nízké riziko hyperkalemie 	<ul style="list-style-type: none"> Úzký terapeutický index u CKD G3b–5 Nutnost parenterální aplikace Problematická monitorace účinnosti u ESKD – parametr anti-Xa nemusí odpovídat úrovni antikoagulace u pacientů s ESKD Bez indikace prevence CMP u FIS Kombinované podání LMWH do mimotělního oběhu a subkutánně nemusí zaručit spolehlivou a terapeutickou antikoagulaci. Podkožní hematomy Riziko osteoporózy Riziko HIT Neschopnost inhibovat trombin již vázaný na fibrinovou síť Neúčinnost při nízké hladině antitrombinu Protamin částečně neutralizuje efekt 	ANO – do určité míry dialyzovatelné léčivo (~80 % vazba LMWH na bílkoviny) <ul style="list-style-type: none"> high-flux HD vede k nižší post-dialyzační aktivitě anti Xa → vyšší ztráty enoxaparínu během HDF → úprava dávkování dle typu dialyzační techniky 	Např. u enoxaparínu je prodloužen z 4–5 hod v závislosti na dialyzační technice a její intenzitě na ~6–10 hod
Fondaparinux	Vazbou na antitrombin III → selektivně inhibuje faktor Xa	<ul style="list-style-type: none"> Použití možné při HIT (±) dlouhý poločas při ESKD (dávky 3x týdně, udržení efektivní antikoagulace i mezi HD/HDF) Metabolismus není ovlivněn jaterním selháním 	<ul style="list-style-type: none"> Na trhu dostupnost pouze jedné síly 2,5 mg Bez specifického antidota Kalibrace antiXa na fondaparinux Bez indikace prevence CMP u FIS 	ANO – do určité míry dialyzovatelné léčivo (~ >97 % specificky vázáno na antitrombin) <ul style="list-style-type: none"> Low-flux HD a peritoneální dialýza farmakokinetiku fondaparinuxu významně neovlivňují High-flux HD zvyšuje jeho clearance přibližně 2,3x a snižuje expozici ~ o 27 % Při HDF účinné a bezpečné udržovací dávky 0,03–0,05 mg/kg podané po dialýze 	CKD G5 ~ 72 hod oproti 17–21 hod při normální funkci ledvin
Antiagregancia (ASA, P2Y12i)	Protidestičková léčba		Nemají data o účinnosti v profylaxi CMP u FIS		
LAAC	Mechanická okluze ouška levé síně	<ul style="list-style-type: none"> Výhodné obecně u pacientů s vysokým rizikem krvácení při antikoagulační léčbě 	<ul style="list-style-type: none"> Riziko periprocedurálních komplikací Nedostatek dat z randomizovaných studií (nicméně dosavadní data vypovídají slibně) 		

ARN – antikoagulancii indukovaná nefropatie, ASA – kyselina acetylsalicylová, CKD – chronické onemocnění ledvin, CMP – cévní mozková příhoda, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, ESKD – terminální selhání ledvin, FIS – fibrilace síní, HD – hemodialýza, HDF – hemodiafiltrace, HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie, INR – international normalised ratio, LAAC – okluze ouška levé síně, LMWH – nízkomolekulární hepariny, P2Y12i – inhibitory receptoru P2Y12.

Přes absenci dat z randomizovaných dostatečně silných studií se v observačních studiích apixaban v dávce $2 \times 2,5$ mg zdá jako nejbezpečnější preparát u pacientů na HD, je spojen s nižším rizikem významného krvácení a podobným rizikem CMP ve srovnání s warfarinem.

3.1.4. Rivaroxaban

Rivaroxaban je další ze skupiny přímých inhibitorů aktivovaného faktoru Xa. Podobně jako apixaban má jen méně významnou renální clearance (36 %) a jen minimum (1 %) je odstraněno hemodialýzou.

Studie Valkyrie porovnávala warfarin s rivaroxabanem na progresi vaskulárních kalcifikací (De Vriese, 2020). V této studii byli pacienti randomizováni do třech větví, léčbou warfarinem, rivaroxabanem 10 mg/den a rivaroxabanem 10 mg/den v kombinaci s vitamínem K2. Mezi OAC režimy nebyl patrný rozdíl v kalciovém skóre velkých tepen, 132 pacientů studie mělo ale dále pokračování v klinickém sledování po dobu 1,9 let. Primární sledovaný endpoint tvořila kombinace kardiovaskulárního úmrtí s nefatálními KV událostmi (CMP, infarkt myokardu a další kardiovaskulární události) a byl přítomen významně méně v rivaroxabanových větvích než ve warfarinové (63,8 % pacientů ročně na warfarinu vs. 26,2 % na rivaroxabanu a 21,4 % na kombinaci rivaroxaban + vit. K2). CMP se v celé kohortě vyskytlo u 4,7 % ročně, z čehož v 0,7 % se jednalo o hemoragickou příhodu. Klinicky významné krvácení se v celé kohortě ročně objevilo u 18,2 % pacientů s jednoznačně nejvyšším rizikem u pacientů léčených warfarinem. Mezi rameny byl významný rozdíl v incidenci život ohrožujícího či významného krvácení ve prospěch rivaroxabanu ve srovnání s warfarinem (HR 0,44, 95% CI 0,23–0,85) a krvácení nebylo predikovatelné pomocí HAS-BLED skóre (De Vriese, 2021).

Ve výše uvedené metaanalýze studií pacientů s FiS na dlouhodobé HD léčbě byl rivaroxaban spojen s vyšším rizikem krvácení než apixaban v dávkách $2 \times 2,5$ mg (HR 1,92 [1,25–2,94]) i 5 mg (HR 1,92 [1,25–3,0]). Je nutno ovšem přiznat, že v dané metaanalýze bylo jen málo pacientů léčených rivaroxabanem.

3.1.5. Nízkomolekulární hepariny a nefrakcionovaný heparin

Nefrakcionovaný heparin (UFH) se v chronické terapii FiS nepoužívá. Z palety nízkomolekulárních heparinů (LMWH) jsou pak v ČR registrovány enoxaparin, nadroparin, bemiparin, které podle svých SmPC postrádají specifickou indikaci pro FiS. Pro antikoagulaci při HDF i HD (s cílem zabránit srážení krve v mimotělním okruhu) dnes vykazují LMWH lepší data o účinnosti a bezpečnosti oproti UFH.

Zatímco farmakokinetika UFH je při CKD ovlivněna jen minimálně, u většiny LMWH, zejména enoxaparínu, jsou změny ve CKD stádiích G3b–5 klinicky významné. Ačkoliv renální eliminace LMWH v aktivní formě činí pouze 10 %, jedná se o léčiva s úzkým terapeutickým indexem. Právě u enoxaparínu máme k dispozici nejrobustnější data o farmakokinetice a úpravách dávek při pokročilé CKD. Při standardním dávkování enoxaparínu

(1 mg/kg á 12 hod) u pacientů se stádií CKD G4–5 bylo prokázáno významné zvýšení aktivity anti-Xa a vyšší výskyt závažného krvácení, a to bez prokazatelného snížení ischemických příhod (Becker, 2002). U pacientů s ESKD vykazoval enoxaparin při stejných hodnotách anti-Xa aktivity nepředvídatelný účinek, a na monitoraci úrovně antikoagulace této podskupiny je tak někdy doporučován tzv. trombin generační čas.

Se znalostí limitací warfarinu je u HD pacientů historicky napříč pracovišti rozšířené podávání LMWH u FiS ve schématu aplikace léčiva ve dnech dialýzy do mimotělního oběhu, kombinované se subkutánní aplikací jedné (výjimečně dvou) dávek mimo dialyzační dny. Tento postup však nebere v potaz eliminaci farmaka dnes široce užívanou high-flux HDF namísto HD, a navíc postrádá evidenci o své účinnosti a bezpečnosti. High-flux HDF vede ke statisticky signifikantně nižší postdialyzační aktivitě anti Xa ($0,21 \pm 0,02$ U/ml) oproti high-flux HD ($0,26 \pm 0,02$ IU/ml), což svědčí o vyšších ztrátách enoxaparínu během HDF a může odůvodňovat úpravu jeho dávkování podle typu dialyzační techniky. Může se tak jednat pouze o zátěž pro pacienta či pečující osoby aplikací injekcí, navíc s rizikem vzniku podkožních hematomů a kožních indurací.

3.1.6. Fondaparinux

Fondaparinux je syntetický sulfátovaný pentasacharid s vysokou specifickou aktivitou proti faktoru Xa (Xa: trombin $\approx 300:1$) a minimálním účinkem na trombin, neovlivňuje destičky, což je výhodné u pacientů s HIT (heparinem indukovaná trombocytopenie). Dle SmPC je kontraindikován při clearance kreatininu $< 0,33$ ml/s a nemá schválenou indikaci pro prevenci tromboembolismu u FiS, takže jeho použití u HD pacientů (především s HIT), vychází výhradně z klinických zkušeností a menších observačních studií. Fondaparinux je převážně renálně eliminován (64–77 %), přičemž u pokročilé CKD se eliminační poločas prodlužuje až na 72 hodin, což zvyšuje riziko kumulace. Fondaparinux nemá specifické antidotum; jako možnost lze uvést podání rekombinantního faktoru VIIa, avšak klinická data jsou omezena. Fondaparinux naopak může být efektivně použit k udržení průchodnosti hemodialyzačního okruhu a kontinuální antikoagulaci mezi dialýzami (Cope, 2015).

3.1.7. Kyselina acetylsalicylová a P2Y12 inhibitory – thienopyridiny (clopidogrel, prasugrel) a non-thienopyridiny (ticagrelor)

Na základě dostupných důkazů antiagregační léčba není vhodnou alternativou k OAC u pacientů s FiS a neměla by být používána k prevenci CMP. Kombinace OAC s antiagregačními léky, zejména kyselinou acetylsalicylovou (ASA), by měla být vyhrazena jen pro pacienty s akutním vaskulárním onemocněním (např. akutní koronární syndromy) a její rutinní použití u FiS není odůvodněné, protože zvyšuje riziko krvácení bez prokázání přínosu v prevenci ischemické CMP nebo mortality.

Dostupná data jednoznačně potvrzují, že antiagregační léčba nemá místo v léčbě FiS u pacientů v hemodialyzačním programu, a pokud nelze použít

antikoagulaci, není vhodné antiagregaci považovat za náhradní řešení.

3.1.8. Antitrombotická léčba u pacientů s akutními koronárními syndromy / perkutánní koronární intervencí a fibrilací síní na dialýze

Antitrombotická léčba u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) je indikována jednak z důvodu proagregačního stavu, se kterým je AKS spojen a který po AKS ještě přetrvává, a dále díky provedení perkutánní koronární intervence (PCI) s implantací stentu, kterým jsou AKS dnes většinou řešeny. Nepodání duální protidestičkové léčby (DAPT) po PCI implantaci stentu je spojeno s rizikem trombózy stentu, jejíž následkem je reinfarkt provázený nečastými závažnými komplikacemi včetně rizika náhlé srdeční smrti. Doba užívání DAPT, popřípadě tripple terapie (DAPT a antikoagulancia) je po koronární intervenci určena poměry rizik krvácení a in-stent trombózy. Tato rizika odráží přítomnost komorbidit a typ provedené intervence. Nové generace lékových stentů, popřípadě aplikace lékově potažených balónů mohou být spojeny s nutností kratší doby DAPT. Délku a formu DAPT nebo tripple terapie by měl primárně určit intervenční kardiolog. DAPT spočívá v kombinaci ASA s antagonistou adenosin difosfátu – inhibitory P2Y12 (P2Y12i). V minulosti se z této skupiny léků jednalo o clopidogrel, v současné době je vytlačován ticagrelor či prasugrel, pro které byla prokázána vyšší efektivita ve srovnání s clopidogrelem. Bohužel jak ticagrelor, tak prasugrel mají ve srovnání s clopidogrelem taktéž vyšší riziko krvácení. Doporučená délka DAPT je standardně 12 měsíců. Po tomto období se DAPT redukuje na protidestičkovou monoterapii, kdy může být podávána samostatně ASA nebo clopidogrel.

Ale i u pacientů mimo HD, kteří jsou ve vyšším riziku krvácení, se délka podávání DAPT po AKS zkracuje na 3 až 6 měsíců. Jako nepodkročitelná minimální doba DAPT po AKS řešeném intervencí s implantací stentu je považováno období jednoho měsíce, po kterém je možno deescalovat DAPT na protidestičkovou monoterapii. U pacientů s FiS mimo HD je dnes standardem podávání tzv. triple jen v bezprostředním období po PCI (např. jeden týden), po kterém se terapie redukuje na kombinaci antikoagulační léčby s P2Y12i – clopidogrelem.

Pacienti s FiS a AKS v PDL mají výrazně zvýšené riziko jak trombotických, tak krvácivých komplikací. Volba antitrombotické léčby musí být individualizovaná s cílem maximalizovat prevenci ischemických příhod a minimalizovat riziko krvácení. Management vyžaduje individualizovaný přístup, zohledňující trombotické a krvácivé riziko. Společné s pacienty mimo HD zůstává DAPT po AKS.

Kyselina acetylsalicylová

ASA zůstává základním lékem u AKS. Metaanalýza Antithrombotic Trialists' Collaboration (287 randomizovaných studií, včetně pacientů léčených HD) prokázala snížení rizika závažných cévních příhod o 41 % (Collaboration AT 2002). Data z UK Heart and Renal Protection Study a Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study podporují bezpečnost ASA u HD pacientů (Baigent, 2005). Dávka ASA se u HD pacientů neupravuje.

Clopidogrel, ticagrelor, prasugrel

Clopidogrel je preferovaný u pacientů na HD, pokud je indikace k duální antiagregační terapii (např. prevence trombózy stentu) (Ibanez, 2018). Účinnost může být snížena u pokročilé renální insuficience; u některých pacientů se může vyskytnout rezistence a vyšší reaktivita trombocytů (Tanios, 2015). Ticagrelor a prasugrel se u pacientů léčených dialýzou nedoporučují vzhledem k vyššímu riziku krvácení a omezeným klinickým datům. Subanalýza studie TRITON-TIMI-38 ukázala zlepšení mortality a morbidit u prasugrelu, ale data o krvácení jsou omezená. Registry SWEDEHEART a PROMETHEUS ukazují, že u pacientů s těžkou CKD (eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m²) nebyl ticagrelor spojen s lepším výsledkem a riziko krvácení bylo vyšší. Metaanalýza u pacientů léčených dialýzou (4 kohorty, n = 5417) potvrdila vyšší riziko závažných kardiovaskulárních událostí (MACE – Major Adverse Cardiac Events), úmrtí a krvácení s ticagrelor oproti clopidogrelu. Farmakodynamické studie u ticagreloru a prasugrelu naznačují potenciální budoucí využití, ale důkazy jsou zatím omezené.

Co se týče doby trvání antiagregační terapie, optimální délka DAPT u pacientů léčených dialýzou není stanovena. Nové studie naznačují možnost monoterapie P2Y12i a zkrácení standardní doby DAPT podobně jako je tomu u pacientů mimo AKS. Pokud pacient nemá ještě navíc indikaci k antikoagulační léčbě (např. z důvodu FiS), tak se jako optimum jeví podávání DAPT po dobu jednoho měsíce s následným přechodem na protidestičkovou monoterapii.

3.1.9. Uzávěr ouška levé síně

Zdrojem kardioembolizace při FiS je trombus, který se v naprosté většině případů (> 95 %) vytvoří v oušku levé síně (left atrial appendage, LAA). LAA je několik centimetrů dlouhá, slepá struktura a při absenci mechanické kontrakce a stagnaci krve při FiS není vytvoření trombu právě zde překvapující. Eliminace ouška levé síně jako metoda, která má nefarmakologicky zabránit vzniku trombu, a tím kardioembolizaci, je vyvíjena již velmi dlouho a první chirurgické zákroky s amputací ouška byly provedeny již v padesátých letech minulého století. Katetrizační techniky, tedy tzv. katetrizační uzávěr ouška levé síně (LAAC) se v klinických studiích a klinické praxi významně vyvíjí v posledních dvaceti letech. Jelikož se LAAC provádí umístěním tzv. okludéru do LAA, je bezprostředně po jeho provedení nutno užívat buď DOAC či DAPT do doby endotelizace uzávěru, tedy většinou na dobu dvou měsíců, následně pacienti užívají ještě často protidestičkovou monoterapii či antitrombotickou léčbu vysazují úplně. Teoreticky by tak LAAC měl představovat optimální variantu prevence právě pro pacienty s FiS na HD, protože umožňuje redukci antitrombotické medikace, a tím i riziko krvácivých příhod.

Jako se všemi výše uvedenými farmakologickými možnostmi, i zde bohužel chybí data z randomizovaných studií. Dvě na toto téma iniciované studie (WATCH AFIB, STOP-HARM) byly pro malý enrollment

zastaveny. Třetí (LAA KIDNEY) probíhá i v České republice a je v cca polovině náběru pacientů. Prospektivní nerandomizovaná studie s největším počtem pacientů (celkem 368), která porovnávala kohortu pacientů ošetřených LAAC s kohortou léčenou warfarinem a kohortou bez OAC léčby, přinesla pozitivní výsledky. Kohorta léčená LAAC měla nižší riziko kardioembolizačních událostí jak ve srovnání s pacienty léčených warfarinem (HR 0,19, 95%CI [0,04–0,96]), tak ve srovnání s pacienty bez OAC (HR 0,16, 95% CI [0,04–0,66]). Incidence kardioembolizačních příhod (1,7 %) byla nižší také ve srovnání s počtem predikovaným pomocí CHA2DS2VASc těchto pacientů (6,7 %; $p < 0,001$). Riziko krvácení bylo v kohortě LAAC nižší než u warfarinem léčených pacientů (HR 0,37, 95% CI [0,16–0,83]) a podobné jako u pacientů bez OAC (HR 0,51, 95% CI [0,23–1,12]). Zhruba polovina krvácení se v LAAC skupině objevila v prvních třech měsících, kdy je ještě nutno podávat intenzivnější antitrombotickou medikaci. Bohužel riziko komplikací zákroku je u HD pacientů pro jejich křehkost lehce vyšší (Genovesi, 2023). I když i další menší observační studie jsou ve smyslu použití LAAC u HD pacientů slibné, je nutno je však potvrdit v randomizované studii.

3.2. Protidestičková léčba rutinně u nemocných s AV shunty

Podávání antiagregační léčby v souvislosti se založením cévního přístupu u pacientů s ESKD zůstává kontroverzní. Některé metaanalýzy ukazují na potenciální benefit antiagregační léčby (zejména ASA, clopidogrelu a tiklopidinu) v redukci trombózy AVF (AV fistulí – nativních) či AVG (AV graftů – cévní protézy), ale důkazy jsou omezené, heterogenní a často vycházejí z pooperačního podávání. Pouze několik studií testovalo preoperační podání, přičemž výsledky byly nekonzistentní – v jedné studii ASA snížila pooperační trombózu, clopidogrel snížil riziko primárního selhání AVF, ale jiná studie s tiklopidinem nedosáhla statistické významnosti. Zároveň však platí, že není doporučeno přerušovat chronicky zavedenou antiagregační monoterapii u pacientů podstupujících založení cévního přístupu (Gallieni, 2019). Velká retrospektivní analýza z registru VQI (Vascular quality initiative) zahrnující téměř 50 000 pacientů s AVF a více než 12 000 s AVG ukázala, že protidestičková monoterapie zlepšuje primární průchodnost obou typů přístupů a u pacientů s AVG navíc i celkové přežití. DAPT dále snižovala riziko ztráty primární průchodnosti u AVG, zatímco kombinace ASA s antikoagulací nepřinesla prospěch a byla spojena s horšími výsledky, pravděpodobně v souvislosti s komorbiditami těchto pacientů. Podle doporučení pro cévní přístupy iniciativy KDOQI (Kidney disease outcomes quality initiative) není doporučeno rutinní podávání ASA v prevenci dysfunkce AVF. U AVG pak má být pečlivě zvažována kombinace ASA a dipyridamolu (který v ČR není k dispozici). U pacientů s tunelizovaným centrálním žilním katétreem a nízkým rizikem krvácení může být v rámci udržení jeho průchodnosti přidána nízká dávka ASA.

4. ČEKATELÉ NA TRANSPLANTACI LEDVINY

Kandidáti transplantace ledviny (TxL) jsou v rámci hemostatických změn důsledkem chronického selhání ledvin a dialýzy ve zvýšeném riziku jak tromboembolických, tak krvácivých příhod. Trombocytopenie, která se vyskytuje u dialyzovaných pacientů, může v některých případech přetrvávat až dva roky po transplantaci, než dojde k její normalizaci. Množství dat analyzujících využití, účinnost a bezpečnost jednotlivých typů antikoagulační terapie u příjemců transplantace ledviny je velmi limitované. U kandidátů a příjemců transplantace ledviny má přidružený vliv glomerulární filtrace, která je nízká až zanedbatelná u kandidátů a kolísavá u příjemců transplantace, zvláště v časném potransplantačním období. Akutní poškození ledviny v rámci potransplantačních komplikací (rejekce, infekce, vysoká hladina kalcineurinových inhibitorů, postrenální obstrukce), může výši glomerulární filtrace během krátké doby významně změnit. Užití DOAC u příjemců TxL s funkčním štěpem je zatíženo pochybnostmi lékových interakcí s imunosupresivní terapií přes metabolickou dráhu cytochromu P450 (CYP), přes kterou je metabolizován takrolimus i cyklosporin, což by mohlo zvyšovat kalcineurinovou toxicitu, mít negativní vliv na funkci štěpu a zvýšit riziko infekčních komplikací. Přes výše zmíněné obavy nejsou k dispozici studie, které by prokázaly významný vliv DOAC na hladiny imunosupresiv. Metaanalýzy observačních studií porovnávající DOAC s VKA u příjemců transplantace ledviny podporují příznivější účinnost a bezpečnostní profil DOAC oproti VKA i u transplantovaných pacientů (Afsar, 2025). Mezinárodní konsensus ohledně užití antikoagulačních u čekatelů a příjemců transplantace ledviny není k dispozici, většina center se řídí lokálními zvyklostmi.

V tabulce 2 jsou uvedeny antikoagulační postupy u příjemce ledviny od žijícího dárce a v tabulce 3 pak postupy u příjemce od zemřelého dárce.

Základní body vedení antikoagulace po transplantaci ledviny

- Do tří měsíců po transplantaci preferenčně LMWH, léčbu DOAC a VKA neindikujeme z důvodu nestabilní funkce a možné biopsie.
- DOAC – preferenčně apixaban, případně rivaroxaban za monitorace hladin kalcineurinových inhibitorů. První kontrola hladiny kalcineurinových inhibitorů 5–7 dní po zahájení terapie DOAC. Dabigatran je kontraindikován.
- P2Y12i možno nasadit 7–10 dní po transplantaci.
- Antikoagulace LMWH – zahájení po výkonu podle chirurga. V případě profylaxe, je z interního hlediska vhodné zahájení 24 hodin od výkonu. Nutná adjustace podle tělesné hmotnosti a renálních funkcí, cílová hodnota anti-Xa 0,5–1,1.

5. VÝHLED DO BUDOUCNA

Jednou z oblastí vývoje nových antikoagulačních je testování významu inhibitorů faktoru XI. Faktor XI v neaktivní formě cirkuluje v krevní plazmě a je součástí vnitřní

Tab. 2: Příjemce k transplantaci ledviny od žijícího dárce

	Interval mezi vysazením a Tx	Poznámka
Kys. acetylsalicylová	5 dní	
P2Y12 inhibitory	5 dní	
Warfarin	5 dní	Požadované INR před Tx < 1,5
DOAC (apixaban)	72 hodin	
LMWH	24 hodin	K překlenutí (bridging) enoxaparin, cíl anti-Xa 0,5–1,1 Fondaparinux kontraindikován

DOAC – přímá perorální antikoagulancia, INR – international normalised ratio, LMWH – nízkomolekulární hepariny, Tx – transplantace ledviny.

Tab. 3: Příjemce k transplantaci ledviny od kadaverozního (zemřelého) dárce

	Čekací listina k Tx	Poznámka
Duální antiagregace	Nelze zařadit, po dobu léčby transplantace kontraindikována	Délku trvání terapie u nemocných plánovaných k zařazení na WL možno řešit s Tx centrem
DOAC	U pacientů zařazených na WL kontraindikovány	Před zařazením nutný převod na warfarin nebo LMWH, pokud není kontraindikace
Kys. acetylsalicylová	Na WL možné	Vysazení při výzvě k Tx
P2Y12 inhibitory	Na WL možné	Vysazení při výzvě k Tx
Warfarin	Na WL možné	Vysazení při výzvě k Tx, úprava koagulačních parametrů během přípravy k Tx

LMWH – nízkomolekulární hepariny, Tx – transplantace ledviny, WL – čekací listina k Tx ledviny.

cesty koagulační kaskády. Jeho zásadní funkce spočívá v amplifikaci koagulační kaskády. Inhibitory faktoru XI pak díky snížení koncentrace funkčního aktivovaného faktoru XI snižují tvorbu trombinu a následně fibrinu. Vrozený deficit faktoru XI je podkladem hemofilie C. U těchto léků preklinická a časná klinická data hovoří o snížení rizika krvácení v porovnání s klasickou antikoagulační léčbou při zachování účinnosti v prevenci kardioembolizační příhody.

Inhibitory faktoru XI je možné rozdělit na několik skupin podle mechanismu účinku: antisense oligonukleotidy (ASO), protilátky proti faktoru XI a XIa a malé molekuly s vazbou na faktor XI a XIa. ASO jsou v obecné rovině syntetické jednovláknové řetězce DNA nebo RNA, které se váží na cílovou mRNA a tím znemožňují její transkripci. Výsledkem je pak snížení syntézy klíčového proteinu, v tomto případě faktoru XI.

ASO doposud nebyly zavedeny do léčby kardiovaskulárních onemocnění, nicméně jejich využití v ovlivnění

koagulace snížením syntézy faktoru XI je předmětem výzkumu. ASO by měly být aplikovány s.c. injekcí na týdenní či měsíční bázi. Jejich nevýhodou bude nejspíše pomalý nástup antikoagulačního mechanismu.

Monoklonální protilátky ovlivňují koagulační kaskádu vazbou na koagulační faktory s následnou změnou jejich funkce. Monoklonální protilátky již byly testovány v několika studiích a řada projektů v současnosti běží. Protilátky jsou aplikovány i.v. či s.c. v měsíčních intervalech. V porovnání s ASO mají relativně rychlý nástup účinku. Metabolismus protilátek se jeví nezávislý na jaterních či renálních funkcích, a jsou tedy určitou nadějí pro léčbu pacientů s ESKD nebo pacientů v hemodialyzačních programech. Jejich nevýhodou může být jejich imunogenicitu s následnými komplikacemi – lokální reakce, hypersensitivita a tolerance po předchozích aplikacích. Zástupci této skupiny jsou Abelacimab, Osocimab, Xisomab.

Malé molekuly jsou syntetické sloučeniny, které díky své velikosti mohou být podávány per os. Tyto léky mohou mít relativně rychlý nástup účinku, ale jejich metabolismus může být závislý na jaterních a renálních funkcích. Proto lze předpokládat jejich limitované využití u pacientů s renální problematikou. V současnosti jsou testovány Asundexian a Milvexian. Tyto dvě molekuly inhibují aktivovaný faktor XI. Jejich metabolismus předpokládá užívání jednou denně.

5.1. Vybrané testované látky

Abelacimab

Abelacimab je plně humánní monoklonální protilátka vážící se na inaktivní formu faktoru XI. Projekt ATALEA-TIMI 71 hodnotil bezpečnost subkutánního podání abelacimabu 150 mg nebo 90 mg podaného jedenkrát měsíčně ve srovnání s denní dávkou rivaroxabanu u pacientů s FiS a středním až vysokým rizikem tromboembolické příhody. Rivaroxaban byl dávkován podle míry glomerulární filtrace (redukována dávka 15 mg u eGFR < 0,8 ml/s). Do studie vstoupilo 1 287 pacientů. Studie byla předčasně ukončena s ohledem na jednoznačné snížení výskytu závažného i středního krvácení u obou dávek abelacimabu. Z této studie však byli vyloučeni pacienti s eGFR < 0,25 ml/s nebo v hemodialyzačním programu (Ruff, 2025).

Aktuálně probíhá projekt LILAC-TIMI 76, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotící bezpečnost a účinnost Abelacimabu u nemocných s FiS, kteří nejsou únosní k jiné antikoagulační léčbě. Předpokládaná publikace výsledků měla být v roce 2025. Díky pomalému náboru pacientů lze očekávat výsledky spíše až v roce 2027.

Asundexian

Asundexian byl testován ve dvou dávkách oproti apixabanu u nemocných s FiS ve studii PACIFIC-AF. Studie byla zaměřena na bezpečnost. Asundexian v obou dávkách (20 a 50 mg) významně snížil hladinu faktoru XI. Ve srovnání s apixabanem, podávání asundexianu významně snížilo výskyt nezávažného krvácení (Giugliano, 2013).

Účinnost a bezpečnost asundexianu v dávce 50 mg denně ve srovnání se standardně dávkovaným apixabanem pak hodnotila multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná studie OCEANIC-AF. Tento projekt byl předčasně ukončen pro nižší účinnost asundexianu oproti apixabanu. Ischemická cévní příhoda se vyskytla u 1,3 % pacientů na asundexianu a pouze u 0,4 % pacientů na apixabanu (Piccini, 2025). Nutné poznamenat, že z obou projektů byli pacienti s těžkou renální insuficiencí vyloučeni.

Milvexian

V současné době probíhá klinické hodnocení LIBREXIA-AF. V této dvojitě slepé, randomizované studii je porovnávána účinnost a bezpečnost milvexianu s apixabanem. Z této studie jsou vyloučeni pacienti s ESRD a v hemodialyzačních programech. Data je možné očekávat již v průběhu roku 2026.

6. ZÁVĚR

FiS je u nemocných v PDL významnou poruchou srdečního rytmu. Přítomnost FiS zvyšuje riziko tromboembolických příhod včetně ischemické CMP. Nemocní s pokročilým onemocněním ledvin včetně PDL mají zároveň i vysoké riziko krvácivých komplikací. Pro pacienty v PDL nejsou vhodná klasická kritéria k zavedení antikoagulační léčby, včetně široce užívaného CHA2DS2VA skóre. U těchto pacientů je k zahájení a vedení OAC vhodné využít upravená schémata, např. Dialysis risk score, které lépe zohledňuje specifika takto rizikové skupiny. Pokud jsou pacienti v HD programu indikováni k OAC, tak nejvíce vhodnými léky se jeví inhibitory faktoru Xa, tedy apixaban nebo rivaroxaban. Ostatní farmaka jsou buď kontraindikovaná, nebo jejich použití je kontroverzní. Warfarin je v současné době vyhrazen pro specifické situace, např. mechanická chlopenní náhrada nebo antifosfolipidový syndrom. Vhodné je také posouzení indikace k mechanické okluzi ouška levé síně, jako dominantního zdroje trombózy u pacientů s FiS.

Použité zkratky:

AKS	akutní koronární syndrom
ARN	antikoagulancii indukovaná nefropatie
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASO	antisense oligonucleotidy
AVG	arteriovenózní graft
AVF	arteriovenózní fistule
CKD	Chronické onemocnění ledvin
CMP	cévní mozková příhoda
DAPT	duální antiagregace
DOAC	přímá orální antikoagulancia
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace
ESKD	terminální selhání ledvin
FiS	fibrilace síní
HD	hemodialýza
HDF	hemodiafiltrace

HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
INR	international normalised ratio
LAA	ouško levé síně
LAAC	uzávěr ouška levé síně
LMWH	nízkomolekulární hepariny
OAC	perorální antikoagulační léčba
PD	peritoneální dialýza
PDL	pravidelné dialyzační léčení
P2Y12i	inhibitory P2Y12
SmPC	souhrn údajů o přípravku
TF	tkáňový faktor
TIA	transitorní ischemická ataka
TxL	transplantace ledviny
UFH	nefrakcionovaný heparin
VKA	antagonisté vitamínu K

Prohlášení

Dokument byl schválen výborem České nefrologické společnosti dne 26. 11. 2025 a výborem České kardiologické společnosti.

LITERATURA

1. Afsar B, Afsar RE, Caliskan Y, et al. Use of Direct Anticoagulants in Kidney Transplant Recipients: Review of the Current Evidence and Emerging Perspectives. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2025;25(2):135–46.
2. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: Biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):473–84.
3. Becker RC, Spencer FA, Gibson M, et al. Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2002;143(5):753–9.
4. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946–52.
5. Buiten MS, De Bie MK, Rotmans JI, et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart.* 2014;100(9):685–90.
6. Cope J, Bushwitz J, An G, et al. Clinical Experience with Prophylactic Fondaparinux in Critically Ill Patients with Moderate to Severe Renal Impairment or Renal Failure Requiring Renal Replacement Therapy. *Ann Pharmacother.* 2015;49(3):270–7.
7. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71–86.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129(8):837–47
9. De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(1):186–96.

10. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(6):1474–83.
11. Gallieni M, Hollenbeck M, Inston N, et al. Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(Supplement_2): ii1–42.
12. Genovesi S, Porcu L, Rebora P, et al. Long-term safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in dialysis patients with atrial fibrillation: a multi-center, prospective, open label, observational study. *Clin Kidney J*. 2023;16(12):2683–92.
13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
14. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between Novel Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):431–42.
15. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: Pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2):227–44.
16. Hu A, Liu S, Montez-Rath ME, et al. Associations of Serum and Dialysate Potassium Concentrations With Incident Atrial Fibrillation in a Cohort Study of Older US Persons Initiating Hemodialysis for Kidney Failure. *Kidney Int Rep*. 2023;8(2):305–16.
17. Huang C, Li L, Liu W, et al. Time to benefit and harm of direct oral anticoagulants in device-detected atrial fibrillation: A pooled analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA trials. *Heart Rhythm*. 2024;21(12):2422–8.
18. Ibanez B, James S. The 2017 ESC STEMI Guidelines. *Eur Heart J*. 2018;39(2):79–82.
19. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(4):368–71.
20. Koplan BA, Winkelmayer WC, Costea AI, et al. Implantable Loop Recorder Monitoring and the Incidence of Previously Unrecognized Atrial Fibrillation in Patients on Hemodialysis. *Kidney Int Rep*. 2022;7(2):189–99.
21. Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):273–85.
22. Lee JG, Lee KB, Jang IM, et al. Low Glomerular Filtration Rate Increases Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):53–9.
23. Madken M, Mallick R, Rhodes E, et al. Development and Validation of a Predictive Risk Algorithm for Bleeding in Individuals on Long-term Hemodialysis: An International Prospective Cohort Study (BLEED-HD). *Can J Kidney Health Dis*. 2023; 10:20543581231169610.
24. Malik J, Valerianova A, Pesickova SS, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is the most frequent but commonly overlooked phenotype in patients on chronic hemodialysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10:1130618.
25. Masson P, Webster AC, Hong M, et al. chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1162–9.
26. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, et al. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(7):2241–8.
27. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, et al. Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392(1):23–32.
28. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for Patients with Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2022;146(23):1735–45.
29. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4): e202175.
30. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation*. 2023;147(4):296–309.
31. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, et al. Abrelcimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2025;392(4):361–71.
32. 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):1519–29.
33. Sood MM, Larkina M, Thumma JR, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int*. 2013;84(3):600–8.
34. Tanios BY, Itani HS, Zimmerman DL. Clopidogrel Use in End-Stage Kidney Disease. *Semin Dial*. 2015;28(3):276–81.
35. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–414.
36. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77(12):1098–106.
37. Zamberg I, Assouline-Reinmann M, Carrera E, et al. Epidemiology, thrombolytic management, and outcomes of acute stroke among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(7):1289–301.

Poznámka: podrobný seznam citací je k dispozici u autorů

*prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA, FISN
Interní klinika 3. LF UK a FN KV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: ivan.rychlik@fnkv.cz*

*prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.
II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie
1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: stepan.havranek@vfn.cz*