

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 Havránek^a, Ivan Rychlík^b, Kryštof Rückl^{c,d}, Eliška Dvořáčková^e,
Pavel Osmančík^f, Petr Peichl^g, Alena Paříková^h, Martin Havrda^b,
Vladimír Tesař^d, Petr Ošťádal^{ch}

^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^b Interní klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

^c Fresenius Medical Care - DS, s.r.o., Česká republika

^d Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^e Pracoviště klinické farmacie, Nemocnice Na Františku a Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^f Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

^g Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

^h Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

^{ch} Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 1. 2026

Přijat: 10. 1. 2026

Dostupný online: 29. 1. 2026

Klíčová slova:

Antikoagulační léčba

Fibrilace síní

Hemodialýza

Chronické onemocnění ledvin

SOUHRN

Fibrilace síní je častou a významnou poruchou srdečního rytmu u pacientů v pokročilých stadiích chronického onemocnění ledvin a v pravidelné dialyzační léčbě. Pacienti s fibrilací síní jsou ve zvýšeném riziku kardioembolizačních příhod, 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 komplikovány 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.

© 2026, ČKS.

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:

Anticoagulation

Atrial fibrillation

End-stage kidney disease

Hemodialysis

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: stepan.havranek@vfmc.cz

DOI: 10.33678/cor.2026.001

Tento článek prosím citujte takto: Havránek Š, Rychlík I, Rückl K, et al. Antikoagulační léčba u chronicky dialyzovaných pacientů s fibrilací síní – Společné stanovisko (expert opinion) České nefrologické společnosti a České kardiologické společnosti. Cor Vasa 2026;68:87–99.

1 Úvod do problematiky

1.1 Definice populace a rozsah problému

Fibrilace síní (FS) je charakterizována rychlou a nekoordinovanou elektrickou a mechanickou aktivitou síňových kardiomyocytů. FS 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 FS je většinou určena věkem, s výskytem od 0,1 % u dospělých do 55 let až do 9,0 % u osob starších 80 let. Celková prevalence FS se může významně zvýšit po důkladném screeningu s novými zařízeními pro monitorování rytmu.¹

Hlavním nebezpečím přítomné FS 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 FS také spojována se zvýšeným rizikem kognitivního poškození a demence.²

FS 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 FS a reciprocně pacienti s FS jsou náchylnější k rozvoji CKD. FS je také spojena s významným zvýšením mortality pacientů s CKD.³

Odhady prevalence FS 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 FS ještě zvyšuje: ve studii pacientů na HD s implantovanými smyčkovými záznamníky mělo 31 % *de novo* detekci epizod FS trvajících ≥ 6 minut během šestiměsíčního sledování.³

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/1,73 m²) snižuje perorální antikoagulační léčba (OAC) riziko CMP a systémové embolie.⁴ Z důvodu nedostatku důkazů z mediny založené na důkazech (evidence-based medicine) však není jasné, zda pacienti s FS a pokročilejším stupněm CKD (tj. eGFR $< 0,5$ ml/s/1,73 m²), včetně těch, kteří jsou již v PDL, profitují z OAC.⁵ Doporučení vydaná k OAC u této populace proto vyjadřují významnou nejistotu ohledně její role. Navíc, pokud je zahájena léčba OAC u pacientů v PDL, vůbec není jasné, které z antikoagulancií použít. V minulosti se tradičně volili antagonisté vitaminu K (VKA), mají však 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 FS 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.⁶ Primárně vysoké základní riziko krvácení u pacientů v PDL⁷ a nejasný přínos všech forem OAC vede k situaci, že běžně dochází k nezahájení 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 FS u pacientů v PDL jsou podobné jako u non-CKD pacientů, i když jistou roli hrají faktory přímo spojené s pokročilým stadiem 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.⁸

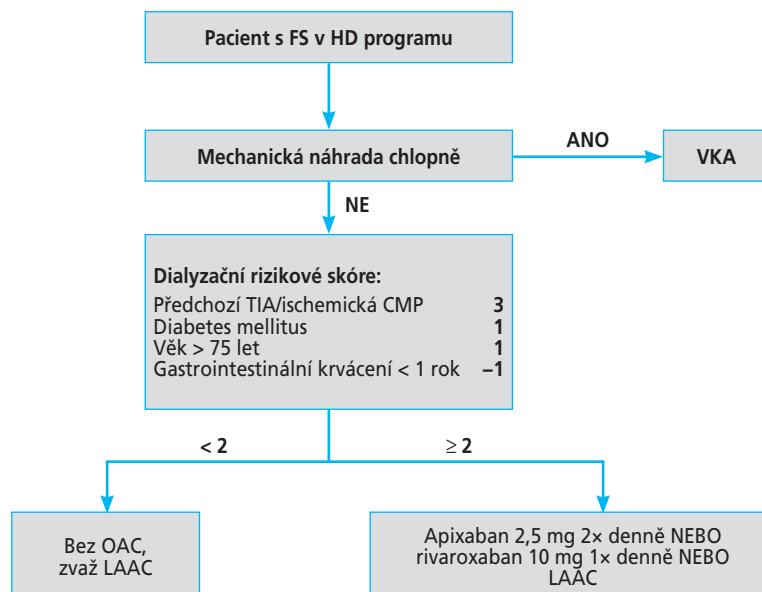
Mechanismy spojené s pokročilým CKD, které se podílejí na rozvoji FS, zahrnují oxidační stres, chronický zánět, zvýšenou produkci transformujícího růstového faktoru $\beta 1$ (TGF β_1), hyperaktivaci systému renin-angiotenzin a změněný metabolismus minerálů a kostí spojený s CKD, z nichž většina v konečném důsledku hraje roli v rozvoji fibrózy myokardu.

Role minerálních a kostních abnormalit u CKD je stále více akcentována. Hodnoty fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23), cirkulujícího peptidu produkovaného osteoblasty a osteocyty, který je klíčový pro kontrolu sérových fosfátů, se od časných stadií CKD zvyšují. Tento cytokin aktivuje intracelulární signalizaci vedoucí k hypertrofii levé komory srdeční. Předpokládaným začarovaným kruhem je hypertrofie vedoucí k diastolické dysfunkci, zvýšení plicního tlaku levé komory a poté k napětí levé komory s fibrózou a dilatací, což vytváří podmínky pro FS. Je prokázáno, že koncentrace FGF-23 silně a nezávisle souvisí se zvýšeným rizikem výskytu FS. Tato situace je podobná srdečnímu selhání se zachovanou ejekční frakcí, které je zdaleka nejčastějším fenotypem srdečního selhání u pacientů v PDL.⁹

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 kardiovertery-defibrilátory schopnými kontinuálního monitorování rytmu byl výskyt FS analyzován v časovém vztahu k HD výkonu.¹⁰ Ze všech epizod FS, ke kterým došlo v den HD, se 8 % vyskytlo před dialýzou, 48 % během dialýzy a 43 % po dialýze. FS 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 koncentrace draslíku v dialyzátu (pod 2,0 mmol/l) jsou asociovány nezávisle s rizikem FS.¹¹

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.¹²



Obr. 1 – Dialysis Risk Score. Dialysis Risk Score přiřazuje body faktorům, které byly významně spojeny s následnou cévní mozkovou příhodou (předchozí ischemická cévní mozková příhoda, diabetes a vyšší věk) ve studii Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).¹⁸ Zvýšené riziko krvácení u pacientů na HD je zohledněno zahrnutím anamnézy gastrointestinálního krvácení během předchozího roku, protože to predikuje následné krvácení.⁷ Největší váha je přiřazována 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. CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní; HD – hemodialýza; LAAC – uzávěr ouška levé síně; OAC – perorální antikoagulační léčba; TIA – tranzitorní ischemická ataka; VKA – antagonisté vitamínu K.

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.¹³

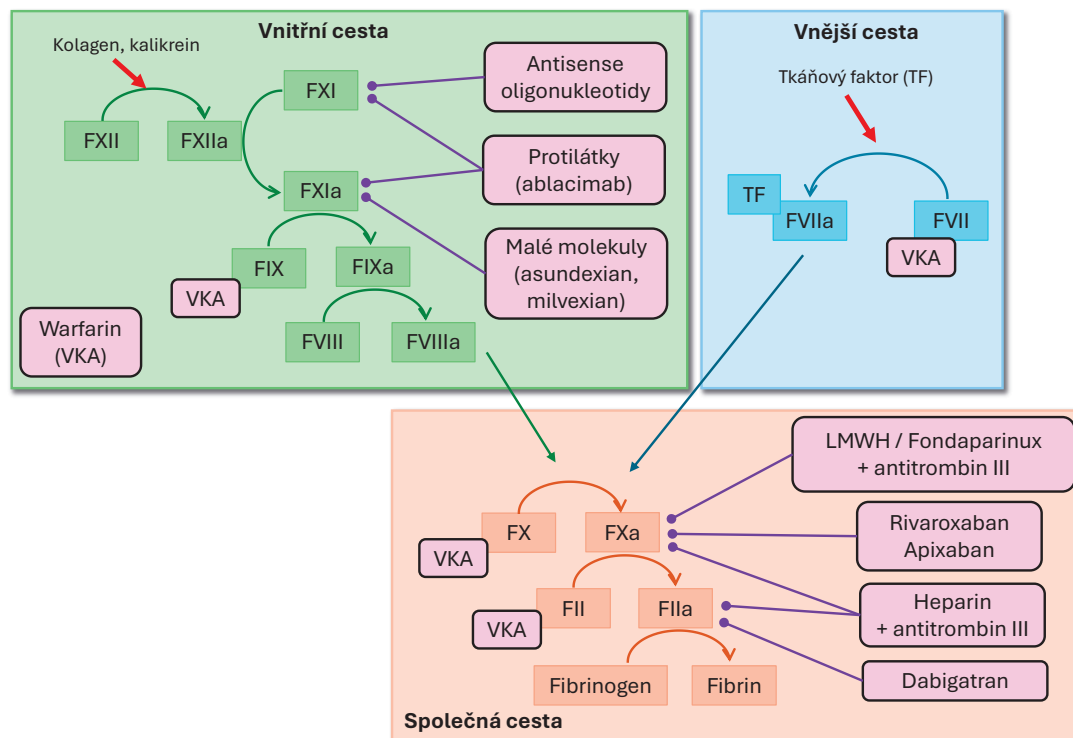
Všechny tyto patofyziologické okolnosti mají významné klinické důsledky a vedou ke zvýšenému výskytu CMP u pacientů s vyššími stadii CKD. Metaanalýza kohortových studií zaměřených na riziko CMP ve vztahu k funkci ledvin, která zahrnovala více než dva miliony pacientů, zjistila, že výskyt CMP se zvyšuje o 7 % na každých 0,17 ml/s/1,73 m² snížení eGFR.¹⁴ U pacientů na HD byl výskyt CMP 3–10× vyšší než v obecné populaci. HD léčba byla také spojena s horší prognózou, delší hospitalizací, hor-

ším 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.¹⁵

2 Riziková stratifikace pacientů v hemodialyzačním programu

Vztah mezi FS a cévní mozkovou příhodou není u pacientů v HD programu jednoznačný. Přestože několik studií (nikoliv však všechny) označují FS za rizikový faktor ischemické CMP i u pacientů léčených HD, zůstává nejasné, do jaké míry je FS 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.¹⁶ Dokonce i u pacientů v PDL, kteří neužívají antiagregační léky ani OAC, je riziko krvácení vyžadujícího hospitalizaci vysoké.¹⁷

Rozhodnutí o použití OAC u FS se tedy opírá o srovnání relativního rizika tromboembolické příhody bez terapie proti riziku hemoragické příhody při terapii. Obecně je k identifikaci pacientů s FS, kteří budou mít z OAC přínos, doporučeno používat skóre CHA₂DS₂-VA.⁴ Komponenty skóre CHA₂DS₂-VA jsou ale u pacientů s FS v PDL natolik časté, že naprostá většina z nich by měla být indikována k léčbě OAC.



Obr. 2 – Koagulační kaskáda a mechanismus účinku jednotlivých antikoagancií. LMWH – nízkomolekulární hepariny; TF – tkáňový faktor; VKA – antagonisté vitamínu K.

Ve snaze vymezit subpopulaci HD pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod, u nichž by riziko embolie převážilo riziko krvácení, bylo vyvinuto Dialysis Risk Score¹⁸ (**obr. 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.⁷ Byly navrženy i jiné přístupy k predikci rizika krvácení u dialyzovaných pacientů, včetně tzv. skóre BLEED-HD.¹⁹ Je ale třeba zdůraznit, že BLEED-HD se nezaměřuje specificky na pacienty s FS 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 FS (tzv. AF burden), protože během dialýzy je častý výskyt spontánně terminujících epizod FS. Tyto epizody vznikají v důsledku přesunů tekutin a elektrolytů a pacient je obvykle při nich heparinizován. Nedávno publikované dvě intervenční studie se zaměřily na pacienty s tzv. subklinickou FS (definovanou jako epizody FS zjištěné pouze z paměti implantabilních přístrojů; průměrná doba trvání epizod ~3 hodiny). V následné metaanalýze²⁰ 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 časné, zatímco preventivní efekt proti CMP se projeví až postupně v čase. Protože délka života pacientů na dialýze s FS 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 FS

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 u pacienta v predialyzační fázi či v PDL na základě předchozí kapitoly indikujeme antikoagulační léčbu, 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 antikoagulantem a jediným zástupcem VKA u nás. Ačkoliv je warfarin metabolizován převážně cytochromem P450 v játrech, je nutné u pacientů s CKD snížit dávku (o ~10 % při eGFR 0,5–1,0 ml/s/1,73 m² a o ~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 rozmezí i antikoagulantem indukované nefropatie – ARN (dříve užívaný termín warfarinem indukovaná nefropatie). ARN je spojena s rizikem krvácení do glomerulů a tvorbou erytrocytárních válců i s rizikem mortality.

U pacientů s FS a pokročilým CKD (včetně stadia G5 a HD) zůstává dle doporučení ESC 2024 warfarin (INR 2,0–3,0) jediným perorálním antikoagulantem, a to jen

Tabulka 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 vitamín K epoxid reduktázy → blok γ -karboxylace faktorů II, VII, IX, X, proteinů C a S	- Dostupná laboratorní kontrola účinnosti (Quickův test) - Dostupné/levné antidotum (vit. K) - Jaterní metabolismus	- Úzký terapeutický index - Interakce (léky, doplňky stravy, dieta) - Nutné pravidelné měření INR - Dietní omezení - Interindividuální variabilita při polymorfismech genů pro: - vitamin K epoxid reduktázu (VKORC1) - cytochrom P450 typu 2C9 (CYP2C9) - Klinické stavy ovlivňující účinnost (nefrotický syndrom, funkce štítné žlázy, horečka, průjem, jaterní onemocnění...) - Kolísání 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 G3–4 a v predialýze - 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 (faktorů IIa)	- Je možné snížit plazmatickou koncentraci hemodialýzou - Specifické antidotum idarucizumab	- Vysoká renální eliminace (~80 %) - Zvýšené riziko kumulace při eGFR < 0,83 ml/s/1,73 m² - Riziko ARN u preexistujícího CKD	ANO – malé hydrofilní léčivo s nízkou vazbou na plazmatické proteiny 4 h high-flux HD ≈ odstraní 50 % plazmatické koncentrace - HDF ≈ 62–68 % dle intenzity procedury	CKD G5 ~28 h oproti 12–17 h při normální funkci ledvin
apixaban	Inhibice koagulačního faktoru Xa	- V dávce 2x 2,5 mg se zdá jako nejbezpečnější přípravek u ESKD - Je spojen s nižším rizikem významného krvácení a srovnatelným rizikem CMP ve srovnání s warfarinem - Specifické antidotum andexanet alfa	Nemáme data z randomizovaných studií porovnávající apixaban s placebem u pacientů s ESKD	Minimální vliv HD i HDF na plazmatickou koncentraci apixabanu	CKD G5 ~17 h oproti 12 h
rivaroxaban	Inhibice koagulačního faktoru Xa	- V dávce 1x 10 mg má výrazně nižší incidenci krvácení než warfarin - Specifické antidotum andexanet alfa	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 h

Pokračování na další straně

Tabulka 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
LMWH	Aktivují antitrombin III a selektivně inhibují faktor Xa; inhibice trombinu (faktor IIa) je relativně nižší, anti-Xa/IIa poměr 2 : 1–4 : 1	- Nízký potenciál k interakcím - Dobrá resorpce při subkutánním podání - Nízké riziko hyperkalemie	- 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 FS - Kombinované podání LMWH do mimotélního 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 hodnotě antitrombinu - Protamin částečně neutralizuje efekt	ANO – do určité míry dialyzovatelné léčivo (~80 % vazba LMWH na bílkoviny) High-flux HD vede k nižší postdialyzační aktivitě anti-Xa → vyšší ztráty enoxaparinu během HDF → úprava dávkování dle typu dialyzační techniky	Např. u enoxaparinu je prodloužen z 4–5 h v závislosti na dialyzační technice a její intenzitě na ~6–10 h
Fondaparinux	Vazbou na antitrombin III → selektivně inhibuje faktor Xa	- Použití možné při HIT (±) Dlouhý poločas při ESKD (dávky 3x týdně, udržení efektivní antikoagulace i mezi HD/HDF) - Metabolismus není ovlivněn jaterním selháním	- Na trhu dostupnost pouze jedné síly 2,5 mg - Bez specifického antidota - Kalibrace anti-Xa na fondaparinux - Bez indikace prevence CMP u FS	ANO – do určité míry dialyzovatelné léčivo (~> 97 % specificky vázáno na antitrombin) - Low-flux HD a peritoneální dialýza farmakokinetiku fondaparinuxu výrazně 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 h oproti 17–21 h při normální funkci ledvin
Antiagregancia (ASA, P2Y ₁₂)	Protidestičková léčba		Nemají data o účinnosti v profylaxi CMP u FS		
LAAC	Mechanická okluze ouška levé síně	Výhodné obecně u pacientů s vysokým rizikem krvácení při antikoagulační léčbě	- Riziko periprocedurálních komplikací - Nedostatek dat z randomizovaných studií (nicméně dosavadní data vypadají slibně)		

ARN – antikoagulancii indukovaná nefropatie; ASA – kyselina acetylsalicylová; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ESKD – terminální selhání ledvin; FS – fibrilace síní; HD – hemodialýza; HDF – hemodiafiltrace; HIT – heparinem indukovaná trombocytopenie; INR – mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio); LAAC – okluze ouška levé síně; LMWH – nízkomolekulární hepariny; P2Y₁₂ – inhibitory receptoru P2Y₁₂

u pečlivě vybraných nemocných po zhodnocení tromboembolického a krvácivého rizika.⁴ 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 hemoragické CMP. Na mortalitu v této metaanalýze warfarin vliv neměl.²¹ 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 transplantačního programu. Přesto zůstává warfarin jediným perorálním antikoagulanciem, které není dle 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 clarithromycinu. U pacientů s preexistujícím 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 jsou např. eliminována jen 4 % léčiva.

Jeho farmakokinetické vlastnosti byly důvodem, proč jej americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) schválil k použití u HD pacientů, což bylo kupodivu jen na základě farmakokinetické studie s pouhými sedmi pacienty.²² Dle této studie při dávce 2× 2,5 mg byly plazmatické koncentrace podobné jako u pacientů se zachovanou 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 porovnáující apixaban s warfarinem byly naneštěstí předčasně ukončeny. V první z nich, studii RENAL-AF, byl porovnáván apixaban

s warfarinem u 154 pacientů s FS na HD (plán bylo zařadit 762 pacientů).²³ Redukovaná dávka 2× 2,5 mg byla použita u pacientů s hmotností pod 60 kg či starších 80 let (29 % pacientů). Primární cílový ukazatel, výskyt klinicky významného krvácení, se objevil během jednoho roku u 32 % pacientů na apixabanu a u 26 % na warfarinu, i když přibližně 65 % všech krvácení představovalo krvácení z cévního přístupu po HD. Výskyt CMP byl srovnatelný v obou skupinách (3,0 % vs. 3,3 % ročně). Důležitou součástí byla farmakokinetická podstudie. Dle ní byly plazmatické koncentrace léku (stanované jako 12hodinové expozice AUC) 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 cílového ukazatele významného krvácení.

Podobně byl apixaban (jen v dávce 2× 2,5 mg) s warfarinem porovnáván ve studii AXADIA-AFNET 8, do které bylo zařazeno 97 pacientů (s původním plánem 222 pacientů). Primární cílový ukazatel složený z významného krvácení a úmrtí se vyskytl v přepočtu na 100 pacientoroků u 36,1 pacientů na apixabanu a 36,6 pacientů na warfarinu.²⁴ Z tohoto počtu ovšem necelou polovinu tvořila úmrtí (14,8 vs. 17,6). Složený primární „trombotický“ cílový ukazatel (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 antikoagulanciemi.

V metaanalýze 16 nerandomizovaných observačních studií s více než 75 000 pacienty s FS²⁵ léčených v PDL (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 podávaný v dávce 2× 5 mg byl však spojen s redukcí celkové mortality, a to jak ve srovnání s pacienty bez antikoagulační léčby (poměr rizik [HR] 0,61 [95% interval spolehlivosti [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]).

Přes absenci dat z randomizovaných dostatečně silných studií se v observačních studiích apixaban v dávce 2× 2,5 mg zdá jako nejbezpečnější přípravek 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 v působení na progresi vaskulárních kalcifikací.²⁶ V této

studii byli pacienti randomizováni do tří větví, s léčbou warfarinem, rivaroxabanem 10 mg/den a rivaroxabanem 10 mg/den v kombinaci s vitamínem K₂. Mezi režimy OAC nebyl patrný rozdíl v kalciovém skóre velkých tepen, studie ale dále pokračovala v klinickém sledování 132 pacientů po dobu 1,9 roku. Primární cílový ukazatel tvořila kombinace úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin s nefatálními KV příhodami (CMP, infarkt myokardu a další kardiovaskulární příhody) 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 + vitamín K₂). CMP se v celé kohortě vyskytla u 4,7 % ročně, z čehož v 0,7 % případů 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 větvemi 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 skóre HAS-BLED.²⁷

Ve výše uvedené metaanalýze studií pacientů s FS na dlouhodobé HD léčbě byl rivaroxaban spojen s vyšším rizikem krvácení než apixaban v dávkách 2x 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 FS nepoužívá. Z palety nízkomolekulárních heparinů (LMWH) jsou pak v ČR registrovány enoxaparin, nadroparin, bemiparin, které dle svých SmPC postrádají specifickou indikaci pro FS. 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 enoxaparinu, jsou změny ve stadiích CKD G3b–5 klinicky významné. Ačkoliv renální eliminace LMWH v aktivní formě činí pouze 10 %, jedná se o léčiva s úzkým terapeutickým indexem. Právě u enoxaparinu máme k dispozici nejrobustnější data o farmakokinetice a úpravách dávek při pokročilé CKD. Při standardním dávkování enoxaparinu (1 mg/kg à 12 h) u pacientů se stadii CKD G4–5 bylo prokázáno významné zvýšení aktivity anti-Xa a vyšší výskyt závažného krvácení, a to bez prokazatelného snížení ischemických příhod.²⁸ 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 FS 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 post-dialyzační 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 enoxaparinu 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 heparinem indukovanou trombocytopenií (HIT). Dle SmPC je kontraindikován při clearance kreatininu $< 0,33$ ml/s a nemá schválenou indikaci pro prevenci tromboembolismu u FS, 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 pokročilého 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.²⁹

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

Na základě dostupných důkazů antiagregační léčba není vhodnou alternativou k OAC u pacientů s FS 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 FS není odůvodněné, protože zvyšuje riziko krvácení bez prokázaného přínosu v prevenci ischemické CMP nebo mortality.

Dostupná data jednoznačně potvrzují, že antiagregační léčba nemá místo v léčbě FS 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, jejímž následkem je reinfarkt provázený nezřídka závažnými komplikacemi včetně rizika náhlé srdeční smrti. Doba užívání DAPT, popřípadě triple terapie (DAPT a antikoagulancia) je po koronární intervenci určena poměry rizik krvácení a in-stent trombózy. Tato rizika odrážejí přítomnost komorbidit a typ provedené intervence. Nové generace lékových stentů, popřípadě aplikace balonků potažených léčivem mohou být spojeny s nutností kratší doby DAPT. Délku a formu DAPT nebo

triple 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 a prasugrel, pro které byla prokázána vyšší efektivita ve srovnání s clopidogrelem. Bohužel jak ticagrelor, tak prasugrel mají ve srovnání s clopidogrelem také 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 3–6 měsíců. Jako nepodkročitelná minimální doba DAPT po AKS řešeném intervencí s implantací stentu je považováno období jednoho měsíce, po kterém je možno deeskalovat DAPT na protidestičkovou monoterapii. U pacientů s FS 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 FS a AKS v PDL mají výrazně zvýšené riziko jak trombotických, tak krvácivých komplikací. Volba antitrombotické léčby musí být individualizována s cílem maximalizovat prevenci ischemických příhod a minimalizovat riziko krvácení. Management vyžaduje individualizovaný přístup, jenž zohledňuje trombotické a krvácivé riziko. Společně 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 %.³⁰ Data z UK Heart and Renal Protection Study a Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study podporují bezpečnost ASA u HD pacientů.³¹ 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).³² Účinnost může být snížena u pokročilé renální insuficience; u některých pacientů se může vyskytnout rezistence a vyšší reaktivita trombocytů.³³ 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 morbiditu u prasugrelu, ale data o krvácení jsou omezená. Registry SWEDEHEART a PROMETHEUS ukazují, že u pacientů s těžkým 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 (čtyři kohorty, n = 5 417) potvrdila vyšší riziko závažných kardiovaskulárních příhod (major adverse cardiac events, MACE), 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 FS), 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 FS 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 vyvíjejí 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 FS na HD, protože umožňuje redukci antitrombotické medikace, a tím i riziko krvácivých příhod.

Jako se všemi výše uvedenými farmakologickými možnostmi, i zde bohužel chybějí data z randomizovaných studií. Dvě na toto téma iniciované studie (WATCH AFIB, STOP-HARM) byly pro pomalý nábor pacientů zastaveny. Třetí (LAA KIDNEY) probíhá i v České republice a je přibližně v polovině náboru pacientů. Prospektivní nerandomizovaná studie s největším počtem pacientů (celkem 368), která porovnávala kohortu pacientů ošetřených LAAC s kohortou léčenou warfarinem a kohortou bez léčby OAC, přinesla pozitivní výsledky. Kohorta léčená LAAC měla nižší riziko kardioembolizačních příhod jak ve srovnání s pacienty léčenými 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 CHA₂DS₂-VASc těchto pacientů (6,7 %; *p* < 0,001). Riziko krvácení bylo v kohortě LAAC nižší než u pacientů léčených warfarinem (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 ve skupině s LAAC 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.³⁴ I když i další menší observační studie jsou slibné ve smyslu použití LAAC u HD pacientů, je nutno je však potvrdit v randomizované studii.

3.2 Protidestičková léčba rutinně u nemocných s AV shuntů

Podávání antiagregační léčby v souvislosti se založením cévního přístupu u pacientů s ESKD zůstává kontroverzní. Některé metaanalýzy ukazují na potenciální

Tabulka 2 – Příjemce k transplantaci ledviny od žijícího dárce

	Interval mezi vysazením a Tx	Poznámka
Kyselina acetylsalicylová	5 dní	
Inhibitory P2Y ₁₂	5 dní	
Warfarin	5 dní	Požadované INR před Tx < 1,5
DOAC (apixaban)	72 h	
LMWH	24 h	K překlenutí (bridging) enoxaparin, cíl anti-Xa 0,5–1,1 Fondaparinux kontraindikován

DOAC – přímá perorální antikoagulancia; INR – mezinárodní normalizovaný poměr (international normalised ratio); LMWH – nízkomolekulární hepariny; Tx – transplantace ledviny.

Tabulka 3 – Příjemce k transplantaci ledviny od kadaverózního (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 kontraindikována	Před zařazením nutný převod na warfarin nebo LMWH, pokud není kontraindikace
Kyselina acetylsalicylová	Na WL možné	Vysazení při výzvě k Tx
Inhibitory P2Y ₁₂	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.

benefit antiagregační léčby (zejména ASA, clopidogrelu a tiklopidinu) v redukci trombózy AVF (arteriovenózních fistulí – nativních) či AVG (AV graftů – cévní protězy), 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 ticlopidinem nedosáhla statistické významnosti. Zároveň však platí, že není doporučeno přerušovat chronicky zavedenou antiagregační monoterapii u pacientů podstupujících založení cévního přístupu.³⁵ 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 protidiagnostická 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. Trombocytopatie, 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 (reakce, infekce, vysoká koncentrace 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 tacrolimus 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 koncentrace imunosupresiv. Metaanalýzy observačních studií porovnávající DOAC s VKA u příjemců transplantace ledviny pod-

porují příznivější účinnost a bezpečnostní profil DOAC oproti VKA i u pacientů po transplantaci.³⁶ Mezinárodní konsenzus ohledně užití antikoagulancií u čekatelů a příjemců transplantace ledviny není k dispozici, většína 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 koncentrací kalcineurinových inhibitorů. První kontrola koncentrace kalcineurinových inhibitorů 5–7 dní po zahájení terapie DOAC. Dabigatran je kontraindikován.
- P2Y₁₂ i možno nasadit 7–10 dní po transplantaci.
- Antikoagulace LMWH – zahájení po výkonu dle chirurgů. V případě profylaxe, je z interního hlediska vhodné zahájení 24 h od výkonu. Nutná adjustace dle tělesné hmotnosti a renálních funkcí, cílová hodnota anti-Xa 0,5–1,1.

5 Výhled do budoucna

Jednou z oblastí vývoje nových antikoagulancií je testování významu inhibitorů faktoru XI. Faktor XI v neaktivní formě cirkuluje v krevní plazmě a je součástí vnitřní cesty koagulační kaskády. Jeho zásadní funkce spočívá v amplifikaci koagulační kaskády. Inhibitory faktoru XI pak díky snížení koncentrace funkčního aktivovaného faktoru XI sníží 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 dle 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 imunogenita s následnými komplikacemi – lokální reakce, hypersenzitivita a tolerance po předchozích aplikacích. Zástupci této skupiny jsou Abelacimab, Osocimab, Xisomab.

Malé molekuly jsou syntetické sloučeniny, které díky své velikosti mohou být podávány p.o. 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 vázající 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 FS a středním až vysokým rizikem tromboembolické příhody. Rivaroxaban byl dávkován dle míry glomerulární filtrace (redukována dávka 15 mg u eGFR < 0,8 ml/s/1,73 m²). 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/1,73 m² nebo v hemodialyzačním programu.³⁷

Aktuálně probíhá projekt LILAC-TIMI 76, placebem kontrolovaná, dvojité zaslepená studie hodnotící bezpečnost a účinnost abelacimabu u nemocných s FS, u nichž není únosná jiná antikoagulační léčba. 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 FS ve studii PACIFIC-AF. Studie byla zaměřena na bezpečnost. Asundexian v obou dávkách (20 a 50 mg) významně snížil hodnotu faktoru XI. Ve srovnání s apixabanem podávání asundexianu významně snížilo výskyt nezávažného krvácení.³⁸

Účinnost a bezpečnost asundexianu v dávce 50 mg denně ve srovnání se standardně dávkovaným apixabanem pak hodnotila multicentrická, dvojité 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.³⁹ Nutné poznamenat, že z obou projektů byli pacienti s těžkou renální insuficiencí vyloučeni.

■ Milvexian

V současné době probíhá klinické hodnocení LIBREXIA-AF. V této dvojité zaslepené, 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

FS je u nemocných v PDL významnou poruchou srdečního rytmu. Přítomnost FS 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 skóre CHA₂DS₂-VA. 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 u pacientů v HD programu indikována OAC, tak nejvhodnějšími léky se jeví přímé inhibitory faktoru Xa, apixaban nebo rivaroxaban. Ostatní farmaka jsou buď kontraindikována, nebo jejich použití je kontroverzní. Warfarin je v současné době vyhrazen pro specifické situace, např. mechanická chlopní náhrada nebo antifosfolipidový syndrom. Vhodné je také posouzení indikace k mechanické okluzi ouška levé síně jako dominantního zdroje trombózy u pacientů s FS.

Prohlášení

Dokument byl schválen výborem České nefrologické společnosti dne 26. 11. 2025 a výborem České kardiologické společnosti dne 16. 12. 2025 a vyšel jako Havránek Š, Rychlík I, Rückl K, et al. Antikoagulační léčba u chronicky dialyzovaných pacientů s fibrilací síní – Společné stanovisko (expert opinion) České nefrologické společnosti a České kardiologické společnosti. Aktual v Nefrol 2025;31(4):114–126. Článek je publikován se souhlasem redakce časopisu Aktuality v nefrologii.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837–847.
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
3. 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;7:189–199.
4. 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;45:3314–3414.
5. 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;25:431–442.
6. 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;138:1519–1529.
7. 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;84:600–608.
8. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* 2013;3:368–371.
9. 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.
10. Buiten MS, De Bie MK, Rotmans JJ, et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 2014;100:685–690.
11. 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;8:305–316.
12. 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;37:1289–1301.
13. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: Pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39:227–244.
14. 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;30:1162–1169.
15. Lee JG, Lee KB, Jang IM, et al. Low Glomerular Filtration Rate Increases Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:53–59.
16. 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;37:1289–1301.
17. 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;84:600–608.
18. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098–1106.
19. 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.
20. 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;21:2422–2428.
21. 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:e202175.
22. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, et al. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2241–2248.
23. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022;146:1735–1745.
24. 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;147:296–309.
25. Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:273–285.
26. 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;31:186–196.

27. 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;32:1474–1483.
28. 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;143:753–759.
29. 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;49:270–277.
30. 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;324:71–86.
31. 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;45:473–484.
32. Ibanez B, James S. The 2017 ESC STEMI Guidelines. *Eur Heart J* 2018;39:79–82.
33. Tanios BY, Itani HS, Zimmerman DL. Clopidogrel Use in End-Stage Kidney Disease. *Semin Dial* 2015;28:276–281.
34. 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;16:2683–2692.
35. 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–ii42.
36. Afsar B, Afsar RE, Caliskan Y, Lentine KL. Use of Direct Anticoagulants in Kidney Transplant Recipients: Review of the Current Evidence and Emerging Perspectives. *Am J Cardiovasc Drugs* 2025;25:135–146.
37. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, et al. Abrelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2025;392:361–371.
38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
39. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, et al. Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2025;392:23–32.

Další literatura je dostupná v online suplementu.