

Potenciální využití laboratorního monitorování při individualizaci dávkování přímých perorálních antikoagulancií – přehled literatury – Příloha

Tab. 2. (1, 2, 5, 7–13, 22, 26, 31–52)

autoři článku, rok, země sběru dat	doba sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Kim JH et al. 2023, USA (42)	11	RETRO/OBS/KOH	180	• Zařazovací: Věk $\geq$ 18 let, stanovené konc. DOAC • Vylučovací: Podávání heparinu, redukováné dávky DOAC pro ŽT	APX, RVX	• 1–2 hod před podáním • 2–4 hod po podání	obezita	• Nejčastější indikací lab. monitorování u hospital. pac. – extrémní hmotnost, u ambulantních – adherence, obavy z akumulace LČ • Žádný rozdíl v krvácivých či TE kompl. u obézních pac. (BMI $\geq$ 40 kg/m²) vs. pac. s BMI 25–39 kg/m² • U poloviny pac. se stanovenou anti-Xa následovala intervence v léčbě DOAC	• U obézních pac. není třeba upravovat dávky APX a RVX. • Lab. monitorování anti-Xa je vhodné u pac. s extrémní hmotností, RI, po transplantaci ledvin, při převodu mezi antikoagulancií a při nutnosti podat antidotum.
Sin CF et al. 2022, Čína (35)	45	PROSP/OBS/KOH	141	• Zařazovací: Užívání APX pro FIS • Vylučovací: Jiné než čínské etnikum, < 90% adherence	APX (2,5 mg BID nebo 5 mg BID)	• 12 hod po podání • 2 hod po podání	ledviny	• ↓ CrCl – ↑ plazmat. konc. APX i po redukcí dávky APX (SG) • ↑ minimální konc. APX spojeny s ↑ rizikem krvácivých komplikací u pac. s CKD (SG)	• Měření plazmat. konc. u pac. s CKD může být užitečné pro optimalizaci dávkování a minimalizace rizika krvácení.

autoři článku, rok, země sběru dat	doba sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Kampouraki E et al. 2021, VB (1)	21	NA	151	• Zařazovací: Věk ≥ 65 let, prevence či léčba TE, rehabilitace (např. po pádu či CMP) • Vylučovací: Nedávné změny antikoagulační léčby, akutní onemocnění, klinická nestabilita	DBG, APX, RVX	• před podáním • 2 hod po podání	věk, ledviny, $\downarrow$ hmotnost, $\varnothing$	• U 1/3 pac. variabilita způsobena nevhodnou dávkou, RI či $\varnothing$ pohlavím • U pac. ≥ 75 let, u $\varnothing$ a při CrCl < 30 ml/min – vrcholové konc. častěji mimo definovanou mez (SG) • Plazmat. konc. APX častěji v mezi, narozdíl od DBG a RVX • Pac. ≤ 60 kg – častěji vrcholové konc. mimo mez • Minimální konc. negativně korelovaly s eGFR (SG) • 18 % pac. mělo užívat redukované dávky, 54 % z nich mělo $\uparrow$ vrcholové konc. • 30 % pac. užívalo $\downarrow$ než doporučenou dávku • U 36 % zaznamenaných NÚ – plazmat. konc. mimo mez	• Lab. monitorování konc. DOAC u starších pac. by měl zvýšit jejich bezpečnost a snížit náklady na hospitalizace související s DOAC. • Pravidelné monitorování konc. DOAC by mohl být využit k posouzení a podpoře adherence k DOAC, posouzení NÚ a optimalizaci dávkování.
Sennesael AL et al. 2021, Belgie (43)	62	RETRO	17	• Zařazovací: Hospital. pac., užívání DOAC a silných P-gp a CYP 3A4 induktorů • Vylučovací: Chybějící data o váze či renálních f., o čase podání, pac. bez ustálené konc. (min. délka užívání 3 dny)	DBG, APX, EDX, RVX	NA	LI (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin)	• Téměř 1/3 pac. užívající silné induktory P-gp či CYP 3A4 měla $\downarrow$ plazmat. konc. DOAC • Všichni pac. ≥ 75 let s RI konc. v mezi	• Vyhnout se společnému podávání DOAC se silnými induktory P-gp a CYP 3A4. • Lab. monitorování by mohlo pomoci řešit významné LI.
Bendayan M et al. 2021, Kanada (2)	x	PROSP/KOH	62	• Zařazovací: Věk ≥ 65 let, léčba FIS, souhlas pac. s účastí ve studii • Vylučovací: Klinická nestabilita, dekompenzované SS, jiný než anglický nebo francouzský jazyk pac., střední až těžká kognitivní porucha, začátek užívání DOAC před méně než 7 dny	APX, RVX	• 1 hod před podáním • 4 hod po podání	věk, ledviny, sarkopenie	• 25 % pac. ≥ 65 let supratherapeutické konc. DOAC – příčinou nízký podíl svalové hmoty (především apendikulární – SG), $\uparrow$ věk, $\downarrow$ hmotnost a RI	• Při rozhodování o volbě dávky DOAC u křehkých seniorů by mohla napomoci apendikulární svalová hmota.

autoři článku, rok, země sběru dat	dobu sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Martin AC et al. 2021, VB (39)	25	PROSP/OBS	100	• Zařazovací: Věk $\geq$ 18 let, hmotnost $\geq$ 120 kg, léčba (ne iniciální fáze) a prevence ŽT, léčba CMP a FIS bez nutnosti redukovat dávku	APX (5 mg BID), RVX (20 mg OD)	• 1 hod před podáním • 2 až 4 hod po podání	obezita	• Nenalezena asociace mezi vrcholovými či minimálními konc. a hmotností či BMI • Minimální konc. v očekávaném rozmezí nebo lehce snížené	• Vysoká hmotnost nebo obezita samy o sobě nejsou dostatečným důvodem pro měření anti-Xa a přehodnocování antikoagulační terapie.
Škorňová I et al. 2021, Slovensko (44)	3	PROSP/OBS	115	• Zařazovací: Anamnéza FIS, dlouhodobá léčba RVX či APX, hospital. pro symptomatické SS či nekontrolovanou tachykardii, léčba 40 mg atorvastatinu pro dyslipidémii, CMP či ICHS • Vylučovací: Nedávná CMP či operace, dědičná porucha srážlivosti krve, nekontrolovaná AH, RI (GFR $<$ 15 ml/min), onemocnění jater, extrémní hmotnost (BMI $<$ 18 kg/m ² či $>$ 40 kg/m ²), současné užívání amiodaronu či verapamilu	APX, RVX	• 12 hod (APX)/24 hod (RVX) po podání • 2 hod (RVX)/3 hod (APX) po podání	LI (atorvastatin)	• Atorvastatin u pac. s FIS neovlivňoval hodnotu anti-Xa	• RVX a APX mohou být podávány současně s atorvastatinem.
Speed V et al. 2020, VB (40)	63	RETRO	913	• Zařazovací: Léčba FIS v rámci prevence CMP, léčba a prevence ŽT	RVX	NA	ledviny, obezita, ↓ hmotnost	• RVX lze užívat u pac. s extrémní hmotností ($<$ 50 kg, $>$ 120 kg/BMI $>$ 40 kg/m ²) bez RI – bez nutnosti úpravy dávky • CrCl (CG rovnice) – nejvýznamnějším kovariátem	• Měřit plazmat. konc. RVX u pac. $<$ 50 kg (riziko akumulace) a u osob $>$ 150 kg (nedostatek údajů). • Přednostně měřit minimální konc.
Camporese G et al. 2020, Itálie (45)	19	PROSP/PILOT	8	• Zařazovací: Věk $\geq$ 18 let, po transplantaci ledviny, takrolimus s/bez everolimu, užívání OAC pro FIS nebo ŽT	RVX	• Před podáním • 3–4 hod po podání	LI (takrolimus a everolimus)	• RVX neinteraguje s takrolimem ani everolimem • Nízká variabilita vrcholových a minimálních konc. u pac. po transplantaci ledvin	• U pac. po transplantaci ledvin měřit plazmat. konc. DOAC při zhoršení renálních f. nebo změně režimu podávání imunosupresiv.
Wong-charoen W et al. 2020, Japonsko (38)	7	PROSP/KOH	60	• Zařazovací: Věk $\geq$ 18 let, FIS v anamnéze • Vylučovací: CrCl $<$ 15 ml/min, špatná adherence k léčbě (dále nedefinováno)	RVX	• 22–24 hod po podání • 2–4 hod po podání	rasa, ledviny	• U thajských pac. po podání 15 mg RVX – vrcholové konc. častěji v plazmat. mezi (u 87,7 % pac.) než po podání 20 mg (u 64,4 % pac.) bez ohledu na renální f. (SG)	• U thajské populace je vhodné redukovat dávku (15 mg RVX), jako je tomu u japonské populace.

autoři člán- ku, rok, země sběru dat	do- ba sbě- ru dat (měsí- ce)	design studie	počet pacien- tů	zařazovací a vyřa- zovací kritéria	analy- zova- né léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Testa S et al. 2020, Itálie (52)	1	PROSP	12	• Zařazovací: COVID-19 pneumonie, užívání DOAC a antivirotik (lopinavir, ritonavir či darunavir)	DBG, APX, RVX	• 12 hod (DBG, APX)/24 hod (RVX, EDX) po podání	LI (antivirotika)	• ↑ plazmat. konc. DOAC po podání kombinací lopinavir/ritonavir či darunavir/ritonavir	• U pac. se závažnou infekcí SARS-CoV-2 užívajících antivirotika nahradit DOAC parenterálními antikoagulancií.
Schnierer M et al. 2020, Slovensko (37)	x	PROSP/ OBS/PILOT	23	• Zařazovací: FIS v anamnéze, užívání DBG (110 nebo 150 mg) a PPI, hospital. pro nekontrolovanou tachykardii či symptomatické SS	DBG	• 12 hod po podání • 2 hod po podání	LI (PPI)	• Po 2týdenním vysazení PPI – ↑ vrcholové i minimálních konc. DBG (SG) – class-efekt	NA
Liu Z et al. 2020, Japonsko (26)	NA	PROSP/PaK	271	• Zařazovací: Věk ≥ 18 let, užívání DBG, RVX, FIS v anamnéze, pac. při vědomí, schopni porozumět otázce a odpovědět na ni	DBG, RVX	• > 2 hod (DBG), > 3 hod (RVX) po podání • > 10 hod (DBG), > 22 hod (RVX) po podání	adherence k DOAC	• 69 % pac. – dobrá adherence k DOAC • Žádná signifikantní asociace mezi adherencí a anti-Xa-Ila testy • ↑ skóre adherence k DOAC – u pac. s RVX OD vs. DBG BID	• Stanovení anti-Xa-Ila může být vhodným objektivním doplňkem k hodnocení adherence k DOAC.
Miklič M et al. 2019, Slovinsko (10)	20	NA	60	• Zařazovací: FIS v anamnéze, užívání RVX	RVX	• 24 ± 1 hod po podání • 124 ± 8 min po podání	věk	• ↑ věk pac. – minimální konc. v horním kvartilu (SG) bez dalších SG rozdílů • Vysoká inter-individuální variabilita minimálních konc. • Ø minimální konc. podobné u pac. s 20 mg a 15 mg RVX, přestože u 60 % z nich nebyla dávka redukována z důvodu RI, ale kvůli krvácení v anamnéze či obavám z krvácení • 20 mg RVX – ↑ Ø vrcholové konc. (SG) • Krvácení – ↑ Ø minimální konc. (SG)	• Redukce dávky RVX před zahájením terapie křečkových pac. bez RI vedla k adekvátním minimálním konc.
Perlman A et al. 2019, Izrael (46)	20	RETRO	1596	• Zařazovací: Hospital. pac., užívání DOAC, zdravotnická dokumentace pac. revidovaná klinickým farmaceutem	DBG, APX, RVX	• 3–4 hod po podání	LI (karbamazepin, fenytoin, primidon, fenobarbital, třezalka, oxkarbazepin)	• 1,4 % hospital. pac. užívalo současně DOAC a enzymové induktory. • > 1/2 všech pac. měla konc. pod 5. percentilem.	• Měření plazmat. konc. DOAC může podpořit klinická rozhodnutí o pokračování nebo změně léčby či dávkování.

autoři článku, rok, země sběru dat	doba sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Suwa M et al. 2019, Japonsko (47)	49	PROSP/OBS	603	• Zařazovací: FIS v anamnéze, užívání RVX či APX	APX, RVX	• bezprostředně před podáním • 3 hod po podání	rasa	• 73 japonských pac. s off-label redukovanou dávkou – vrcholové konc. v mezích, bez krvácivých a TE komplikací • Krvácivé komplikace při ↑ vrcholových konc. – u APX méně často • Souběžná terapie DOAC + protidestičková LČ nesouvisela s krvácivými NÚ	• Dávku stanovovat nejen dle renálních f., věku a hmotnosti, ale také dle antikoagulační aktivity pomocí anti-Xa či měřením plazmat. konc. – změřit alespoň jednou.
Denny NDR et al. 2019, VB (7)	23	RETRO/KOH	113	• Zařazovací: Věk ≥ 18 let, užívání DOAC, alespoň 1x stanovené konc. DOAC • Vylučovací: Léčba v jiném ZZ	DBG, APX, RVX	NA	věk	• Hospital. pac. s akutním onemocněním o věku 70 let – vysoká inter-individuální variabilita	• Plazmat. konc. DOAC je vhodné měřit v případě jakékoliv nejistoty ohledně dávkování a před neplánovaným zákrokem.
Silva VM et al. 2019, Brazílie (9)	NA	PROSP	130	• Zařazovací: FIS v anamnéze, užívání DBG či RVX • Vylučovací: Abnormální koagulační testy, konc. kreatininu > 2,0 mg/dL a eGFR (CG) < 30 mL/min/1,73 m²	DBG, RVX	• 2 hod po podání	věk, ledviny	• Vysoká inter-individuální variabilita – u DBG nezpůsobena věkem, ani CrCl • 22 % pac. RVX mimo definovanou mez – bez krvácivých či TE NÚ (1 rok sledování) • Možná genetická odpověď na LČ	• Vzhledem k výskytu plazmat. konc. mimo definovanou mez je třeba přehodnotit úlohu lab. monitorování.
Wasan SM et al. 2019, USA (51)	NA	PROSP/KOH	82	• Zařazovací: Věk ≥ 18 let, užívání APX, hmotnost > 120 kg • Vylučovací: těhotné ♀	APX	• před podáním • 2 a 4 hod po podání	obezita	• Anti-Xa aktivita – spolehlivá pro stanovení plazmat. konc. APX v různých dávkách a indikacích • Hmotnost > 120 kg – ↓ vrcholové konc. a celková expozice (měřeno pomocí AUC) (SG), asociace s BMI méně silná • Není zřejmé, zda v důsledku ↓ vrcholových konc. dojde ke snížení účinnosti a zda má vést k úpravě dávkování	• Vyhnout se předepisování APX u pac. > 120 kg, jelikož data jsou zatím nedostatečná.

autoři článku, rok, země sběru dat	doba sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Gulpen AJW et al. 2019, Nizozemí (13)	82	OBS/KOH	318	• Zařazovací: Ambulantní pac., nově nasazená DOAC, FIS v anamnéze	DBG, APX, EDX, RVX	NA	adherence k DOAC	• 90 % pac. – střední skóre adherence k DOAC (6–7) • Žádné TE komplikace, ↓ výskyt krvácení než v klinických studiích • Většina plazmat. konc. v mezi • 41 % pac. užívajících DBG a 14 % pac. RVX – redukováné dávky dle doporučení, plazmat. konc. redukováných dávek se od standardních dávek statisticky významně nelišily • 0,8 % pac. užívající DBG a 0,5 % pac. RVX – redukována dávka z neznámých důvodů • Inter-individuální variabilita v čase, bez intra-individuální • Žádná souvislost mezi NÚ a plazmat. konc. mimo mez	• Pro optimalizaci dávkování může být přínosné změřit plazmat. konc. po zahájení terapie DOAC. • Rutinní monitorování nemá význam.
Sennesael AL et al. 2018, Belgie (11)	6	PROSP/OBS/KOH	10	• Zařazovací: Užívání RVX, urgentní příjem pro krvácení	RVX	• 12 hod (BID) po podání • 24 hod (OD) po podání	ledviny, genetika, LI	• Pac. hospital. pro krvácení – vysoká inter-individuální variabilita, opožděná clearance • LI amiodaron, diltiazem – ↑ minimální konc. • 1/2 pac. užívala ≥ 1 LČ ↑ riziko krvácení (SSRI, NSAID) • SNP alela – ↑ minimální konc. (nenalezena asociace mezi ABCB1 genotypem a vrcholovými konc.)	• Lab. monitorování DOAC je užitečné při posuzování jejich NÚ, managementu urgentních stavů a rozhodování, zda podat antidotum. • Pro minimalizaci rizika krvácení sledovat renální f. a LI.
Kaserer A et al. 2018, Švýcarsko (34)	48	RETRO	365	• Zařazovací: Věk ≥ 18 let, užívání DOAC a stanovení jejich konc. • Vylučovací: Neúplná dokumentace	RVX	NA	věk, pohlaví, ledviny, BMI, LI (induktory a inhibitory CYP 3A4 a P-gp)	• RI (GFR < 60 ml/min) a amiodaron – ↑ konc. RVX i 24–48 hod po podání (SG) • Věk, pohlaví, BMI a induktory CYP3A4 neměly samy o sobě vliv na konc. RVX	• Standardní doporučené intervaly pro vysazení RXA před plánovanou operací nemusí být u pac. s RI nebo amiodaronem v anamnéze vždy dostatečné. • Rutinní předoperační stanovení reziduální konc. RXA by mohlo být v těchto situacích přínosné.

autoři článku, rok, země sběru dat	dobu sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Rottenstreich A et al. 2018, Izrael (31)	53	RETRO	212	• Zařazovací: Užívání DOAC	DBG, APX, RVX	• před podáním • 2 hod (DBG)/3 hod (APX) po podání	věk, ledviny, ↓ BMI a hmotnost	• 72 % pac. plazmat. konc. v definované mezi • 21 % ↑ konc. – ↑ věk, ↓ eGFR (MDRD), ↓ BMI, ↓ hmotnost (SG)	• Rutinní monitorování DOAC nemá v klinické praxi význam. • Lab. monitorování DOAC u pac. s RF, jako je pokročilý věk, RI a extrémní hmotnost, může významnou měrou ovlivnit management léčby těchto pac.
Piran S et al. 2018, Kanada (41)	8	RETRO/OBS	38	• Zařazovací: Věk ≥ 18 let, hmotnost > 120 kg, užívání DOAC min. 3 dny • Vylučovací: Redukované dávky neodpovídající SmPC	DBG, APX, RVX	• 2–3 hod po podání	obezita	• 21 % pac. – ↓ vrcholové konc. než rozmezí, bez ohledu na hmotnost či CrCl	NA
Wright C et al. 2017, USA (22)	29	RETRO	32	• Zařazovací: Věk ≥ 18 let, alespoň 1x stanovená konc. a aktivní preskripce DOAC (DBG, APX, RVX) v elektronické dokumentaci	APX, RVX	NA	obezita, malabsorpce	• Lab. monitorování ojedinele jen ve speciálních situacích • Nejčastější indikací monitorování u hospital. – operace, TE, krvácení; ambulantní – extrémní hmotnost, malabsorpce • Většina plazmat. konc. APX, RVX v mezi	NA
Martin K et al. 2016, USA (5)	37	RETRO	28	• Zařazovací: Stanovené konc., užívání DBG, APX, RVX	DBG, APX, RVX	NA	obezita, ↓ hmotnost	• Vysoká inter-individuální variabilita • U 82 % pac. s extrémní hmotností, převážně obezitou, konc. v mezi • Nejčastějším důvodem pro lab. monitorování – hmotnost, selhání léčby, stav po operaci GIT, LI	• Lab. monitorování DOAC může být užitečné v akutních situacích, jako je např. neodkladný chirurgický zákrok.
Schellings MWM et al. 2016, Nizozemí (2)	NA	PROSP	80	• Zařazovací: Stav po TEP, užívání DBG (220 mg) či RVX (10 mg) jako tromboprolaxe podávané alespoň 3 dny po operaci • Vylučovací: Předchozí malignity, současné užívání antiagregancií či antikoagancií, eGFR (MDRD) < 30 ml/min, věk < 18 let, BMI > 30 kg/m²	DBG, RVX	• před podáním • 2 a 4 hod po podání	věk, ♀	• Inter-individuální variabilita • Věk ovlivňoval konc. DBG nezávisle na renálních f. (SG) • U ♀ rozdíl ve FK v porovnání s ♂	• Specifické koagulační testy (anti-Xa, dTT) nejsou vhodné pro přesné stanovení minimálních konc. v ortopedické indikaci (při nižších podávaných dávkách DOAC) narozdíl od UPLC-MS/MS, která je v tomto případě metodou volby.

autoři člán- ku, rok, země sběru dat	do- ba sbě- ru dat (měsí- ce)	design studie	počet pacien- tů	zařazovací a vyřa- zovací kritéria	analy- zova- né léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Chang M et al. 2016, USA (48)	36	PROSP/ PaK/OL	32	• Zařazovací: Věk 18–90 let • Vyřazovací: ♀ ve fertilním věku, těhotné, kojící, závažná onemocnění, krvácení v anamnéze, poruchy srážlivosti krve, alergie, dřívější užívání APX, klinicky významná odchylka v prováděných vyšetřeních (fyzikální, lab., EKG)	APX (10 mg OD)	• 0,5; 1,5; 3; 6; 12; 24 a 48 hod po podání	ledviny	• Mírně ↑ AUC APX u CKD – 44% zvýšení AUC u CKD (CrCl = 15 ml/min) a 36% u pac. na hemodialýze • RI neovlivňovala vrcholové konc. – pouze na základě renální f. není nutná úprava dávky APX • U pac. s normální renální f. (13 %) – ↑ četnost NÚ (nejčastěji dyspepsie)	• Pouze na základě renálních f. není nutná úprava dávky APX – omezený vliv renálních f. na FK a FD APX.
Wang X et al. 2016, USA (49)	NA	PROSP/ PaK/OL	16	• Zařazovací: 18–65 let, CrCl > 80 ml/min či ESRD na chronické stabilní hemodialýze • Vyřazovací: klinicky významná odchylka v prováděných vyšetřeních (fyzikální, lab., EKG) historie nekontrolovaného či nestabilního onemocnění v 6 měsících před zapojením do studie, poruchy koagulace, abnormální krvácení v anamnéze, historie GIT onemocnění narušující absorpci LČ, LČ narušující hemostázu či FD nebo FK APX, ♀ ve fertilním věku bez HAK min. 1 měsíc před zapojením do studie, těhotné, kojící, jaterní funkce > 2 × HHN, INR, PT a aPTT ≥ HHN, hemoglobin ≥ 10 g/dl, hematokrit ≥ 30 % a počet destiček ≥ 100 000/mm³	APX (5 mg OD pac. s CrCl > 80 ml/min, 5 mg BID pac. s ESRD)	NA	ledviny	• U pac. na hemodialýze – o 36 % ↑ expozice APX	• U pac. s ESRD není nutné redukovat dávku APX, pokud nejsou léčeni pro FIS a není přítomen další RF – věk ≥ 80 let, hmotnost ≤ 60 kg.

autoři článku, rok, země sběru dat	doba sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Šinigoj P et al. 2015, Slovinsko (32)	12	NA	44	• Zařazovací: Užívání DBG (110 či 150 mg)	DBG	• 12 ± 1 hod po podání • 120 ± 5 min po podání	věk, ♀, ledviny, hmotnost	• ↑ minimální konc. u pac.: s krvácením, ↑ věk, ↓ renální f., ↓ hmotnost, ♀ (SG) • ↑ vrcholové konc. u pac.: ↑ věk, ↓ renální f., ↓ hmotnost (SG) • Nebyl rozdíl ve vrcholových a minimálních konc. DBG (110 a 150 mg), (pac. s DBG 110 mg ↑ věk, ↓ CrCl, ↑ CHA2DS2-VASc (SG)) • ↑ intra-individuální variabilita vrcholových konc. vs. minimálních • Žádné rozdíly v charakteristice pac. při srovnání ↑ a ↓ vrcholových a minimálních konc.	• Měřit raději minimální konc. než vrcholové, jelikož vysoké minimální konc. mohou predisponovat k drobnému krvácení. • Měření konc. DOAC lze zvážit u starších osob, ♀, při ↓ hmotnosti a RI.
Hu YF et al. 2015, Taiwan (36)	9	NA	150	• Zařazovací: FIS v anamnéze, užívání DBG	DBG	• 1–2 hod před podáním	adherence k DOAC	• ↓ plazmat. konc. (SG) u pac. s nedostatečnou adhezí k DBG, (PT, INR, aPTT nezměněno) • Non-adherence k DBG nezlepšena ani při další návštěvě, na RVX převedeni pouze 2 pac	• Měření plazmat. konc. DBG může být jednoduchou a spolehlivou metodou pro identifikaci non-adherence.
Chan NC et al. 2015, Kanada (8)	6	PROSP/OBS	100	• Zařazovací: FIS v anamnéze, užívání DBG (110 či 150 mg) • Vylučující: Nesouhlas s účastí ve studii či vzdálené bydliště od místa provádění studie	DBG	• minimální konc. měřena v závislosti na času podání večerní dávky • 2,5 hod (± 10 min) po podání	věk, ledviny, hmotnost	• ↑ inter-individuální variabilita (51–64 %) než intra-individuální (33–40 %) • DBG (110 mg) – ↑ věk, ↓ hmotnost, ↓ CrCl (SG) • Všechny dávky nastaveny dle aktuálních guidelineů	• K identifikaci pac. s trvale vysokými nebo nízkými plazm. konc. DOAC nelze provádět Hemoclot pouze jednou – většina pac. s konc. mimo definovanou mez je při dalším měření měla v normě.
Skeppholm M et al. 2014, Švédsko (33)	NA	NA	90	• Zařazovací: FIS v anamnéze, užívání DBG	DBG	• 10–16 hod po podání	věk, ledviny, hmotnost	• 38 % osob s CrCl a hmotností pod mediánem – ↑ konc. vs. nad mediánem (SG), i když pravděpodobně užívali DBG 110 mg • Pozitivní korelace mezi plazmat. konc. a věkem (SG) • Pac. s ↑ hmotností a normální renální f. – konc. blízko spodnímu limitu (50 ng/ml)	• Pac. by mohli mít prospěch z individualizace dávkování na základě lab. monitorování, které by nemuselo být tak intenzivní jako u warfarinu. • Pro lab. monitorování je vhodné použít metody jako dTT, ECT či LC-MS/MS.

autoři článku, rok, země sběru dat	dobu sběru dat (měsíce)	design studie	počet pacientů	zařazovací a vylučovací kritéria	analýzované léčivo	čas měření anti-Xa či dTT	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Frost C et al. 2014, USA (50)	NA	PROSP/ RANDOM/ SEKV	21	• Zařazovací: Věk 18–45 let • Vylučovací: těhotné, ♀ ve fertilním věku nepoužívající přijatelnou formu antikoncepce 3 měsíce před zařazením do studie, onemocnění GIT, krvácení v anamnéze, porucha srážlivosti krve, LČ upravující pH žaludku, LČ ↑ krvácení, expozice placebo či zkoušenému LČ mimo APX	APX (10 mg OD)	• před podáním • 3 hod po podání	LI (naproxen)	• Až o 60 % ↑ expozice APX po podání naproxenu (↑ absorpce APX inhibicí P-gp naproxenem) • FK naproxenu neovlivněna • APX při současném podávání naproxenu bezpečný a dobře tolerovaný – bez závažných NÚ	• Při současném podávání apixabanu a NSAID je třeba opatrnosti.

Vysvětlivky zkratk: ♀ – ženy; ♂ – muži; Ø – průměrný; ↑ – vyšší; ↓ – nižší; AH – arteriální hypertenze; anti-Xa – anti-Xa aktivita; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; APX – apixaban; AUC – plocha pod křivkou; BID – dvakrát denně; BMI – body mass index; CG – odhad clearance kreatininu podle Cockrofta a Gaulta; CKD – chronické onemocnění ledvin; CMP – cévní mozková příhoda; CrCl – clearance kreatininu; CYP – cytochrom P450; DBG – dabigatran; DOAC – přímá perorální antikoagulancia; dTT – dilutovaný trombinový čas; ECT – ekarinový čas; EDX – edoxaban; eGFR – odhad glomerulární filtrace; EKG – elektrokardiografie; ESRD – terminální stadium selhání ledvin; FD – farmakodynamika; FIS – fibrilace síní; FK – farmakokinetika; GIT – gastrointestinální trakt; HAK – hormonální antikoncepce; HHN – horní hranice normy; hospital. – hospitalizovaní; CHA2DS2-VASc – škála užívaná k hodnocení rizika vzniku trombembolických komplikací; ICHS – ischemická choroba srdeční; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; KV – kardiovaskulární; lab – laboratorní; LC-MS/MS – kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií; LČ – léčivo; MDRD – modifikovaný příjem proteinů při onemocnění ledvin (typ rovnice pro odhad GFR); NA – neuvedeno; NSAID – nesteroidní antiflogistika; NÚ – nežádoucí účinek; OAC – orální antikoagulancia; OD – jednou denně; pac. – pacient; P-gp – P-glykoprotein; plazmat. – plazmatická; PPI – inhibitory protonové pumpy; PT – protrombinový čas; renální f. – renální funkce; RF – rizikový faktor; RI – renální insuficience; RVX – rivaroxaban; SG – signifikantní; SmPC – souhrn údajů o léčivém přípravku; SNP – jednonukleotidový polymorfismus; SS – srdeční selhání; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TE – tromboembolismus; UPLC-MS/MS – ultra vysoce účinná kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií; ZZ – zdravotnické zařízení; ŽT – žilní tromboembolismus.