

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

Kateřina Zyková¹, Anna Rejman Patková¹, Miroslav Penka², Josef Malý¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické hematologie FN Brno

Úvod a cíl: Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) jsou podávána ve fixních denních dávkách bez nutnosti rutinního monitorování. Přestože u jednotlivých pacientů existuje významná variabilita v systémové expozici, jsou údaje o populacích, u nichž lze očekávat abnormální koncentrace, nedostatečné. Cílem přehledového článku bylo analyzovat vybrané faktory, které významně ovlivňují koncentrace DOAC v klinické praxi s důrazem na situace, ve kterých by laboratorní monitorování DOAC mohlo najít své uplatnění.

Metodika: Do přehledu byly zařazeny publikace z databází Pubmed a Scopus posuzující pomocí anti-Xa aktivity či diluovaného trombinového času vliv pokročilého věku, změněných renálních funkcí, sarkopenie, obezity, adherence k léčbě DOAC a lékových interakcí na plazmatické koncentrace DOAC.

Výsledky: Zařazovací kritéria splnilo 34 studií. Z námi hodnocených faktorů ovlivňovaly statisticky významně plazmatické koncentrace DOAC rostoucí věk, renální funkce, klesající hmotnost, křehkost pacienta, adherence k léčbě DOAC a lékové interakce. Naopak vliv obezity nebyl prokázán.

Závěr: Laboratorní monitorování DOAC by u pacientů s výše zmíněnými faktory mohlo přispět k optimalizaci jejich léčby.

Klíčová slova: adherence k léčbě, apixaban, dabigatran, edoxaban, křehkost, lékové interakce, monitorování léčiv, pokročilý věk, renální insuficience, rivaroxaban.

The potential use of laboratory monitoring during individualizing the dosage of direct oral anticoagulants – a literature review

Introduction and Aim: Direct oral anticoagulants (DOACs) are administered in fixed daily doses without the need for routine monitoring. Despite significant inter-patient variability in systemic exposure, data regarding populations predisposed to abnormal concentrations are limited. The objective of this literature review was to analyse selected factors that may significantly influence DOAC concentrations within clinical settings, emphasising situations in which laboratory monitoring of DOACs might be applicable.

Methods: Publications from Pubmed and Scopus databases assessing the effect of advanced age, altered renal function, sarcopenia, obesity, medication adherence, and drug interactions on DOAC concentrations, as determined by anti-Xa activity or diluted thrombin time were included.

Results: In total, 34 studies fulfilled the inclusion criteria. Among the assessed factors, increasing age, renal function, decreasing weight, frailty, medication adherence, and drug interactions demonstrated a statistically significant impact on therapeutic DOAC concentrations. Conversely, the influence of obesity was inconclusive.

Conclusion: Therapeutic monitoring of DOAC concentrations in patients with the above-mentioned factors could optimize treatment outcomes.

Key words: aged, apixaban, dabigatran, drug interactions, drug monitoring, edoxaban, frailty, medication adherence, renal insufficiency, rivaroxaban.

Úvod

Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) jsou léčiva užívaná v prevenci cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů s fibrilací síní (FIS) a v prevenci a léčbě žilního tromboembolismu (ŽT) (1). Ačkoliv medicína založená na důkazech potvrdila v porovnání s warfarinem nižší riziko krvácení DOAC při zachování ekvivalentní nebo vyšší účinnosti, zůstávají perorální antikoagulancia nejčastější lékovou příčinou hospitalizací u starších osob (2–4).

Vzhledem k předvídatelnému farmakokinetickému a farmakodynamickému profilu jsou DOAC podávány ve fixních dávkách bez nutnosti rutinního monitorování (1). V průběhu používání těchto léčiv bylo však prokázáno, že systémová expozice DOAC se u jednotlivých pacientů značně liší (5–13). Spolu s ní se liší také výsledky studií, které tuto variabilitu popisují, v závislosti na sledované populaci, použitým dávkovacím režimu a na tom, zda byla sledována minimální nebo vrcholová koncentrace či plocha pod křivkou. V klinických studiích byla konkrétně zjištěna 30–80% interindividuální variabilita u dabigatranu (6, 14), 30–84% interindividuální variabilita u apixabanu (6, 15) a 15–165% interindividuální variabilita u rivaroxabanu (6, 15). Důležité je zmínit, že ani intraindividuální variabilita nebyla zanedbatelná. Pohybovala se mezi 18–40 % u dabigatranu (8, 15), 15–21 % u apixabanu a 17–92 % u rivaroxabanu (15). Takto vysoká variabilita a vyřazení určitých skupin pacientů z klinických studií, jako jsou osoby s poruchou funkce ledvin, starší osoby či osoby s komorbiditami, vede k otázce, zda je absence monitorování oprávněná. Zdá se, že v klinické praxi existují situace, při kterých může laboratorní monitorování DOAC pomoci. Mezi tyto situace patří, vedle již výše uvedených, akutní stavy (např. závažné krvácení, akutní trombóza, chirurgické a invazivní zákroky, podezření na předávkování), obezita nebo nedostatečná adherence k léčbě. Významnou roli hraje také genetická výbava pacienta (např. genetický polymorfismus, etnický původ či pohlaví pacienta) (5, 7, 16–20). Některé ze zmíněných faktorů jsou již součástí doporučení pro redukci dávek jednotlivých DOAC. Dle aktuálního doporučeného postupu Evropské kardiologické společnosti (DP) (16) se konkrétně jedná o renální insuficienci, vyšší věk a nízkou hmotnost pacienta. Případně může být volba dávky ovlivněna aktuálně užívanou medikací.

Mezinárodní výbor pro standardizaci v hematologii (ICSH) doporučuje pro rychlou kvantifikaci koncentrace dabigatranu dilutovaný trombinový čas (dTT), pro xabany pak kalibrované hodnocení anti-Xa aktivity (21). Tato stanovení těsně korelují s plazmatickými koncentracemi DOAC měřenými referenční metodou, tj. kapalinovou chromatografií (16, 21, 22), oproti níž je jejich provedení dostupnější (21, 23). Pro správnou interpretaci výsledků těchto stanovení je třeba znát přesnou dobu podání DOAC i čas odběru krve. Při dosažení maximálního účinku DOAC v plazmě je vhodné měřit vrcholové koncentrace, a to přibližně 2–3 hodiny ($\pm$ 1 hodina) po podání DOAC (16). Minimální koncentrace DOAC jsou stanovovány před podáním další dávky (21, 24). Dodnes však není stanoveno robustní rozmezí plazmatických koncentrací DOAC (2, 25–27). Momentálně jsou k dispozici pouze hodnoty, které byly naměřeny v jednotlivých observačních studiích, a existuje mezi nimi velký rozptyl. V praxi tak bývá nejčastěji používáno rozmezí plazmatických koncentrací mezi 5. percentilem minimální koncentrace a 95. percentilem vrcholové

koncentrace uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) konkrétního DOAC, které rovněž vychází ze zmiňovaných studií (28).

Ačkoliv závěry klinických studií dnes již naznačují, že jsou koncentrace DOAC mimo cílové rozmezí spojeny s častějším výskytem nežádoucích událostí (jak s výskytem tromboembolických příhod, tak krvácením), údaje o vztahu mezi plazmatickými koncentracemi DOAC a efektem terapie jsou stále nedostatečné (29). Stejně tak jsou nedostatečné údaje o populacích pacientů, u nichž lze očekávat abnormální koncentrace DOAC (2, 25–27). To může být mimo jiné důvodem, proč se laboratorní monitorování DOAC v současné době rutinně nedoporučuje (16, 25, 30). Znalost výše zmíněného by tedy významnou měrou umožnila individualizovat dávkování DOAC u pacientů s konkrétními rizikovými faktory, čímž by došlo k posílení jak účinnosti, tak bezpečnosti této léčby.

Cíl

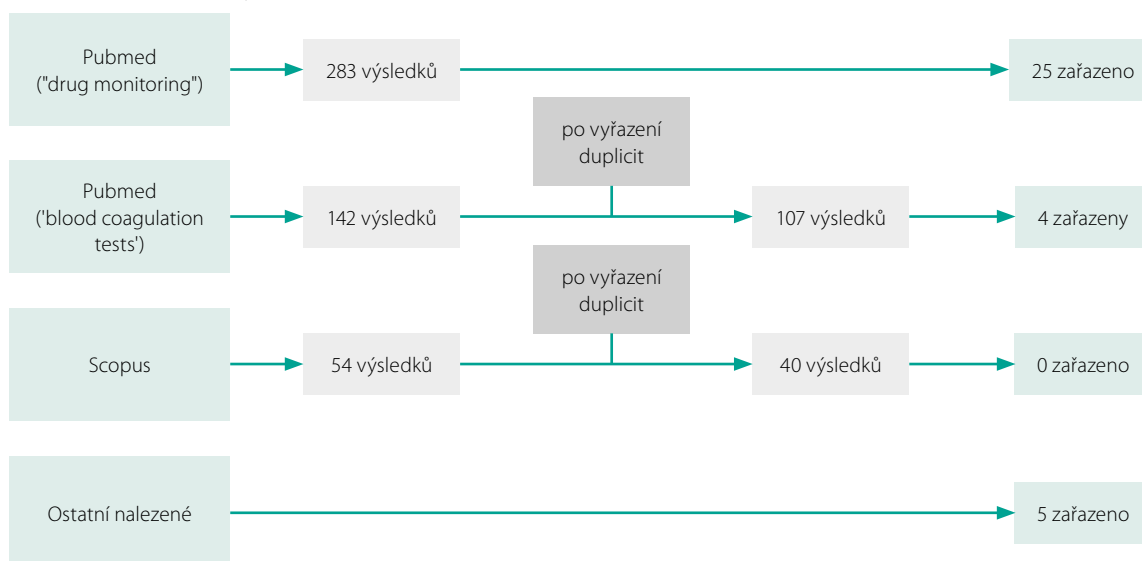
Cílem článku bylo analyzovat předem definované faktory, u kterých lze předpokládat ovlivnění koncentrací DOAC v klinické praxi, a poukázat tak na situace, ve kterých by laboratorní monitorování DOAC mohlo potenciálně najít své uplatnění.

Metodika

Do přehledu byly zařazeny publikace, ve kterých byl u osob starších 18 let popisován vliv obezity, křehkosti či sarkopenie, vysokého věku, renální insuficience, lékových interakcí s DOAC nebo adherence k léčbě DOAC na plazmatické koncentrace dabigatranu, apixabanu, edoxabanu či rivaroxabanu. Rešerše byla prováděna v bibliografické databázi Pubmed (rok 2009 až červen 2023) a v citační a bibliografické databázi Scopus (rok 2011 až červen 2023) s využitím neindexovaných a MeSH (Medical Subject Headings) termínů (Tab. 1). Do přehledu byly rovněž zařazeny publikace splňující zařazovací kritéria, které se vyskytovaly v databázi Pubmed pod záložkou „Similar articles“ či byly v hodnocených člancích citovány (Schéma 1). Vyřazeny byly přehledové články, doporučené postupy, dopisy editorům, kazuistiky a články psané v jiném než anglickém nebo českém jazyce. Do přehledu nebyly rovněž zahrnuty publikace, ve kterých bylo monitorování plazmatických koncentrací DOAC prováděno jinou než v České republice v klinické praxi používanou metodou (anti-Xa či dTT) a ve kterých nebyl popsán žádný

Tab. 1. Strategie vyhledávání

Databáze	Klíčová slova použitá pro vyhledávání
Pubmed	(((((rivaroxaban) OR (apixaban)) OR (edoxaban)) OR (dabigatran)) AND ("drug monitoring")) AND ((((((obesity) OR (frailty)) OR (renal insufficiency)) OR (drug interactions)) OR (sarcopenia)) OR (treatment adherence and compliance)) OR (medication adherence)) OR (aged))
	(((((rivaroxaban) OR (apixaban)) OR (edoxaban)) OR (dabigatran)) AND ("Blood Coagulation Tests")) AND ((((((obesity) OR (frailty)) OR (renal insufficiency)) OR (drug interactions)) OR (treatment adherence and compliance)) OR (medication adherence)) OR (sarcopenia))
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("coagulation tests" OR "laboratory monitoring" AND rivaroxaban OR apixaban OR dabigatran OR edoxaban AND (sarcopenia OR obesity OR frailty OR drug AND interactions OR renal AND insufficiency OR adherence OR compliance))

Schéma 1. Znázornění vyhledávání relevantních studií

faktor ovlivňující plazmatické koncentrace DOAC. Všechny publikace byly nejprve posouzeny dle názvu a abstraktu a následně dle plného textu. Posouzení validity nalezených článků a jejich následné zařazení bylo provedeno autorským týmem. V zařazených publikacích byl analyzován zejména vliv rizikového faktoru na plazmatické koncentrace a následně závěry autorů pro klinickou praxi.

Výsledky

Vstupní kritéria splnilo 34 studií. Nejčastěji hodnoceným léčivem byl rivaroxaban, který byl zkoumán ve 24 studiích, následovaný apixabanem (20 studií), dabigatranem (16 studií) a edoxabanem (2 studie). Ve většině studií byly měřeny jak minimální, tak vrcholové koncentrace DOAC. V sedmi studiích byla měřena pouze jedna koncentrace – ve čtyřech případech šlo o minimální koncentraci, ve třech o vrcholovou. Minimální koncentrace byly nejčastěji měřeny těsně před podáním další dávky léčiva. Vrcholové koncentrace byly nejčastěji odebrány 2 hodiny po podání DOAC. Většina studií zahrnovala menší počty sledovaných pacientů v rozmezí od 8 do 1596 pacientů s průměrným počtem 177 pacientů. Průměrná délka trvání studií byla 28 měsíců. Podrobněji metodiku, výsledky a závěry jednotlivých studií shrnuje tabulka 2 (1, 2, 5, 7–13, 22, 26, 31–52).

V hodnocených studiích byly koncentrace DOAC statisticky významně ovlivňovány rostoucím věkem (10, 12, 31–33) – jako hraniční věk byl stanoven věk 75 let (1), klesající hmotností pacienta (31–33) a s těmito faktory související křehkostí (2). Z námi sledovaných faktorů byl dále potvrzen signifikantní význam stavu renálních funkcí (1, 31–35), adherence k léčbě DOAC (36) a lékových interakcí (34, 37). Mezi další faktory statisticky významně ovlivňující koncentrace DOAC patřila mongoloidní rasa (38). Nalezen byl také vliv genetického polymorfismu (11) a ženského pohlaví (32). Tyto faktory však nebyly primárně analyzovány. Vliv na koncentrace DOAC nebyl naopak dle podstatné části zařazených studií prokázán u obezity (5, 39–42). Autoři většiny analyzovaných studií se shodovali na potřebě důkladnějšího monitorování plazmatických koncentrací DOAC zejména u starších a křehkých osob a také u pacientů s renální insuficiencí.

Diskuze

V rámci analýzy studií byla získána data s jasnou evidencí pro faktory ovlivňující plazmatické koncentrace DOAC, jako je rostoucí věk, křehkost, klesající hmotnost pacienta, renální insuficience a lékové interakce. Pro jednoznačné určení vlivu adherence k léčbě na plazmatické koncentrace DOAC je třeba dalších studií. Většina zařazených studií hodnotících vliv obezity na plazmatické koncentrace DOAC tento vliv nepotvrdila. Jednotlivé faktory jsou dále detailně diskutovány.

Renální funkce

U osob užívajících perorální antikoagulační léčbu je chronické onemocnění ledvin častou komorbiditou (53, 54). Všechny DOAC jsou do určité míry vylučovány renálně (dabigatran z 80 %, edoxaban z 50 %, rivaroxaban z 33 % a apixaban z 25 %) (1, 16, 55). Jakýkoliv pokles v glomerulární filtraci (GFR) tak může ovlivnit eliminaci, způsobit kumulaci těchto léčiv a zvýšit riziko nežádoucích účinků, zejména krvácení (1). Z výsledků většiny zařazených studií vyplývá, že funkce ledvin ovlivňovala jak vrcholové, tak minimální koncentrace dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu (1, 2, 22, 31–35, 40, 49). V některých studiích pak dokonce souvisela s výskytem plazmatických hladin DOAC nad referenčním rozmezím (1, 2). Lze tedy konstatovat, že renální funkce jsou nezávislým faktorem ovlivňujícím plazmatické koncentrace dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu. U edoxabanu nebyl vliv renálních funkcí na plazmatické koncentrace v rámci analyzovaného souboru prací posuzován.

Dle DP (16) se dávky u pacientů s FIS redukuje při clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min u rivaroxabanu a edoxabanu a při CrCl < 30 ml/min u apixabanu. V případě apixabanu je redukce dávky rovněž doporučena už při koncentraci kreatininu v séru $\geq 133 \mu\text{mol/l}$, pokud je současně přítomen další rizikový faktor, konkrétně hmotnost $\leq 60 \text{ kg}$ nebo věk $\geq 80 \text{ let}$. Ačkoliv je dávku dabigatranu dle SmPC (56) doporučeno redukovat při CrCl < 50 ml/min, DP (16) dávkování při tomto stavu renálních funkcí jednoznačně nespecifikuje. Při CrCl < 30 ml/min je pak podávání dabigatranu zcela kontraindikováno (16, 56). I přesto, že jsou xabany kontraindikovány od CrCl < 15 ml/min, nedošlo v americké studii

Inzerce

Tab. 2. Přehled publikovaných prací a jejich závěry

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Kim JH et al. 2023, USA (42)	RETRO/OBS/KOH	180	APX, RVX	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. ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) vs. pac. s $BMI 25\text{--}39 \text{ kg/m}^2$ • 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)	PROSP/OBS/KOH	141	APX (2,5 mg BID nebo 5 mg BID)	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.
Kampouraki E et al. 2021, VB (1)	NA	151	DBG, APX, RVX	věk, ledviny, ↓ hmotnost, ♀	• U 1/3 pac. variabilita způsobena nevhodnou dávkou, RI či ♀ pohlavím • U pac. ≥ 75 let, u ♀ a při CrCl $< 30 \text{ ml/min}$ – vrcholové konc. častěji mimo definovanou mez (SG) • Plazmat. konc. APX častěji v mezi, narozdíl od DBG a RVX • Pac. $\leq 60 \text{ kg}$ – častěji vrcholové konc. mimo mez • Minimální konc. negativně korelovaly s eGFR (SG) • 18 % pac. mělo užívat redukované dávky, 54 % z nich mělo ↑ vrcholové konc. • 30 % pac. užívalo ↓ 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)	RETRO	17	DBG, APX, EDX, RVX	interakce (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin)	• Téměř 1/3 pac. užívající silné induktory P-gp či CYP 3A4 měla ↓ 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)	PROSP/KOH	62	APX, RVX	věk, ledviny, sarkopenie	• 25 % pac. ≥ 65 let supratherapeutické konc. DOAC – příčinou nízký podíl svalové hmoty (především apendikulární – SG), ↑ věk, ↓ hmotnost a RI	• Při rozhodování o volbě dávky DOAC u křehkých seniorů by mohla napomoci apendikulární svalová hmot.
Martin AC et al. 2021, VB (39)	PROSP/OBS	100	APX (5 mg BID), RVX (20 mg OD)	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)	PROSP/OBS	115	APX, RVX	interakce (atorvastatin)	• Atorvastatin u pac. s FIS neovlivňoval hodnotu anti-Xa	• RVX a APX mohou být podávány současně s atorvastatinem.

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Speed V et al. 2020, VB (40)	RETRO	913	RVX	ledviny, obezita, ↓ hmotnost	- RVX lze užívat u pac. s extrémní hmotností (< 50 kg, > 120 kg / BMI > 40 kg/m²) 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)	PROSP/PILOT	8	RVX	interakce (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 funkcí nebo změně režimu podávání imunosupresiv.
Wongcharoen W et al. 2020, Japonsko (38)	PROSP/KOH	60	RVX	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.
Testa S et al. 2020, Itálie (52)	PROSP	12	DBG, APX, RVX	interakce (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)	PROSP/OBS/PILOT	23	DBG	interakce (PPI)	Po 2týdenním vysazení PPI – ↑ vrcholové i minimálních konc. DBG (SG) – class-efekt	NA
Liu Z et al. 2020, Japonsko (26)	PROSP/PaK	271	DBG, RVX	adherence k DOAC	69 % pac. – dobrá adherence k DOAC - Žádná signifikantní asociace mezi adherencí a anti-Xa-IIa testy ↑ skóre adherence – u pac. s RVX OD vs. DBG BID	Stanovení anti-Xa-IIa může být vhodným objektivním doplňkem k hodnocení adherence k DOAC.
Miklič M et al. 2019, Slovinsko (10)	NA	60	RVX	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 křehkých pac. bez RI vedla k adekvátním minimálním konc.
Perlman A et al. 2019, Izrael (46)	RETRO	1596	DBG, APX, RVX	interakce (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	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Suwa M et al. 2019, Japonsko (47)	PROSP/OBS	603	APX, RVX	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 ledvinových funkcí, 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)	RETRO/KOH	113	DBG, APX, RVX	věk	• Hospital. pac. s akutním onemocněním o Ø 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)	PROSP	130	DBG, RVX	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)	PROSP/KOH	82	APX	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.
Gulpen AJW et al. 2019, Nizozemí (13)	OBS/KOH	318	DBG, APX, EDX, RVX	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 – redukované 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.

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Sennesael AL et al. 2018, Belgie (11)	PROSP/OBS/KOH	10	RVX	ledviny, genetika, interakce	• Pac. hospital. pro krvácení – vysoká inter-individuální variabilita, opožděná clearance • Interakce 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 lékové interakce.
Kaserer A et al. 2018, Švýcarsko (34)	RETRO	365	RVX	věk, pohlaví, ledviny, BMI, interakce (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.
Rottenstreich A et al. 2018, Izrael (31)	RETRO	212	DBG, APX, RVX	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)	RETRO/OBS	38	DBG, APX, RVX	obezita	• 21 % pac. – ↓ vrcholové konc. než rozmezí, bez ohledu na hmotnost či CrCl	NA
Wright C et al. 2017, USA (22)	RETRO	32	APX, RVX	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)	RETRO	28	DBG, APX, RVX	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, interakce	• Lab. monitorování DOAC může být užitečné v akutních situacích, jako je např. neodkladný chirurgický zákrok.
Schellings MWM et al. 2016, Nizozemí (2)	PROSP	80	DBG, RVX	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 článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Chang M et al. 2016, USA (48)	PROSP/PaK/OL	32	APX (10 mg OD)	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. - U pac. s normální funkcí ledvin (13 %) – ↑ četnost NÚ (nejčastěji dyspepsie)	Pouze na základě funkce ledvin není nutná úprava dávky APX – omezený vliv funkce ledvin na FK a FD APX.
Wang X et al. 2016, USA (49)	PROSP/PaK/OL	16	APX (5 mg OD pac. s CrCl > 80 ml/min, 5 mg BID pac. s ESRD)	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.
Šinigoj P et al. 2015, Slovinsko (32)	NA	44	DBG	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 pacientů 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 nízké hmotnosti a RI.
Hu YF et al. 2015, Taiwan (36)	NA	150	DBG	adherence k DOAC	↓ plazmat. konc. (SG) u pac. s nedostatečnou adherencí k DBG, (PT, INR, aPTT nezměněno) - 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)	PROSP/OBS	100	DBG	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	90	DBG	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	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Frost C et al. 2014, USA (50)	PROSP/ RANDOM/ SEKV	21	APX (10 mg OD)	interakce (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; 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; 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; ESRD – terminální selhání funkce ledvin; FD – farmakodynamika; FIS – fibrilace síní; FK – farmakokinetika; GIT – gastrointestinální trakt; hospital. – hospitalizovaní; CHA2DS2-VASc – škála užívání k hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; KOH – kohortová; konc. – koncentrace; lab – laboratorní; LI – lékové interakce; 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; OBS – observační; OD – jednou denně; OL – open-label; pac. – pacient; PaK – případů a kontrol; PILOT – pilotní; P-gp – P-glykoprotein; plazmat. – plazmatická; PPI – inhibitory protonové pumpy; PT – protrombinový čas; PROSP – prospektivní; RANDOM – randomizovaná; renální f. – renální funkce; RETRO – retrospektivní; RF – rizikový faktor; RI – renální insuficience; RVX – rivaroxaban; SEKV – sekvenční; SG – signifikantní; SNP – jednonukleotidový polymorfismus; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TE – tromboembolismus; TT – trombinový čas; UPLC-MS/MS – ultra vysoce účinná kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií, VB – Velká Británie.

Kompletní tabulku najdete v příloze u článku na webu www.casopisvnitrnilekarstvi.cz (v archivu článků tohoto čísla).

(49) u pacientů s CrCl < 15 ml/min užívajících 5 mg apixabanu dvakrát denně ke změně vrcholových koncentrací, ačkoliv plocha pod křivkou (AUC) byla zvýšena. Dle autorů této studie není nutné bezpodmínečně redukovat dávku apixabanu pouze na základě renálních funkcí (49). Ke stejnému závěru došli také Chang et al. (48). U pacientů s pokročilou renální insuficiencí se tak apixaban jeví jako vhodná volba antikoagulace, jelikož se zdá být bezpečný i u pacientů s CrCl < 15 ml/min. Na druhou stranu byla v čínské studii (35) pozorována negativní korelace mezi plazmatickými koncentracemi apixabanu a CrCl. Minimální koncentrace byly zvýšeny i u pacientů užívajících redukovanou dávku apixabanu, což bylo spojeno s vyšším rizikem krvácení. Nicméně, vzhledem k tomu, že byla tato studie prováděna na mongoloidní populaci, nelze výsledky plošně aplikovat např. na kavkazskou rasu. Dle systematické rešerše z roku 2023 (54) hrozí nejvyšší riziko krvácení u pacientů s renální insuficiencí u dabigatranu, jelikož je ze všech DOAC vylučován ledvinami v největší míře.

Se změnou ledvinových funkcí se ve studiích pojila i variabilita koncentrací DOAC. Kampouraki et al. (1) pozorovali u pacientů s renální insuficiencí značnou variabilitu koncentrací apixabanu, rivaroxabanu a dabigatranu. Tato variabilita byla zároveň ovlivněna nevhodně zvolenou dávkou a ženským pohlavím. Naproti tomu dle studie Silva et al. (9) neměla CrCl na variabilitu koncentrací dabigatranu vliv. Míra odlišného dávkování DOAC oproti doporučeným postupům byla v zařazených studiích popisována u 16 až 72 % pacientů (1,2,10,57). Předčasná redukce dávky, která není v souladu s doporučenými postupy, mohla být způsobena obavou z manifestace nežádoucích účinků DOAC. S klesající funkcí ledvin se nicméně zvyšuje také riziko tromboembolismu. Nesnižuje se tedy pouze bezpečnost DOAC, ale hrozí i selhání jejich účinku (54, 58). Z toho důvodu je neopodstatněné snižování dávek DOAC pro pacienty rizikové. Nejvíce tromboembolických komplikací bylo zaznamenáno u pacientů s renální insuficiencí a FIS užívajících rivaroxaban a u pacientů s ŽT užívajících apixaban (54).

Vzhledem k plazmatickým koncentracím DOAC, které se v na-lezených studiích u pacientů s renální insuficiencí pohybovaly nad referenčním rozmezím, a tendenci předčasně redukovat dávky DOAC z obavy z nežádoucích účinků vyplývá, že by laboratorní monitorování mohlo být u pacientů s renální insuficiencí pro optimalizaci dávkování DOAC užitečné. Zvláště pak u těch pacientů, u nichž se vyskytuje více rizikových faktorů, které mohou koncentrace DOAC ovlivnit, jako je např. nízká hmotnost či pokročilý věk.

Věk

Z analýzy zařazených studií vyplynulo, že rostoucí věk pacientů (10, 12, 31–33) prokazatelně pozitivně koreloval s vyššími plazmatickými koncentracemi dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu, a tedy vyšším rizikem krvácení. V anglické studii (1) byly u pacientů starších 75 let statisticky významně častěji pozorovány vrcholové koncentrace DOAC mimo definovanou mez. V hodnocených studiích byl dále popisován vliv věku nad 65 let (2, 7), ten však již nebyl statisticky významný. Jelikož spotřeba DOAC u této populace vzrůstá, je nutná pečlivá individualizace jejich dávkování.

U starších osob byla také častěji popisována interindividuální variabilita (7, 59), zejména u dabigatranu, který by u této populace neměl být lékem volby (25). Příčinou vysoké interindividuální variability může být doporučení SmPC (56) redukovat dávku u pacientů starších 80 let (ve specifických případech 75 let) bez podmínky přítomnosti dalších rizikových faktorů. Dle zmiňované anglické studie (1) se u pacientů starších 75 let jeví jako nejbezpečnější apixaban, jelikož u něj byly oproti rivaroxabanu a dabigatranu pozorovány plazmatické koncentrace častěji v doporučeném rozmezí. Dle SmPC apixabanu (60) a DP (16) k redukcí jeho dávky u starších pacientů vyšší věk na rozdíl od dabigatranu nestačí (musí být přítomny alespoň dva rizikové faktory, z nichž jeden je věk ≥ 80 let). Tato skutečnost podporuje tvrzení, že samotný věk není spolehlivým kritériem pro úpravu dávky DOAC (25).

Jinými slovy, vysoký věk zřejmě sám o sobě farmakokinetiku a farmakodynamiku DOAC přímo neovlivňuje, ale je doprovázen důležitými kovariáty, jako je snížená funkce eliminačních orgánů, změna tělesné konstituce, komorbidita (např. hypoalbuminémie) či polyfarmakoterapie (25). Tyto faktory mohou vést k supra- i subterapeutickým koncentracím DOAC. V anglické studii prováděné na geriatrickém oddělení (1) měl každý čtvrtý hospitalizovaný pacient špatně zvolenou dávku DOAC. U pacientů, kterým byla podávána nižší než doporučená dávka DOAC, byla zaznamenána jedna krvácivá a jedna tromboembolická příhoda. Polovina z těch, kteří dostávali vyšší než doporučenou dávku DOAC, měla vyšší systémovou expozici DOAC oproti rozmezím uvedeným v SmPC, a byla tak potenciálně vystavena většímu riziku krvácení.

Vzhledem k tomu, že věk sám o sobě pravděpodobně plazmatické koncentrace DOAC neovlivňuje a že je tento vliv přičítán spíše faktorům, které vyšší věk zpravidla doprovázejí, nelze věk jako takový označit za důvod k laboratornímu monitorování DOAC. Přesto lze předpokládat, že by toto monitorování u pacientů vyššího věku mohlo přinášet benefit v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako je zhoršení nebo kolísání ledvinových funkcí, sarkopenie a další, zejména pak při jejich kumulaci. Potenciál laboratorního monitorování plazmatických koncentrací by měl být u této skupiny pacientů dále studován mimo jiné také proto, že u nich bylo hlášeno nejen zvýšené riziko závažného krvácení, ale i trombotických komplikací (25, 31, 61, 62).

Křehkost

Křehkost je multifaktoriální geriatrický syndrom, se kterým se mimo jiné pojí sarkopenie, malnutrice, multimorbidita, vyčerpanost, neúmyslný úbytek váhy či nízká fyzická aktivita (63, 64). Úbytek svalové hmoty může vést k nižším koncentracím DOAC ve svalech a vyšším v plazmě (2). Jednou z objektivních metod pro stanovení sarkopenie je bioimpedanční analýza (65). Ta byla prováděna pouze v jedné ze zařazených studií (2). V této studii mělo až 25 % pacientů starších 65 let užívajících rivaroxaban nebo apixaban plazmatické koncentrace anti-Xa nad referenčním rozmezím. Množství svalové hmoty po korekci na věk, celkovou tělesnou hmotnost a renální funkce negativně korelovalo s plazmatickými koncentracemi těchto dvou DOAC (2). V ostatních analyzovaných studiích byl posuzován pouze vliv hmotnosti < 60 kg (1, 40) či klesající hmotnosti (31–33) na plazmatické koncentrace DOAC bez současného hodnocení křehkosti. Pro větší přehlednost jsou diskutovány dále. V anglické studii (1) měli pacienti nad 65 let s méně než 60 kg častěji vrcholové koncentrace dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu mimo stanovené rozmezí, ne však statisticky významně. Vyšší plazmatické koncentrace byly se statistickou signifikancí nicméně pozorovány u pacientů s nižší hmotností a zvyšujícím se věkem v dalších hodnocených studiích (31–33). V korejské studii (66), která nebyla do přehledové tabulky pro nesplnění metodických kritérií zařazena, byl BMI < 18,5 kg/m² i po zohlednění věku spojen se 4–6násobným zvýšením rizika závažných krvácivých komplikací a úmrtí ve srovnání s vysokým či normálním BMI. Průměrný věk osob zařazených do této studie byl 73 let (66). Hmotnost pod 60 kg je jedním z kritérií pro redukci dávky edoxabanu a apixabanu (16). Vhodnějším kritériem by však mohlo být stanovení svalové hmoty nebo křehkosti. Pro tyto účely by pak mohlo

být použito v České republice validované zhodnocení „Krátké baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů“ (67), které je navíc doporučenou metodou pro stanovení křehkosti Evropskou lékovou agenturou (64).

Podvýživa může ovlivňovat farmakokinetiku prostřednictvím zhoršené absorpce spojené se ztrátou povrchu sliznice a zánětem trávicího traktu. Při podvýživě může také docházet ke zvýšení distribučního objemu kvůli nižší vazbě léčiv na plazmatické bílkoviny. Podvýživa dále snižuje jaterní oxidativní biotransformaci a konjugaci léčiv, což může vést k jejich snížené eliminaci (25, 68). V důsledku prodlouženého vyprazdňování žaludku, nefropatie a změn krevního oběhu mohou mít vliv na farmakokinetiku DOAC i komorbidita, jako je diabetes mellitus a srdeční selhání. Naopak neznámý zůstává vliv infarktu myokardu a aterosklerózy, které mohou farmakokinetiku DOAC rovněž modifikovat (25). Žádná ze zařazených studií však vliv podvýživy a komorbidit na plazmatické koncentrace DOAC přímo nesledovala.

Podíl křehkých pacientů bude do budoucna stále narůstat stejně jako spotřeba DOAC u této populace. V recentních studiích byl posuzován spíše vliv nízké tělesné hmotnosti na plazmatické koncentrace DOAC, avšak výzkum týkající se plazmatických koncentrací DOAC u křehkých pacientů je zatím omezený. Je tedy nezbytné lépe pochopit vztah mezi křehkostí, respektive úbytkem svalové hmoty a plazmatickými koncentracemi DOAC.

Obezita

Obezita je jedním z významných rizikových faktorů pro vznik a recidivy ŽT (27, 69, 70) a může mít vliv na terapeutickou odpověď léčby DOAC. Většina studií zařazená do tohoto přehledového článku nenalezla žádnou asociaci mezi plazmatickými koncentracemi DOAC a hmotností ≥ 120 kg (39–41), indexem tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 40 kg/m² (5, 40, 42) nebo extrémní hmotností pacientů (22). K opačným závěrům dospěla pouze studie Wasan et al. (51), ve které měli pacienti ≥ 120 kg signifikantně nižší vrcholové koncentrace a celkovou expozici apixabanu. Navzdory tomu, že velká část obézních pacientů užívá DOAC, u nich chybí ucelené a jednoznačné důkazy o účinnosti a bezpečnosti těchto léčiv, zejména u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² nebo hmotností ≥ 120 kg (27, 70, 71). Ačkoliv z aktualizované verze doporučeného postupu Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu z roku 2021 (72) vyplývá, že u osob s ŽT a vysokým BMI či hmotností není nutné upravovat dávky, v ostatních doporučených postupech týkajících se prevence CMP při FIS nebo prevence a léčby ŽT informace ohledně dávkování u těchto pacientů chybí (27). Obezita přitom může mít vliv na farmakokinetiku i farmakodynamiku dabigatranu, apixabanu či rivaroxabanu (70). U kyselých léčiv, jako je rivaroxaban, dochází u obézních osob ke kompetici s mastnými kyselinami o vazebná místa na albuminu, což může ovlivnit distribuční objem, clearance i poločas eliminace (27). Vylučování DOAC je navíc urychleno zvýšeným průtokem krve ledvinami, a hrozí tak poddávkování (71). Kromě toho může u obézních osob dojít k poklesu aktivity jaterního enzymu cytochromu P450 (CYP) 3A4 (27), což by naopak, především u xabanů, mohlo vést ke zvýšení plazmatických koncentrací nad referenční rozmezí. Systematická rešerše z roku 2022 (27) přinesla ohledně klinické relevance změn farmakokinetických parametrů a potřeby úpravy dávky u obézních pacientů nejednoznačné výsledky. Dle přehledu literatury z roku 2023 (70) je nicméně standardní dávkování apixabanu, edoxaba-

nu a rivaroxabanu u morbidně obézních pacientů účinné a bezpečné, jelikož koncentrace a anti-Xa aktivita byly v různých skupinách BMI (18,5 až > 40 kg/m²) podobné. Dabigatran byl u morbidně obézních pacientů s FIS rovněž účinný, ale zvyšoval riziko gastrointestinálního krvácení (70). Závěrem lze tedy konstatovat, že v případě obezity není rutinní monitorování plazmatických koncentrací DOAC nutné.

Adherence k DOAC

Níže uvedená terminologie adherence k léčbě je převzata z článku Malá-Ládová et al. (73). Jelikož je stanovení plazmatických koncentrací léčiv jednou z přímých metod měření adherence k léčbě, lze předpokládat, že je možné tuto metodu využít i v případě DOAC (36). Vliv adherence k léčbě na plazmatické koncentrace DOAC hodnotily tři námi analyzované studie. Ve studii Hu et al. (36) měli pacienti s nedostatečnou adherencí k léčbě užívající dabigatran signifikantně nižší plazmatické koncentrace. Adherence k léčbě byla v této studii hodnocena pomocí dotazníku, podle něhož byli pacienti s nedostatečnou adherencí k léčbě definováni jako ti, kteří někdy vynechali ≥ 1 dávku, užíli DOAC mimo předepsaný dávkový interval či ve špatné dávce. Ve studii Gulpen et al. (13) mělo 90 % zařazených pacientů střední skóre adherence k DOAC měřené pomocí validovaného dotazníku. V této studii měla většina pacientů plazmatické koncentrace DOAC ve stanoveném rozmezí. Autoři studie si vysvětlovali adekvátní adherenci k léčbě tím, že většina pacientů dříve užívala warfarin, byli dobře proškoleni stran užívání DOAC a byli sledováni. Ve studii Liu et al. (26) nebyla mezi adherencí k léčbě a anti-Xa aktivitou nalezena signifikantní asociace.

Vzhledem ke krátkému poločasu účinku DOAC narůstá riziko tromboembolismu už při občasné nedodržení předepsaného dávkového intervalu (13, 16, 36, 74–77). Non-adherence k DOAC tak může být pro pacienta více riziková než při opomenutí dávky nebo nedodržení dávkového intervalu warfarinu (77). U warfarinu lze navíc díky rutinnímu monitorování snadněji detekovat případné výkyvy koncentrací. Adherence k DOAC je tedy nezbytná. Míra non-adherence k DOAC se v dostupné literatuře přesto pohybuje okolo 30 až 50 % (26, 77, 78). Nejnížší adherence k léčbě byla přítom pozorována u dabigatranu, a to o 8 až 10 % nižší než u apixabanu či rivaroxabanu. Příčinou může být častější výskyt gastrointestinálního krvácení, nutnost uchovávaní v původním obalu (56) nebo dávkování dvakrát denně. Kratší dávkový interval nicméně zřejmě nebude mít na adherenci k DOAC významný vliv, jelikož u apixabanu dávkovaného taktéž dvakrát denně byla pozorována podobná míra adherence k léčbě jako u jednou denně podávaného rivaroxabanu. Mezi faktory přispívající k vyšší adherenci k léčbě u apixabanu by však mohla patřit jeho bezpečnost (77).

Pro ověření dodržování léčebného režimu u pacientů se sklonem k non-adherenci k léčbě DOAC je obecně vhodné kontrolovat plazmatické koncentrace v čase. Právě absence rutinního monitorování DOAC v klinické praxi může být jedním z faktorů predisponujících k nonadherenci k léčbě (77). Z výše uvedeného nicméně prozatím vyplývá, že pro stanovení významu monitorování plazmatické koncentrace DOAC za účelem ověření adherence k léčbě je zapotřebí více studií.

Interakce

Přestože DOAC mají ve srovnání s warfarinem nižší interakční potenciál, nelze se v klinické praxi vyhnout řešení některých lékových interakcí ani u této skupiny léčiv (54). Všechny DOAC jsou substráty P-glykoproteinu, klinicky významně zejména dabigatran, avšak liší se mírou metabolismu na CYP. Rivaroxaban, apixaban a okrajově i edoxaban jsou metabolizovány přes CYP 3A4 (43, 54). Text níže popisuje pouze interakce nalezené dle popsané vyhledávací strategie. Cílem článku nebylo shrnout všechny klinicky významné lékové interakce DOAC. Základní přehled interakcí DOAC lze nalézt např. v již zmiňovaném DP (16). V analyzovaných studiích (43, 46) byl konkrétně pozorován pokles plazmatických koncentrací DOAC při současném podávání induktorů P-glykoproteinu a CYP 3A4, jako je fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon, rifampicin nebo třezalka tečkovaná. Z toho důvodu DP (16), interakční databáze Lexicomp (79), Micromedex (80) a Databáze lékových interakcí DrugAgency (81) doporučují DOAC společně s těmito léčivy ve většině případů nepodávat. V hodnocených studiích byl na farmakokinetiku DOAC dále prokázán vliv inhibitorů P-glykoproteinu, konkrétně amiodaronu a diltiazemu na plazmatické koncentrace rivaroxabanu (11, 34). Tato interakce je popisována také v DP (16) a v interakčních databázích (79–81) kromě rivaroxabanu i u všech ostatních DOAC. Klinicky významná je zejména u amiodaronu, který je silnějším inhibitorem P-glykoproteinu. Z toho důvodu by měly být koncentrace DOAC při společném podávání s amiodaronem monitorovány a případně redukovány, zejména při přítomnosti více rizikových faktorů. Vliv diltiazemu není pravděpodobně dle dostupných dat klinicky relevantní. Monitorování lze zvážit u rivaroxabanu a apixabanu, jejichž koncentrace mohou být ovlivňovány také prostřednictvím inhibice CYP 3A4.

Studie zařazené do tohoto přehledu zkoumaly také vliv antivirotik (52), naproxenu (50), inhibitorů protonové pumpy (PPI) (37), atorvastatinu (44) a imunosupresiv (45). V italské studii (52) prováděné během pandemie covidu-19 bylo pozorováno alarmující zvýšení plazmatických koncentrací apixabanu, rivaroxabanu nebo dabigatranu při současném užívání kombinace antivirotik lopinavir/ritonavir či darunavir/ritonavir. Dle interakčních databází (79–81) a DP (16) se při společném podávání se všemi DOAC u obou kombinací antivirotik jedná o klinicky významnou lékovou interakci. Důvodem je skutečnost, že zmiňovaná antivirotika jsou silnými inhibitory CYP 3A4, ritonavir a lopinavir pak i inhibitory P-glykoproteinu. Proto je vhodné se společnému užívání těchto léčiv s DOAC vyhnout. V americké studii (50) došlo při současném podávání naproxenu a apixabanu ke zvýšení vrcholových koncentrací apixabanu, pravděpodobně prostřednictvím inhibice efuxního P-glykoproteinu ve střevě. Riziko krvácení je nicméně patrně dáno také vlastním mechanismem účinku nesteroidního antiflogistika (NSAID; farmakodynamická léková interakce), a proto je dle DP (16) a výše jmenovaných interakčních databází (79–81) při společném podávání DOAC a NSAID třeba zvýšená opatrnost, zejména pokud je současně přítomno více rizikových faktorů potencujících krvácení. Další skupinou léčiv, u které byl diskutován vliv na plazmatické koncentrace DOAC, konkrétně dabigatranu, jsou PPI. Dle nalezené studie (37) došlo ke zvýšení minimálních i vrcholových koncentrací dabigatranu po dvoutýdenním vysazení PPI. Důvodem je

závislost absorpce dabigatranu na pH žaludečního prostředí, konkrétně se v kyselém prostředí zvyšuje. Po podání PPI lze tedy očekávat snížení plazmatických koncentrací dabigatranu. Vzhledem k tomu, že jsou PPI zároveň středně silnými inhibitory P-glykoproteinu, dal by se při společném podávání očekávat i opačný efekt, tedy zvýšení plazmatických koncentrací dabigatranu (37). Dle DP (16) a výše zmíněných interakčních databází (79–81) není nicméně tato interakce nyní považována za klinicky relevantní. Jako klinicky významná nebyla vyhodnocena ani interakce DOAC s atorvastatinem (slabý inhibitor P-glykoproteinu a substrát CYP 3A4) (16, 44, 79–81) či s imunosupresivy, konkrétně takrolimem a everolimem (45, 79). Klinický význam současného podávání DOAC s imunosupresivy byl zkoumán z důvodu metabolismu everolimu a takrolimu probíhajícího na CYP 3A4. Takrolimus je navíc slabý inhibitor CYP 3A4 a středně silný inhibitor P-glykoproteinu (16, 45). U obou léčiv byl zároveň popsán trombogenní potenciál (45). Přesto je tato interakce z výše jmenovaných interakčních databází zmíněná pouze v databázi Lexicomp (79), dle které je současné podávání DOAC a takrolimu bezpečné (79). V rozporu s tím je DP (16), který současné podávání DOAC a takrolimu nedoporučuje, a v případě dabigatranu dokonce označuje tuto kombinaci jako kontraindikovanou. Toto doporučení však nemá oporu v dostupné literatuře (82–84). Stejně tak nebyly žádné klinicky významné lékové interakce prokázány ani v případě everolimu (79–81).

Ve studii Perlman et al. (46) bylo u pacientů užívajících enzymové induktory po laboratorním monitorování DOAC pozorováno časté navýšení jejich dávek bez nutnosti přerušování terapie (ať už DOAC nebo enzymového induktoru). Laboratorní monitorování tak představuje jeden z nástrojů, který může usnadnit klinické rozhodování v situacích, kdy je nutné společně s DOAC podat léčiva s vysokým interakčním potenciálem. Umožňuje lépe posoudit nutnost úpravy dávky zejména při současném podání silných induktorů či inhibitorů CYP a P-glykoproteinu a při kumulaci rizikových faktorů pacienta nebo rizikových léčiv.

LITERATURA

- Kampouraki E, Avery P, Biss T, et al. Assessment of exposure to direct oral anticoagulants in elderly hospitalised patients. *Br J Haematol.* 2021;195(5):790–801.
- Bendayan M, Mardigyan V, Williamson D, et al. Muscle Mass and Direct Oral Anticoagulant Activity in Older Adults With Atrial Fibrillation. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69(4):1012–1018.
- Salvi F, Marchetti A, D'Angelo F, et al. Adverse drug events as a cause of hospitalization in older adults. *Drug Saf.* 2012;35 Suppl 1:29–45.
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(7):638–645.e4.
- Martin K, Moll S. Direct oral anticoagulant drug level testing in clinical practice: A single institution experience. *Thromb Res.* 2016;143:40–44.
- Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(7):1064–1072.
- Denny NDR, Keighley L, Siganporia Z, et al. A level-headed approach to measuring direct oral anticoagulants: A 2-year retrospective analysis of DOAC levels from a tertiary UK centre. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(2):200–207.
- Chan NC, Coppens M, Hirsh J, et al. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):353–359.
- Silva VM, Scanavacca M, Darrieux F, et al. Routine Coagulation Tests in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation Under Dabigatran and Rivaroxaban Therapy: An Affordable and Reliable Strategy? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619835053.
- Miklić M, Mavri A, Vene N, et al. Intra- and inter- individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(8):1069–1075.
- Sennesael AL, Larock AS, Douchfils J, et al. Rivaroxaban plasma levels in patients admitted for bleeding events: insights from a prospective study. *Thromb J.* 2018;16:28.
- Schellings MWM, Boonen K, Schmitz EMH, et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery. *Thromb Res.* 2016;139:128–134.
- Gulpen AJW, Ten Cate H, Henskens YMC, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One* 2019;14(6):e0217302.
- Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report for Pradaxa. [cit. 2023–10–16]. Available from: WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pradaxa-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Toorop MMA, van Rein N, Nierman MC, et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(1):92–103.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23(10):1612–1676.
- Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, et al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. *Blood Transfus.* 2018;16(5):462–470.
- Ten Cate H, Olie RH, Ten Cate-Hoek AJ, et al. Direct oral anticoagulants: When to consider laboratory testing? *Int J Lab Hematol.* 2018; 40 Suppl 1:30–33.
- Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines.* 2021;9(5).
- Lin SY, Kuo CH, Yeh SJ, et al. Real-World Rivaroxaban and Apixaban Levels in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):278–286.

Limity

Za limity této práce je třeba považovat zvolený design, metodiku výběru článků a orientaci na práce, které analyzovaly faktory v kontextu laboratorního monitorování DOAC pouze pomocí anti-Xa a dTT.

Závěr

Studie zaměřené na analýzu vlivu laboratorního monitorování DOAC a případných úprav jejich dávek na celkový přínos léčby nejsou v současné době k dispozici, proto ani rutinní monitorování plazmatických koncentrací DOAC není doporučeno. Přesto existují studie, které potvrdily souvislost mezi naměřenými plazmatickými koncentracemi a efektem léčby (28). Laboratorní monitorování DOAC může v klinické praxi významnou měrou napomoci při rozhodování v akutních situacích, jako je krvácení, nutnost podstoupení urgentního chirurgického výkonu nebo podezření na předávkování (16). Mimo tyto akutní stavy se dle námi nalezených dat ukazuje, že laboratorní monitorování DOAC může být potenciálně prospěšné také při klinickém rozhodování stran managementu významných lékových interakcí, při výběru dávky u křehkých pacientů vyššího věku s nízkým podílem svalové hmoty nebo se závažným poškozením renálních funkcí či při podezření na non-adherenci k léčbě. Význam tohoto stanovení přitom narůstá s počtem rizikových faktorů a interagujících léčiv. Ačkoliv lze od laboratorního monitorování DOAC očekávat maximalizaci účinku léčby a minimalizaci jejich rizik, je důležité, aby byla interpretace získaných výsledků vždy prováděna s vědomím, že dostupná referenční rozmezí plazmatických koncentrací vychází z observačních studií (16). Pro dosažení optimální léčby na základě plazmatických koncentrací DOAC je tedy zároveň nezbytné stanovení jednotného referenčního rozmezí plazmatických koncentrací na základě prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií.

Zapojení Mgr. Kateřiny Žykové bylo podpořeno grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 665).

21. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):437-450.
22. Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int J Lab Hematol.* 2017; 39 Suppl 1:31-36.
23. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1008-1020.
24. Penka M, Novotný J. Co lze očekávat od monitoringu DOACs. *Interv Akut Kardiol.* 2020;19(4):215-221.
25. Edwina AE, Dia N, Dreesen E, et al. Insights into the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Older Adults with Atrial Fibrillation: A Structured Narrative Review. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(3):351-373.
26. Liu Z, Xie Q, Xiang Q, et al. Anti-FXa-IIa activity test in Asian and its potential role for drug adherence evaluation in patients with direct oral anticoagulants: a nationwide multi-center synchronization study. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(5):1293-1302.
27. Alalawneh M, Awaisu A, Rachid O. Rivaroxaban Pharmacokinetics in Obese Subjects: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(12):1677-1695.
28. Gregorová J, Tašková I, et al. Antikoagulační terapie. Maxdorf. 2022. ISBN 978-80-7345-728-0.
29. Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. *Hamostaseologie.* 2020;40(2):184-200.
30. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, et al. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol.* 2019;184(6):912-924.
31. Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, et al. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(4):543-549.
32. Šinigoj P, Malmström RE, Vene N, et al. Dabigatran Concentration: Variability and Potential Bleeding Prediction In „Real-Life“ Patients With Atrial Fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(5):323-329.
33. Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in „real life“ patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2014;134(4):783-789.
34. Kaserer A, Schedler A, Jetter A, et al. Risk Factors for Higher-than-Expected Residual Rivaroxaban Plasma Concentrations in Real-Life Patients. *Thromb Haemost.* 2018;118(5):808-817.
35. Sin CF, Wong KP, Wong TF, et al. Plasma apixaban levels in Chinese patients with chronic kidney disease-Relationship with renal function and bleeding complications. *Front Pharmacol.* 2022;13:928401.
36. Hu YF, Liao JN, Chern CM, et al. Identification and management of noncompliance in atrial fibrillation patients receiving dabigatran: the role of a drug monitor. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(4):465-471.
37. Schnierer M, Samoš M, Bolek T, et al. The Effect of Proton Pump Inhibitor Withdrawal on Dabigatran Etxilate Plasma Levels in Patients With Atrial Fibrillation: A Washout Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75(4):333-335.
38. Wongcharoen W, Pacharasupa P, Norasetthada L, et al. Anti-Factor Xa Activity of Standard and Japan-Specific Doses of Rivaroxaban in Thai Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2020;84(7):1075-1082.
39. Martin AC, Thomas W, Mahir Z, et al. Direct Oral Anticoagulant Concentrations in Obese and High Body Weight Patients: A Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(2):224-233.
40. Speed V, Green B, Roberts LN, et al. Fixed dose rivaroxaban can be used in extremes of bodyweight: A population pharmacokinetic analysis. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(9):2296-2307.
41. Piran S, Traquair H, Chan N, et al. Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: A retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(4):684-688.
42. Kim JH, Shelat N, Ji CS. Apixaban and Rivaroxaban Anti-Xa Concentration Utilization in Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2023; 81(2):165-170.
43. Sennesael AL, Larock AS, Hainaut P, et al. The Impact of Strong Inducers on Direct Oral Anticoagulant Levels. *Am J Med.* 2021;134(10):1295-1299.
44. Škorňová I, Samoš M, Bolek T, et al. Does atorvastatin therapy change the anti-Xa activity in xabans-treated patients with atrial fibrillation? *Pharmacol Res Perspect.* 2021; 9(3):e00730.
45. Camporese G, Bernardi D, Bernardi E, et al. Absence of interaction between rivaroxaban, tacrolimus and everolimus in renal transplant recipients with deep vein thrombosis or atrial fibrillation. *Vascul Pharmacol.* 2020;130:106682.
46. Perlman A, Hochberg-Klein S, Choshen Cohen L, et al. Management strategies of the interaction between direct oral anticoagulant and drug-metabolizing enzyme inducers. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(4):590-595.
47. Suwa M, Morii I, Kino M. Rivaroxaban or Apixaban for Non-Valvular Atrial Fibrillation – Efficacy and Safety of Off-Label Under-Dosing According to Plasma Concentration. *Circ J.* 2019;83(5):991-999.
48. Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):637-645.
49. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):628-636.
50. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):877-885.
51. Wasan SM, Feland N, Grant R, et al. Validation of apixaban anti-factor Xa assay and impact of body weight. *Thromb Res.* 2019;182:51-55.
52. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1320-1323.
53. Magnocavallo M, Bellasi A, Mariani MV, et al. Thromboembolic and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Anticoagulation Therapy. *J Clin Med.* 2020;10(1).
54. Thompson LE, Davis BH, Narayan R, et al. Personalizing Direct Oral Anticoagulant Therapy for a Diverse Population: Role of Race, Kidney Function, Drug Interactions, and Pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(3):585-599.
55. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, et al. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(2):134-145.
56. Pradaxa – Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2023–06–05]. Available from: WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf
57. Rota E, Testa L, Di Brigida G, et al. The management of patients with acute ischemic stroke while on direct oral anticoagulants (DOACs): data from an Italian cohort and a proposed algorithm. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):732-738.
58. Limdi NA, Beasley TM, Sun J, et al. Thromboembolic and Hemorrhagic Outcomes in the Direct Oral Anticoagulant Trials Across the Spectrum of Kidney Function. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1593-1605.
59. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, et al. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(7):896-907.
60. Eliquis – Souhrn údajů o přípravku. [cit. 2023–06–30]. Available from: WWW: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_cs.pdf
61. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: The RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):321-328.
62. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1864-1872.
63. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27(1):1-15.
64. Committee for Medicinal Products for Human Use. Reflection paper on physical frailty: instruments for baseline characterisation of older populations in clinical trials [Internet].
65. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423.
66. Park CS, Choi EK, Kim HM, et al. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm.* 2017;14(4):501-507.
67. Topinková E, Berková M, Mádllová P, et al. „Krátká baterie pro testování fyzické zdatnosti seniorů“ a její využití pro diagnózu geriatrické křehkosti v klinické praxi. *Geriatr a Gerontologie* 2013;2(1):43-49.
68. Verrest L, Wilthagen EA, Beijnen JH, et al. Influence of Malnutrition on the Pharmacokinetics of Drugs Used in the Treatment of Poverty-Related Diseases: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(9):1149-1169.
69. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014;114(9):1453-1468.
70. Zhao Y, Guo M, Li D, et al. Pharmacokinetics and Dosing Regimens of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: An Updated Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231153638.
71. Russo V, Cattaneo D, Giannetti L, et al. Pharmacokinetics of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Extreme Obesity. *Clin Ther.* 2021; 43(9):e255-e263.
72. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1874-1882.
73. Malá-Ládová K, Voříšková E, Košťálová B, et al. Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody. *Vnitř Lék.* 2022;68(E-2):22-28.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**