

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))