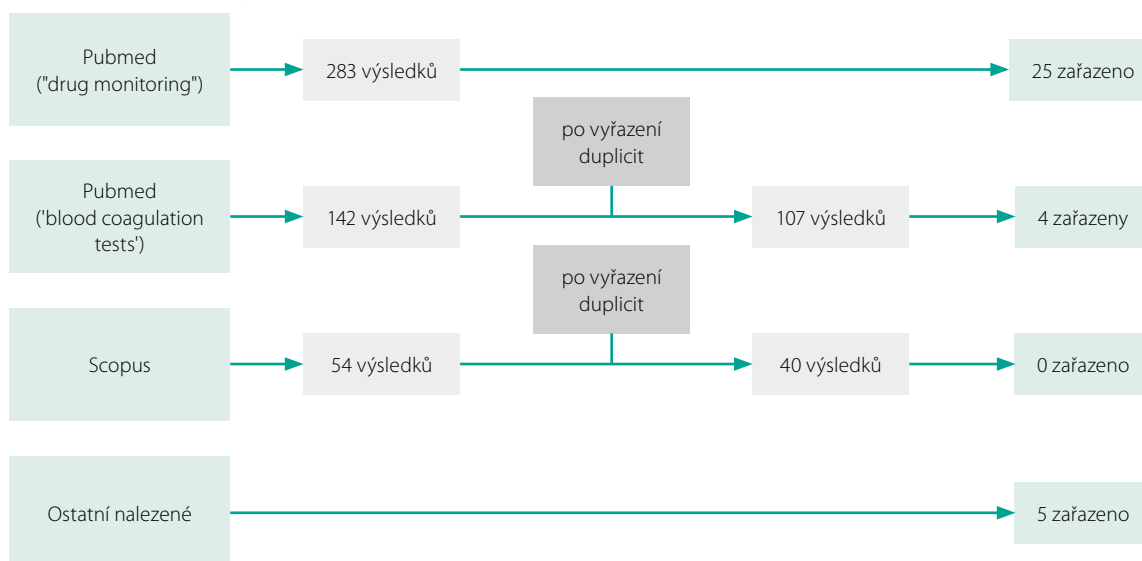


**Schéma 1.** Znárodnění vyhledávání relevantních studií

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 nespécifikuje. 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