

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, komorbidity (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 případech přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako je zhoršení nebo kolísání ledvinných 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–násobným 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 komorbidity, 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-