

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 poločasů účinku DOAC narůstá riziko tromboembolismu už při občasném 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 efluxního 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