

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 probíhající 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 zmíněna 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.

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).

- Sennesael AL, Larock AS, Douxfils 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.