

autoři článku, rok, země sběru dat	design studie	počet pacientů	analyzované léčivo	rizikový faktor	výsledky	závěr pro praxi
Frost C et al. 2014, USA (50)	PROSP/ RANDOM/ SEKV	21	APX (10 mg OD)	interakce (naproxen)	<ul style="list-style-type: none"> • Až o 60 % ↑ expozice APX po podání naproxenu (↑ absorpce APX inhibicí P-gp naproxenem) • FK naproxenu neovlivněna • APX při současném podávání naproxenu bezpečný a dobře tolerovaný – bez závažných NÚ 	<ul style="list-style-type: none"> • Při současném podávání apixabanu a NSAID je třeba opatrnosti.

Vysvětlivky zkratk: ♀ – ženy; ♂ – muži; Ø – průměrný; ↑ – vyšší; ↓ – nižší; anti-Xa – anti-Xa aktivita; aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas; APX – apixaban; AUC – plocha pod křivkou; BID – dvakrát denně; BMI – body mass index; CG – odhad clearance kreatininu podle Cockrofta a Gaulta; CKD – chronické onemocnění ledvin; CrCl – clearance kreatininu; CYP – cytochrom P450; DBG – dabigatran; DOAC – přímá perorální antikoagulancia; dTT – dilutovaný trombinový čas; ECT – ekarinový čas; EDX – edoxaban; eGFR – odhad glomerulární filtrace; ESRD – terminální selhání funkce ledvin; FD – farmakodynamika; FIS – fibrilace síní; FK – farmakokinetika; GIT – gastrointestinální trakt; hospital. – hospitalizování; CHA2DS2-VASc – škála užívání k hodnocení rizika vzniku tromboembolických komplikací; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; KOH – kohortová; konc. – koncentrace; lab – laboratorní; LI – lékové interakce; LC-MS/MS – kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií; LČ – léčivo; MDRD – modifikovaný příjem proteinů při onemocnění ledvin (typ rovnice pro odhad GFR); NA – neuvedeno; NSAID – nesteroidní antiflogistika; NÚ – nežádoucí účinek; OBS – observační; OD – jednou denně; OL – open-label; pac. – pacient; PaK – případů a kontrol; PILOT – pilotní; P-gp – P-glykoprotein; plazmat. – plazmatická; PPI – inhibitory protonové pumpy; PT – protrombinový čas; PROSP – prospektivní; RANDOM – randomizovaná; renální f. – renální funkce; RETRO – retrospektivní; RF – rizikový faktor; RI – renální insuficience; RVX – rivaroxaban; SEKV – sekvenční; SG – signifikantní; SNP – jednonukleotidový polymorfismus; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; TE – tromboembolismus; TT – trombinový čas; UPLC-MS/MS – ultra vysoce účinná kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií, VB – Velká Británie.

Kompletní tabulku najdete v příloze u článku na webu www.casopisvnitrnilekarstvi.cz (v archivu článků tohoto čísla).

(49) u pacientů s CrCl < 15 ml/min užívajících 5 mg apixabanu dvakrát denně ke změně vrcholových koncentrací, ačkoliv plocha pod křivkou (AUC) byla zvýšena. Dle autorů této studie není nutné bezpodmínečně redukovat dávku apixabanu pouze na základě renálních funkcí (49). Ke stejnému závěru došli také Chang et al. (48). U pacientů s pokročilou renální insuficiencí se tak apixaban jeví jako vhodná volba antikoagulace, jelikož se zdá být bezpečný i u pacientů s CrCl < 15 ml/min. Na druhou stranu byla v čínské studii (35) pozorována negativní korelace mezi plazmatickými koncentracemi apixabanu a CrCl. Minimální koncentrace byly zvýšené i u pacientů užívajících redukovanou dávku apixabanu, což bylo spojeno s vyšším rizikem krvácení. Nicméně, vzhledem k tomu, že byla tato studie prováděna na mongoloidní populaci, nelze výsledky plošně aplikovat např. na kavkazskou rasu. Dle systematické rešerše z roku 2023 (54) hrozí nejvyšší riziko krvácení u pacientů s renální insuficiencí u dabigatranu, jelikož je ze všech DOAC vylučován ledvinami v největší míře.

Se změnou ledvinných funkcí se ve studiích pojila i variabilita koncentrací DOAC. Kampouraki et al. (1) pozorovali u pacientů s renální insuficiencí značnou variabilitu koncentrací apixabanu, rivaroxabanu a dabigatranu. Tato variabilita byla zároveň ovlivněna nevhodně zvolenou dávkou a ženským pohlavím. Naproti tomu dle studie Silva et al. (9) neměla CrCl na variabilitu koncentrací dabigatranu vliv. Míra odlišného dávkování DOAC oproti doporučeným postupům byla v zařazených studiích popisována u 16 až 72 % pacientů (1,2,10,57). Předčasná redukce dávky, která není v souladu s doporučenými postupy, mohla být způsobena obavou z manifestace nežádoucích účinků DOAC. S klesající funkcí ledvin se nicméně zvyšuje také riziko tromboembolismu. Nesnižuje se tedy pouze bezpečnost DOAC, ale hrozí i selhání jejich účinku (54, 58). Z toho důvodu je neopodstatněné snižování dávek DOAC pro pacienty rizikové. Nejvíce tromboembolických komplikací bylo zaznamenáno u pacientů s renální insuficiencí a FIS užívajících rivaroxaban a u pacientů s ŽT užívajících apixaban (54).

Vzhledem k plazmatickým koncentracím DOAC, které se v na-lezených studiích u pacientů s renální insuficiencí pohybovaly nad referenčním rozmezím, a tendenci předčasně redukovat dávky DOAC z obavy z nežádoucích účinků vyplývá, že by laboratorní monitorování mohlo být u pacientů s renální insuficiencí pro optimalizaci dávkování DOAC užitečné. Zvláště pak u těch pacientů, u nichž se vyskytuje více rizikových faktorů, které mohou koncentrace DOAC ovlivnit, jako je např. nízká hmotnost či pokročilý věk.

Věk

Z analýzy zařazených studií vyplynulo, že rostoucí věk pacientů (10, 12, 31–33) prokazatelně pozitivně koreloval s vyššími plazmatickými koncentracemi dabigatranu, apixabanu a rivaroxabanu, a tedy vyšším rizikem krvácení. V anglické studii (1) byly u pacientů starších 75 let statisticky významně častěji pozorovány vrcholové koncentrace DOAC mimo definovanou mez. V hodnocených studiích byl dále popisován vliv věku nad 65 let (2, 7), ten však již nebyl statisticky významný. Jelikož spotřeba DOAC u této populace vzrůstá, je nutná pečlivá individualizace jejich dávkování.

U starších osob byla také častěji popisována interindividuální variabilita (7, 59), zejména u dabigatranu, který by u této populace neměl být lékem volby (25). Příčinou vysoké interindividuální variability může být doporučení SmPC (56) redukovat dávku u pacientů starších 80 let (ve specifických případech 75 let) bez podmínky přítomnosti dalších rizikových faktorů. Dle zmiňované anglické studie (1) se u pacientů starších 75 let jeví jako nejbezpečnější apixaban, jelikož u něj byly oproti rivaroxabanu a dabigatranu pozorovány plazmatické koncentrace častěji v doporučeném rozmezí. Dle SmPC apixabanu (60) a DP (16) k redukcí jeho dávky u starších pacientů vyšší věk na rozdíl od dabigatranu nestačí (musí být přítomny alespoň dva rizikové faktory, z nichž jeden je věk ≥ 80 let). Tato skutečnost podporuje tvrzení, že samotný věk není spolehlivým kritériem pro úpravu dávky DOAC (25).