

aj signifikantne vyššie riziko krvácajúcich komplikácií (Rossel et al., 2019; Moik et al., 2020). Javí sa teda racionálne neponechať pacienta s fibriláciou predsiení a ischemickou CMP po zvládnutí hyperakútneho štádia iCMP bez antitrombotickej liečby. Voľba konkrétneho preparátu by mala byť prísne individualizovaná.

Výber konkrétneho liečiva

U pacientov s valvulárnou fibriláciou predsiení je liekom voľby warfarín, ako je už spomenuté v úvode. Pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení sú liekom voľby priame perorálne antikoagulanty, ktorých máme k dispozícii niekoľko. DOAK nemajú zďaleka také široké spektrum interakcií s potravou a inými liečivami, ako má warfarín, avšak pre výber najvhodnejšieho preparátu je vhodné minimálne poznať ich farmakokinetiku.

V tabuľke 2 sú uvedené vybrané farmakokinetické parametre DOAK. Za zdôraznenie stojí spôsob eliminácie, vplyv jedla na absorpciu a forma, v akej sa lieky vyrábajú. Dabigatran sa až z 80 % vylučuje renálne, zatiaľ čo vylučovanie rivaroxabanu a apixabanu je prevažne hepatálne. Rivaroxaban je potrebné užívať s jedlom, pretože sa tým významne zvyšuje jeho biologická dostupnosť (až o 39%), ostatné DOAK potrava výrazne neovplyvňuje. Apixaban, rivaroxaban aj edoxaban sa vyrábajú vo forme tabliet, a teda ich rozdrvenie nemá vplyv na biologickú dostupnosť. Dabigatran je však vyrábaný vo forme kapsúl, ktoré sa nesmú pred užitím otvoriť, pretože dochádza k významnému zníženiu jeho biologickej dostupnosti. Dabigatran teda nie je vhodný na podávanie cez nazogastrickú sondu či perkutánnu gastrostómiu (Steffel et al., 2021).

Z hľadiska liekových interakcií sú významné liečivá ovplyvňujúce P-glykoproteínový (P-gp) transportér a cytochróm P-450. Inhibítory P-gp transportéra zvyšujú plazmatickú koncentráciu DOAK. U pacientov s fibriláciou predsiení sú to liečivá ako verapamil, dronedarón, amiodarón a ranolazín. Cytochróm P-450 sa podieľa predovšetkým na hepatálnej eliminácii. Pozor treba dávať pri súčasnom užívaní antibiotík (klaritromycín, erytromycín, rifampicín), inhibítorov HIV (human immunodeficiency virus) proteáz, antitykotík (intra-konazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol), niektorých tyrozínkinázových inhibítorov,

imunomodulancií (cyklosporín, takrolimus) a protizáchvatových liekov (karbamazepín, fenytoín, kyselina valproová). Z bylín je vhodný ľubovník bodkovaný (Steffel et al., 2021).

Zvýšenú pozornosť je nevyhnutné venovať pacientom s renálnym a hepatálnym poškodením. Pri ťažkom obličkovom poškodení (klírens kreatinínu 15–29 ml/min) bolo schválené užívanie apixabanu, rivaroxabanu a edoxabanu v redukovanej dávke. Efektivita a bezpečnosť užívania DOAK u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min nie je jednoznačná. Podľa výsledkov dostupných štúdií bola koncentrácia v krvi pri redukovanej dávke adekvátna, avšak boli pozorované početnejšie krvácajúce aj tromboembolické komplikácie. U pacientov s ochorením pečene je potrebný individuálny prístup, so zhodnotením aktuálneho klinického stavu (hepatálne a koagulačné parametre, koncentrácia albumínu, prítomnosť encefalopatie, ascitu a rizík krvácania), najmenej vhodný pre túto skupinu pacientov je rivaroxaban (Steffel et al., 2021).

Ďalším dôležitým faktorom je extrémna hmotnosť pacienta. Štandardizované dávky DOAK môžu viesť k nedostatočným plazmatickým koncentráciám u obéznych pacientov a naopak k príliš vysokým u kachektických pacientov. Analýza štúdií viedla k odporúčaniam, že liečba DOAK je bezpečná u pacientov do 120 kg a BMI (body mass index) ≤ 40 kg/m², zatiaľ čo u pacientov s hmotnosťou nad 120 kg sa štandardizované dávky neodporúčajú. Porovnanie bezpečnosti a účinnosti DOAK

s warfarínom preukázalo podobné výsledky, najčastejšie bol hodnotený apixaban s rivaroxabanom. Pri dabigatrane bol zaznamenaný vyšší výskyt trombózy a nižší výskyt krvácajúcich komplikácií. O edoxabane nie je pre túto skupinu pacientov k dispozícii dostatok informácií. Vo všeobecnosti sa u obéznych pacientov (hmotnosť > 120 kg, BMI > 40 kg/m²) neodporúča podávanie dabigatranu a edoxabanu a preferuje sa liečba apixabanom a rivaroxabanom. Na druhej strane máme pacientov s hmotnosťou pod 60 kg, u ktorých je esenciálne zhodnotiť renálne funkcie. Pri apixabane a edoxabane je odporúčaná redukcia dávky vzhľadom na známe zvýšenie plazmatickej koncentrácie. Koncentrácia dabigatranu sa v tejto skupine pacientov rovnako výrazne zvyšuje, takže pre jeho dominantne renálne vylučovanie sa podávanie neodporúča. O rivaroxabane je známe, že jeho plazmatická koncentrácia sa tiež zvyšuje, ale jednoznačné odporúčania neexistujú (Chen, Stecker et Warden, 2020). Graf 1 uvádza optimálny výber preparátu v závislosti od hmotnosti.

Fluktuujúcu koncentráciu DOAK je možné vysvetliť aj z hľadiska farmakogenetiky, najlepšie zdokumentované sú varianty génov *CES1* a *ABCB1*. *CES1* je gén kódujúci enzým hepatálna karboxyesteráza, ktorý katalyzuje konverziu dabigatranu na jeho aktívnu formu. Jeden z jeho jednonukleotidových polymorfizmov je asociovaný s mierne nižšou, tzv. trough (minimálnou účinnou) koncentráciou dabigatranu a spojený s nižším rizikom krvácania, pričom vyššie riziko tromboembolických komplikácií sa

Graf 1. Výber priameho perorálneho antikoagulantu v závislosti od hmotnosti (upravené podľa Chen, Stecker et Warden, 2020)

