



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Mateusz Kusiak

**Terapia monitorowana podczas leczenia doustnymi lekami
przeciwnkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (DOAC) u
pacjentów o masie ciała powyżej 100 kilogramów oraz poniżej 50
kilogramów.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych.

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek

Bydgoszcz 2022

Składam serdeczne podziękowania Panu Profesorowi Grzegorzowi Grześkowi za obdarzenie zaufaniem, umożliwienie rozwoju naukowego oraz pomoc i czuwanie nad realizacją rozprawy doktorskiej.

SPIS TREŚCI

I. SPIS TREŚCI	3
II. WSTĘP	6
1. Leczenie przeciwkrzepliwe.....	6
1.1. Kaskada krzepnięcia.....	7
1.2. Heparyny.....	8
1.3. Antagoniści witaminy K.....	10
1.4. Inhibitory czynnika Xa.....	11
1.5. Bezpośrednie inhibitory trombiny.....	12
2. Biodostępność i metabolizm DOAC.....	13
3. Przeciwwskazania silne do leczenia przeciwkrzepliwego.....	14
3.1. Inne stany kliniczne związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia.....	15
4. Rola bezpośrednich doustnych antykoagulantów(DOAC) we współczesnej praktyce klinicznej.....	15
5. Wskazania do stosowania DOAC.....	16
6. Przeciwwskazania do stosowania DOAC.....	16
7. Farmakodynamika i farmakokinetyka u osób otyłych w porównaniu z pacjentami z prawidłową masą ciała.....	16
7.1 Absorpcja.....	17
7.2 Dystrybucja.....	18
7.3 Metabolizm.....	18
7.4. Wydalanie.....	18
7.5. Podsumowanie.....	19
8. Terapia monitorowana.....	19

8.1. Terapia monitorowana podczas leczenia DOAC.....	19
9. Wcześniejsze wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność DOAC.....	20
III. CEL PRACY.....	21
IV. MATERIAŁ I METODYKA.....	22
1. Charakterystyka grupy badanej.....	22
2. Metodyka.....	22
3. Dabigatran.....	22
4. Rywaroksaban i apiksaban.....	22
5. Inne badania laboratoryjne.....	24
6. Normy DOAC przyjęte w niniejszym badaniu.....	24
7. Analiza statystyczna.....	24
V. WYNIKI.....	25
1. Charakterystyka grupy badanej.....	25
2. Stężenia DOAC.....	30
3. Korelacja między masą ciała a stężeniami.....	32
3.1. Wszystkie leki łącznie.....	32
3.2. Apiksaban.....	34
3.3. Dabigatran.....	35
3.4. Rywaroksaban.....	37
4. Korelacja stężeń z wiekiem pacjentów.....	38
4.1 Wszystkie leki łącznie.....	38
4.2 Apiksaban.....	40

4.3 Dabigatran.....	41
4.4 Rywaroksaban.....	43
5. Korelacja stężenia ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR).....	44
5.1. Wszystkie leki łącznie.....	44
5.2. Apiksaban.....	46
5.3 Dabigatran.....	47
5.4 Rywaroksaban.....	49
6. Najsilniejsza korelacja jeśli chodzi o parametr charakterystyki pacjenta.....	50
VI. DYSKUSJA.....	51
VII. WNIOSKI.....	54
VIII. STRESZCZENIA.....	55
1. Streszczenie w języku polskim.....	55
2. Streszczenie w języku angielskim.....	56
IX. PIŚMIENNICTWO.....	59
X. ZAŁĄCZNIKI	
SPIS TABEL.....	62
SPIS RYCIN.....	63
ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	65

WYKAZ SKRÓTÓW

ACT-(activated clotting time)- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

APTT- czas kaolinowo-kefalinowy

ATP- adenozyntrifosforan

BCRP- białko oporności na raka piersi

C_{max}- maksymalne stężenie w osoczu

CrCl- klirens kreatyniny

CYP- enzymy cytochromu P450

CYP3A4- członek rodziny cytochromów P450, rodzina 3, podrodzina A, członek 4

CYP2E1-członek rodziny cytochromów P450, rodzina 2, podrodzina E, członek 1

Cz.- czynnik

DOAC-(direct oral anticoagulants)- bezpośrednie doustne antykoagulanty

eGFR- szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego

EHRA- Europejskie Stowarzyszenie Rytmu Serca

GFR- wskaźnik przesączania kłębuszkowego

HDCz- heparyna drobnocząsteczkowa

HIT-(heparin induced thrombocytopenia)- trombocytopenia spowodowana przez heparynę

HNF- heparyna niefrakcjonowana

INR-(international normalized ratio)- znormalizowany czas protrombinowy

iv.-(intravenous)- dożylny

MATE1- (multidrug and toxin extrusion protein 1)- białko wydalające leki i toksyny typu 1

MATE2K- (multidrug and toxin extrusion protein 2K)- białko wydalające leki i toksyny typu 2K

NOAC-(novel oral anticoagulants)- nowe doustne leki przeciwzakrzepowe

P-gp- glikoproteina P

p.o.(per os)- doustny

PT- czas protrombinowy

s.c.-(sub cutis)- podskórny

sMDRD- skrócony wzór MDRD(Modification Of Diet In Renal Disease)

t $\frac{1}{2}$ - czas połowicznego rozpadu

TSOAC-(target specific oral anticoagulants)- celowo swoiste doustne antykoagulanty

TT- czas trombinowy

UGT1- glukoronozylotransferaza difosforanu urydyny typu 1

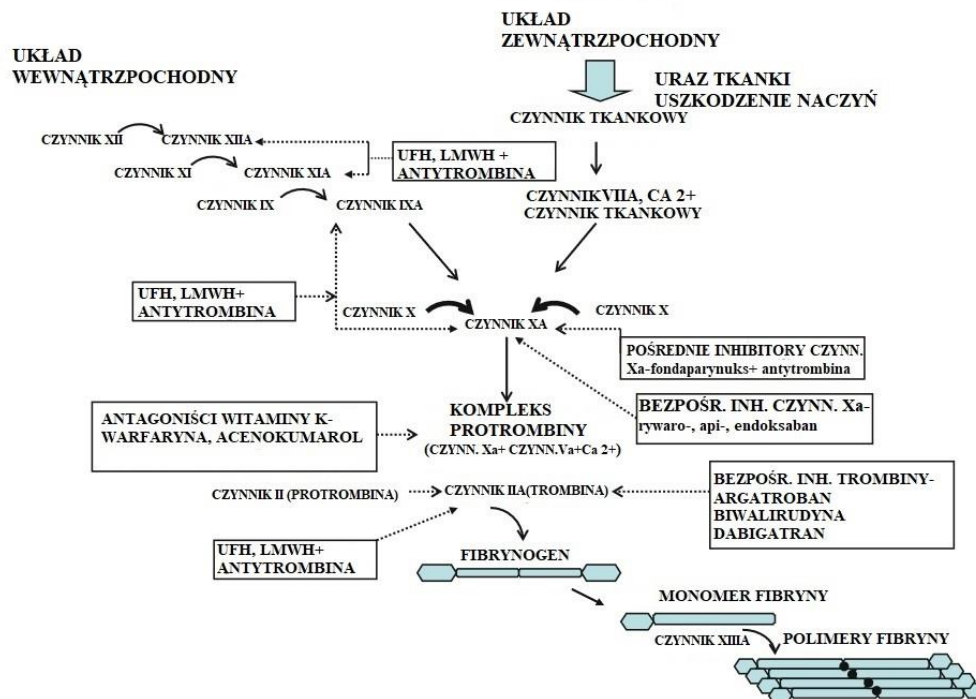
UGT2- glukoronozylotransferaza difosforanu urydyny typu 2

VKA-(vitamin K antagonists)- antagoniści witaminy K

II. WSTĘP

1. Leczenie przeciwkrzepliwe

Od wielu lat antykoagulanty stanowią podstawową grupę leków stosowanych w leczeniu szpitalnym oraz ambulatoryjnym. Jest to różnorodna grupa substancji spowalniających, utrudniających lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi poprzez: hamowanie powstawania trombiny lub zmniejszenie jej aktywności (pośrednio lub bezpośrednio lub przez hamowanie potranslacyjnej modyfikacji czynników krzepnięcia II, VII, IX, X oraz białek C i S). Ogólne wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego stanowią: migotanie i trzepotanie przedsionków, ostre zespoły wieńcowe, żylna choroba zakrzepowozatorowa, stan po wszczępieniu protezy zastawkowej, zwężenie zastawki mitralnej, nadciśnienie płucne, skrzeplina wewnątrzsercowa, przezskórne interwencje wieńcowe oraz krążenie pozaustrojowe. [1]



Rycina 1. Kaskada krzepnięcia i miejsca działania leków przeciwkrzepliwych.

1.1. Kaskada krzepnięcia

Kaskada krzepnięcia jest wyzwalana przez uwolnienie czynnika tkankowego spowodowanego urazem tkanki lub uszkodzeniem naczyń. Czynn timer tkankowy tworzy kompleks z czynn timer VIIa w obecności wapnia i rozszczepia czynn timer krzepnięcia X i IX do ich aktywnych form (czynn timer Xa i IXa). Kompleks protrombiny jest następnie składany na membranie fosfolipidowej i rozszczepia protrombinę (czynnik II) na czynnik IIa (trombinę). Trombina jest jednym z najsilniejszych aktywatorów krzepnięcia pierwotnych (z udziałem płytek) i wtórnych (z udziałem czynników krzepnięcia). Trombina może również nasilać tworzenie się skrzepów przez polimeryzację fibryny, aktywację receptora płytkowego, aktywację śródbłnka i aktywację czynników V, VIII, XI, i XIII. Leki przeciwzakrzepowe mogą hamować trombogenezę zmieniając różne ścieżki w kaskadzie krzepnięcia lub być bezpośrednio ukierunkowane na trombinę. [2]

1.2. Heparyny

Heparyna niefrakcjonowana (HNF) jest heterogenną mieszaniną glikozaminoglikanów zbudowanych średnio z 40-50 jednostek cukrowych o masie cząsteczkowej 3-30 kD. Dostępność biologiczna po wstrzyknięciu *s.c.* wynosi tylko 30%. HNF wiąże się z inhibitorami krzepnięcia, przede wszystkim z antytrombiną i zwiększa jej aktywność wobec trombiny około 1000 razy. Za wiązanie z antytrombiną odpowiada pentasacharyd obecny tylko w 30% cząsteczek stanowiących HNF. Przeciwwkrzepliwe działanie HNF utrzymuje się przez 2—4 h. [3]

1.3. Antagoniści witaminy K

Warfaryna, acenokumarol, fenpropakumon, tekarfaryna (w trakcie badań klinicznych) — to pochodne dikumaryny hamujące aktywność reduktazy epoksydu witaminy K w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia ilości zredukowanej postaci witaminy K oraz białek układu krzepnięcia, zależnych od witaminy K: protrombiny, czynn timer VII, IX, X, białek C, S i Z. Efekt przeciwwkrzepliwy monitoruje się, oznaczając czas protrombinowy oraz międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*).[1]

1.4. Inhibitory czynnika Xa

Leki te bezpośrednio lub pośrednio hamują cz. Xa, co prowadzi do zmniejszenia tempa generacji trombiny. Inhibitory cz. Xa nie hamują aktywności już powstałej trombiny.

Fondaparynuks to syntetyczny pentasacharyd występujący w cząsteczce HNF i HDCz, ale zmodyfikowany poprzez przyłączenie reszt kwasu siarkowego. Wchodzi w interakcję z antytrombiną. Konformacyjna zmiana w cząsteczce antytrombiny po przyłączeniu fondaparynuksu zwiększa 300 razy aktywność tego inhibitora. Przeciętnie fondaparynuks hamuje cz. Xa 7 razy silniej niż HDCz. Fondaparynuks cechuje się ~100% dostępnością biologiczną po wstrzyknięciu s.c. i jest usuwany z krążenia przez nerki. Jego okres biologicznego półtrwania wynosi u chorych z prawidłową czynnością nerek 17-21 h. Fondaparynuks nie wiąże się z płytkami krwi ani z białkami osocza innymi niż antytrombina.

Danaparoid to heparynoid hamujący cz. Xa za pośrednictwem antytrombiny. Dostępność biologiczna wynosi prawie 100% po podaniu *i.v.* lub s.c.

Rywaroksaban, apiksaban i edoksaban wiążą się wybiórczo, bezpośrednio (bez udziału antytrombiny) i odwracalnie z aktywnym miejscem cz. Xa w kompleksie protrombinazy i związanego z fibryną. Zahamowanie aktywności cz. Xa do 20-60% wartości prawidłowych zmniejsza powstawanie trombiny.

Rywaroksaban jest 100 tysięcy razy bardziej selektywny wobec cz. Xa niż wobec trombiny. Dostępność biologiczna rywaroksabanu wynosi >80% po podaniu p.o. i nie zmienia się po przyjęciu leku z posiłkiem, co jest zalecane. Stężenie w osoczu osiąga szczyt po ~3 h, a $t_{1/2}$ wynosi 8-11 h (może być wydłużony u osób w podeszłym wieku). Efekt przeciwwkrzepliwy rywaroksabanu mija po upływie 9-12 h. Lek jest metabolizowany w wątrobie, częściowo za pośrednictwem CYP 3A4. Około 65% dawki leku ulega wydaleniu przez nerki, a pozostała część z kałem.

Apiksaban dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, osiąga maksymalne stężenie po 1-3 h od zażycia, wiążąc się z białkami w 90%. Apiksaban ma $t_{1/2}$ wynoszący 8-15 h (u osób w młodym wieku), jest metabolizowany w wątrobie oraz wydalany w 25% z moczem, a w 55% z kałem.

Edoksaban jest wchłaniany głównie w bliższym odcinku jelita cienkiego, po podaniu p.o. jego dostępność biologiczna wynosi ~62%. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1-2 h od przyjęcia. $T_{1/2}$ edoksabanu wynosi 10-14 h, nie zależy od wieku, płci i rasy. Edoksaban jest wydalany w ~50% w niezmienionej postaci z moczem; metabolizm i wydalanie z żółcią odpowiada za pozostałe 50% klirensu tego leku z osocza.[3]

Betrixaban jest bezpośrednim doustnym antykoagulantem, który bezpośrednio hamuje czynnik Xa o innym profilu farmakokinetycznym niż pozostałe DOAC. Betrixaban w sposób konkurencyjny i odwracalny hamuje wolny i związany z protrombiną czynnik Xa w sposób zależny od stężenia. Charakteryzuje się efektywnym okresem półtrwania 19 do 27 godzin. Lek ten ma najniższy klirens nerkowy i nie jest metabolizowany przez enzymy CYP. Biodostępność wynosi 34% i jest obniżona jeśli jest przyjmowany z tłustym jedzeniem. Betrixaban jest mniej związany z białkami (60%) niż inne inhibitory czynnika Xa. Wśród DOAC, betrixaban ma najdłuższy okres półtrwania. [4]

1.5. Bezpośrednie inhibitory trombiny

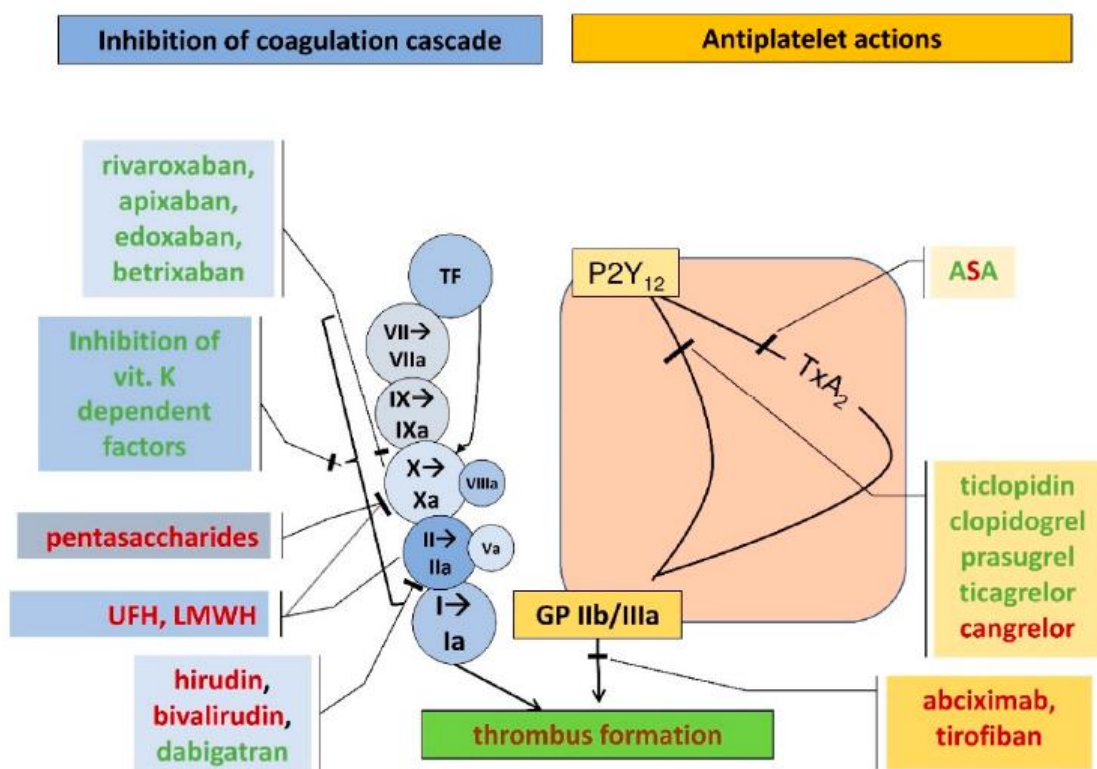
Bezpośrednie inhibitory trombiny — argatroban, bivalirudyna, dabigatran, lepirudyna. Blokują one miejsce katalityczne lub miejsce rozpoznawania substratu w cząsteczce trombiny.

Argatroban (*i.v.*), syntetyczna pochodna hirudyny, wiąże się odwracalnie z centrum aktywnym trombiny i jest 1000 razy bardziej aktywny niż UFH w neutralizowaniu trombiny związanej z fibryną w zakrzepie.

Bivalirudyna (*i.v.*) łączy się odwracalnie z centrum aktywnym trombiny oraz z miejscem rozpoznawania substratu. Lek ten wydłuża czas protrombinowy.

Lepirudyna (*i.v.*), rekombinowana hirudyna, wydłuża czas protrombinowy. Efekt działania inhibitorów trombiny monitoruje się, oznaczając czas krzepnięcia po aktywacji (ACT, *activated clotting time*) lub APTT.[1]

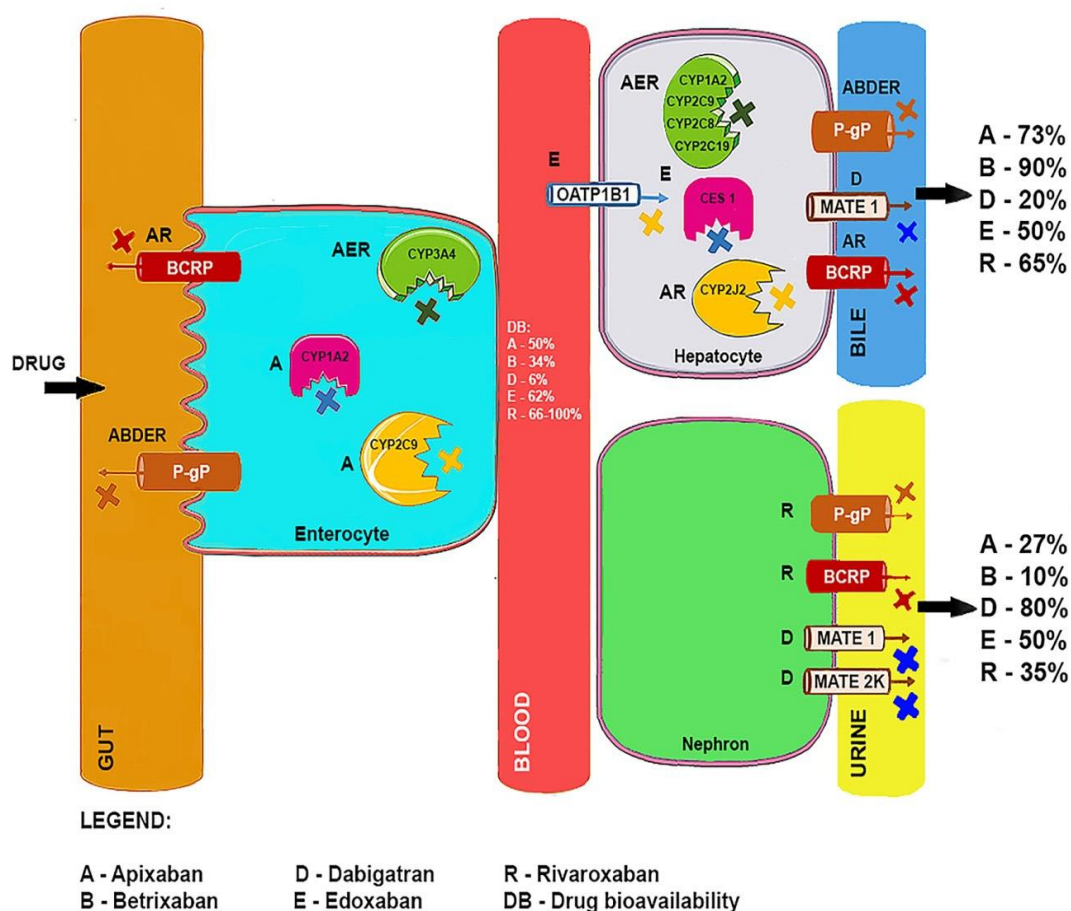
Etexylan dabigatranu to bezpośredni inhibitor trombiny, po wchłonięciu z przewodu pokarmowego przekształcany w aktywny metabolit — dabigatran.[5] Jest on pierwszym, nowoczesnym, doustnym lekiem przeciwkrzepliwym od czasu wprowadzenia na rynki farmaceutyczne VKA, nie licząc jego poprzednika — ximelagatranu, który producent wycofał z rynku z uwagi na duże ryzyko hepatotoksyczności. [1] Osiąga maksymalne stężenie w osoczu około 2 h po spożyciu, a jego bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 6,0%. [6] Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność dabigatranu, ale opóźnia jego maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) o 2 godziny. [7] Dabigatran nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450. [6] Jest eliminowany głównie przez nerki i jest jedynym DOAC, który można usunąć za pomocą hemodializy. [7] Eliminacja dabigatranu w 80% odbywa się przez nerki, prawdopodobnie przez białko 1 (MATE1) oraz białko 2K (MATE2K). Może to odgrywać ważną rolę w klirensie leku i interakcjach lek-lek lub lek-pożywienie. Dabigatran jest ponadto stosunkowo słabym substratem P-gp w nerkach. [8]



Rycina 2. Kaskada krzepnięcia oraz punkty działania antykoagulantów oraz leków przeciw płytkowych. [9]

2. Biodostępność i metabolizm DOAC

Biodostępność DOAC zależy od wydalania leków przez nerki, sekrecji z przewodu pokarmowego i przez nerki przez transportery ABC oraz metabolizmu leków przez enzymy CYP. [10] Glikoproteina P (P-gp) i białko oporności na raka piersi (BCRP) należą do rodziny transporterów ABC, które chronią komórki przed toksycznym działaniem substancji, usuwając je przez gradient stężenia przez błonę komórkową, zużywając energię z hydrolizy ATP. P-gp i BCRP są obecne na błonie wierzchołkowej komórek w ludzkich narządach (wątroba, nerki, nadnercza) i połączeniach tkankowych (bariera krew-mózg, jelito, łożysko, krew-jądra i krew-jajnik). [11] Chronią organizm człowieka przed szkodliwym działaniem ksenobiotyków, ale tym samym biorą udział w interakcjach lek-lek i lek-żywność. [12] Ponadto żywność i leki wpływają na aktywność enzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie leków, przyczyniając się również do ważnych interakcji. [13] W rzeczywistości DOAC, z wyjątkiem dabigatranu, są metabolizowane głównie przez izoformę CYP3A4, która jest obecna zarówno w jelitach, jak i wątrobie. Jednoczesne stosowanie DOAC z innymi lekami, niektórymi pokarmami lub ziołami może wpływać na aktywność transporterów leków i enzymów metabolizujących, co może powodować interakcje farmakokinetyczne prowadzące do niskiej skuteczności lub nieoczekiwanych toksyczności.[14]



Rycina 3. Absorpcja i metabolizm DOAC. [15]

3. Przeciwwskazania silne do leczenia przeciwkrzepliwego

- 1) aktywne klinicznie istotne krwawienie
- 2) świeży udar krwotoczny samoistny lub pourazowy oraz świeże krwawienie podpajęczynówkowe
- 3) niewyrównana skaza krwotoczna wrodzona lub nabyta
- 4) nadwrażliwość na lek lub którykolwiek ze składników preparatu
- 5) małopłytkowość immunologiczna wywołana przez heparynę (HIT) w wywiadach (dotyczy HNF i HDCz (wyjątkiem może być konieczność operacji naczyniowej lub kardiochirurgicznej ze śródoperacyjnym użyciem heparyny)[16]
- 6) ciąża i karmienie piersią - bezpośrednio inhibitory trombiny (dabigatran) i inhibitory

czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) są przeciwwskazane zarówno w okresie ciąży, jak i w okresie karmienia piersią.[17]

3.1. Inne stany kliniczne związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia

- 1) niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego związana z dużym ryzykiem krwawienia
- 2) objawowe nadciśnienie wrotne
- 3) zaawansowana niewydolność nerek
- 4) ostre i przewlekłe zapalenie osierdzia
- 5) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze – ciśnienie skurczowe >180 mm Hg lub rozkurczowe >110 mm Hg
- 6) jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek
- 7) stan bezpośrednio po operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub oka
- 9) guz mózgu
- 10) nakłucie lędźwiowe diagnostyczne lub lecznicze
- 12) rozwarstwienie aorty
- 13) retinopatia cukrzycowa
- 14) alkoholizm
- 15) zaburzenia równowagi zwiększające ryzyko upadków.[16]

4. Rola bezpośrednich doustnych antykoagulantów(DOAC) we współczesnej praktyce klinicznej

W 2009 roku do terapii wprowadzono nową klasę leków stanowiących po raz pierwszy realną alternatywę dla antagonistów witaminy K we wskazaniach dotyczących prewencji powikłań zatorowych w niezastawkowym migotaniu przedsionków oraz terapii pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną. Doustne leki przeciwzakrzepowe nowej generacji, określane pierwotnie jako NOAC (novel oral anticoagulants), czyli nowe doustne leki przeciwzakrzepowe. [18]. Obecnie na rynku polskim są reprezentowane przez cztery substancje, tj. dabigatran, riwaroksaban, apiksaban i edoksaban. Inne skróty stosowane do określenia tej grupy to DOAC (direct oral anticoagulants), TSOAC (target specific oral anticoagulants), a w piśmiennictwie polskim

NOAC tłumaczone są jako „doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K”. [19]

5. Wskazania do stosowania DOAC

DOAC zostały zatwierdzone do leczenia i prewencji incydentów zakrzepowozatorowych, takich jak zapobieganie udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikami ryzyka. Ważnymi wskazaniami do stosowania tych leków są także leczenie oraz profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Rywaroksaban jest pierwszym DOAC, który uzyskał europejską aprobatę w zapobieganiu incydom miażdżycowym u pacjentów z przebyłym ostrym zespołem wieńcowym. [20]

6. Przeciwwskazania do stosowania DOAC

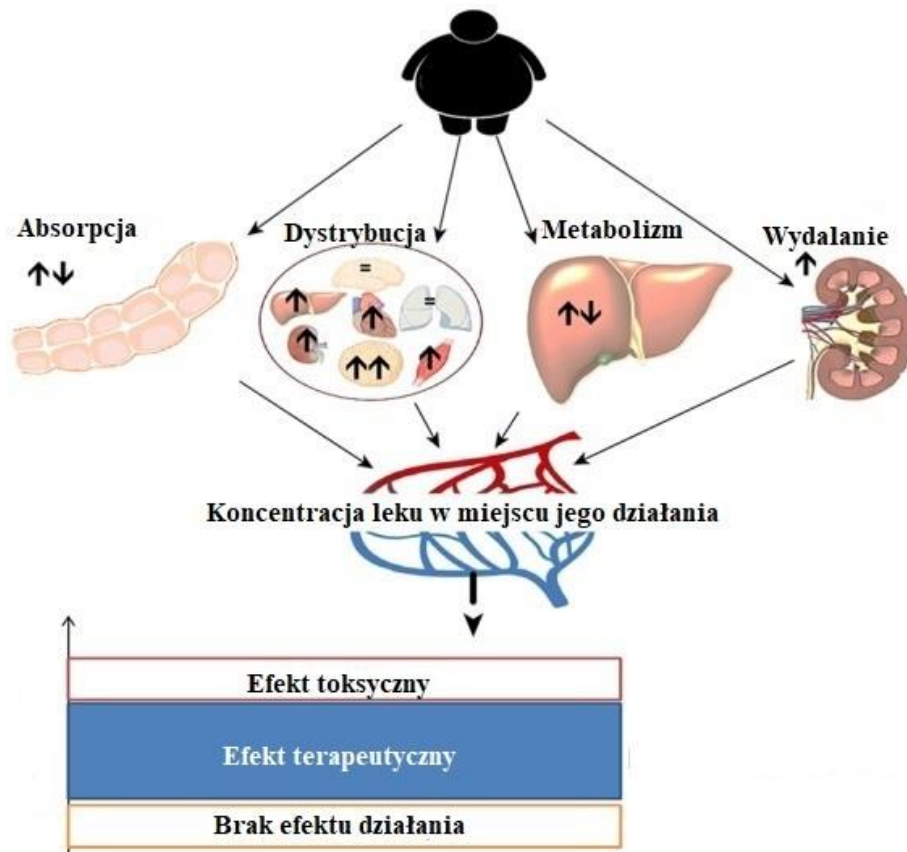
Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K są przeciwwskazane u pacjentów po implantacji sztucznych zastawek serca oraz z umiarkowanym oraz ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej. Ich stosowanie jest również ograniczone u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Dabigatran jest bezwzględnie przeciwwskazany u pacjentów u których klirens kreatyniny wyliczony wg wzoru Cockcrofta-Gaulta wynosi <30 ml/min. Rywaroksaban, apiksaban oraz edoksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15ml/min. Wszystkie DOAC są przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Marskość wątroby w stopniu B lub C wg Childa i Pugh'a stanowi obecnie przeciwwskazanie do stosowania nowych doustnych koagulantów. W tej populacji pacjentów warfaryna jest jedynym zalecanym antykoagulantem. [21]

7. Farmakodynamika i farmakokinetyka u osób otyłych w porównaniu z pacjentami z prawidłową masą ciała

Dawkowanie leków u osób otyłych przysparza wiele trudności. Zalecane dawki są oparte na farmakokinetyce określonej w badaniach pacjentów z prawidłową masą ciała. Dlatego zdarzają się błędy w określeniu odpowiedniej ilości substancji czynnej. Ze względu na współwystępowanie u pacjentów otyłych dysfunkcji narządów biorących udział w eliminacji leków (nerki, wątroba) decyzja co do dawkowania jest trudniejsza i bardziej

złożona.[22] W farmakokinetyce leku mają znaczenie 4 procesy, które mogą przebiegać inaczej u pacjentów otyłych w porównaniu z tymi z prawidłową lub obniżoną masą ciała. Tymi procesami są:

- absorpcja
- dystrybucja
- metabolizm
- wydalanie.



Rycina 4. Zmiany w farmakokinetyce leków związane z otyłością.[23]

7.1. Absorpcja

Pomimo możliwych różnic w przepływie krwi w jelitach i opróżnianiu żołądka, wydaje się, że otyłość nie jest związana z klinicznie istotnymi zmianami we wchłanianiu leków z przewodu pokarmowego.[24] Doniesienia naukowe są niespójne jeśli chodzi o inne drogi podania leków. Ale większość autorów zgadza się, że u otyłych pacjentów zmienione może być wchłanianie leków podawanych podskórnym, śródskórnym lub domięśniowo, ze

względu na zwiększony udział podskórnej tkanki tłuszczowej i zmniejszony miejscowy przepływ krwi.[23]

7.2. Dystrybucja

Dystrybucja leków zależy od ilości tkanki tłuszczowej, masy beztłuszczowej, przepływu krwi i powinowactwa do białek osocza i struktur tkankowych.[24][25] Rzut serca, a tym samym perfuzja narządów wzrasta wraz ze wzrostem masy ciała. [26]Z drugiej strony przepływ krwi w tkankach u osób otyłych jest zmniejszony.[27] Opisane zmiany wpływają na wielkość dystrybucji leków u osób otyłych. Jednak ogólne stwierdzenie, jak zmienia się dystrybucja leków w otyłości, nie jest możliwe. Objętość dystrybucji leku zależy od jego właściwości farmakologicznych i fizykochemicznych, a szczególności od powinowactwa do miejsca wychwytu.[28]

7.3. Metabolizm

Wątroba jest najważniejszym narządem odpowiedzialnym za metabolizm leków. Metabolizm wątrobowy dzieli się na reakcje I i II fazy. Utlenianie, redukcja i hydroliza należą do reakcji fazy I. Reakcje fazy II to procesy syntezy, do których zalicza się: acetylację, sprzężanie z aminokwasami, kwasem glukuronowym czy siarkowym. Wiele stanów patologicznych jak na przykład stany infekcyjne, cukrzyca typu 2 i otyłość, prowadzą do zmiany tempa metabolizmu wątrobowego.[29] Pacjenci otyli mają zmniejszoną szybkość metabolizmu przez izoenzymy CYP3A4, podczas gdy metabolizm przez glukuronozylotransferazy difosforanu urydyny (UGT1 i UGT2), oksydazę ksantynową, N-acetylotransferazę i CYP2E1 jest przyspieszony.[30] Jeśli chodzi o reakcje II fazy większość danych wskazuje, że reakcje te są silniej wyrażone u pacjentów otyłych. Są jednak prace, pokazujące, że w przypadku niektórych leków (prokainamid, salicylany) otyłość nie ma wpływu na szybkość przebiegu reakcji II fazy. [23]

7.4. Wydalanie

Leki i ich metabolity są wydalane głównie przez nerki. Głównymi czynnikami ryzyka przewlekłej choroby nerek są nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2. Obie jednostki chorobowe są silnie związane z otyłością.[31] Z drugiej strony z badań klinicznych wynika,

że klirens leków wydalanych przez nerki jest wyższy u otyłych pacjentów z powodu zwiększonego przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego, a wpływ otyłości na kanalikową reabsorpcję wciąż nie jest do końca poznany. [30]

7.5. Podsumowanie

Podsumowując otyłość lub bardzo niska masa ciała może w istotny sposób wpłynąć na farmakodynamikę oraz farmakokinetykę leków, w tym leków przeciwkrzepliwych. Dlatego monitorowanie terapii w grupach pacjentów niestandardowych może przynieść wymierne korzyści, podnosząc bezpieczeństwo i skuteczność terapii u tych grup chorych.

8. Terapia monitorowana

Terapia monitorowana to praktyka kliniczna polegająca na oznaczaniu określonych leków w określonych odstępach czasu w celu utrzymania ich docelowego stężenia w krwiobiegu pacjenta, optymalizując w ten sposób indywidualne schematy dawkowania. Jest ona stosowana głównie do monitorowania leków o wąskich zakresach terapeutycznych, leków o znacznej zmienności farmakokinetycznej oraz leków, w przypadku których, docelowe stężenia są trudne do monitorowania. Doskonale sprawdza się w przypadku substancji, o których wiadomo, że poza efektami terapeutycznymi mogą powodować także działania niepożądane. Zasada terapii monitorowanej opiera się na założeniu, że istnieje dający się określić związek między dawką a stężeniem leku w osoczu lub krwi oraz między stężeniem a efektami terapeutycznymi. [32] Zatem rolą laboratoriów jest pomiar stężenia leku w próbce krwi i odniesienie tej liczby do zakresu terapeutycznego opublikowanego w literaturze. Następnie konieczna jest kliniczna interpretacja pomiaru celem optymalizacji korzyści i zapewnieniu bezpieczeństwa terapii. [33].

8.1. Terapia monitorowana podczas leczenia DOAC

Zaletą DOAC jest to, że nie wymagają one rutynowego monitorowania ze względu na ich szeroki zakres terapeutyczny. Obecność DOAC w osoczu można potwierdzić rutynowymi testami krzepnięcia, tj. wydłużonym czasem protrombinowym (PT) lub czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), ale zmiany nie są zależne od rodzaju leku i jego

stężenia. Czas trombinowy (TT) i APTT jest bardziej zależny od dabigatranu, a PT zmienia się bardziej podczas stosowania leków z rodziny ksabanów. PT i APTT wykazują również różne stopnie wrażliwości na DOAC z tej samej grupy. Na przykład PT jest mniej zależny od apiksabanu niż od rywaroksabanu i edoksabanu.[34][35][36]. Najlepszym sposobem monitorowania aktywności przeciwzakrzepowej rodziny ksabanów jest pomiar hamowania aktywności czynnika anty-Xa. Obecnie trwają prace nad standaryzacją i walidacją tej metody pomiaru.[37] Występują jednak sytuacje kliniczne, w których konieczne może być poznanie rzeczywistych stężeń leków w osoczu. [9] Jest to droga metoda oraz dostępna tylko w kilku ośrodkach naukowych w Polsce. [38] Niższe stężenia DOAC mogą wystąpić u pacjentów otyłych, z nawracającymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi lub zespołem złego wchłaniania. Za wysokich stężeń DOAC możemy spodziewać się u pacjentów z niską masą ciała (<50 kg), niewydolnością nerek, nawracającymi krwawieniami lub u osób starszych. Wskazaniami do natychmiastowego pomiaru DOAC są: uraz, pilna operacja lub terapia fibrynolityczna w ostrym udarze niedokrwiennym.[9] Pomiar stężenia leku we krwi jest także najbardziej niezawodnym sposobem weryfikacji przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta. Jednak istnieje możliwość niedokładnej oceny przestrzegania zaleceń przez pacjenta ze względu na indywidualną zmienność szybkości metabolizmu i możliwych interakcji wpływających na stężenie leku w osoczu. [38]

9. Wcześniejsze wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność DOAC

Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych III fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo standardowych dawek DOAC u otyłych pacjentów oraz tych ze skrajnie niską masą ciała są bardzo ograniczone. W badaniu RE-LY badającym skuteczność dabigatranu w porównaniu do warfaryny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków punktem odcięcia była masa ciała < 50kg oraz >100kg.[39][40] W badaniu ROCKET-AF badającym skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w porównaniu do warfaryny punktem odcięcia były masa ciała <50kg oraz >110kg oraz BMI >35kg/m². [41][42] Z badania ARISTOTLE dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa leczenia apiksabanem w porównaniu do warfaryny wyłączeni byli pacjenci z masą ciała < 60kg oraz >120kg oraz BMI >40kg/m². [43]

III. CEL PRACY

W dużych wieloośrodkowych badaniach klinicznych oceniających skuteczność DOAC wykluczano osoby z masą ciała <50kg oraz >100kg dla dabigatranu oraz <50kg i powyżej 120kg dla rywaroksabanu oraz apiksabanu. Jednak niska lub wysoka masa ciała nie stanowi przeciwwskazania do terapii DOAC, lecz może znacząco wpływać na skuteczność lub bezpieczeństwo terapii. Celem głównym pracy była ocena farmakokinetycznej skuteczności prowadzonego leczenia. W celu realizacji założenia głównego realizowane będą cele szczegółowe:

1. Ocena stężenia DOAC u osób z wysoką lub niską masą ciała w aspekcie stężeń pożądanых.
2. Ocena korelacji pomiędzy stężeniami leków we krwi a masą ciała, wiekiem pacjentów, klirensiem przesączania kłębuszkowego.
3. Ocena stosowanej terapii monitorowanej w kontekście możliwości zarządzania ryzykiem powikłań krwotocznych i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

IV. MATERIAŁ I METODYKA

1. Charakterystyka grupy badanej

Badanie zostało przeprowadzone w latach 2019-2021. Grupę badaną stanowiło 38 pacjentów rasy kaukaskiej otrzymujących z różnych wskazań klinicznych doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące inhibitorami witaminy K. Oznaczenie stężeń było wykonywane ambulatoryjnie w ramach badań laboratoryjnych przed planowanymi wizytami w Poradniach Przyklinicznych oraz u osób hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy. Pacjenci hospitalizowani byli celem wykonania planowych procedur medycznych lub z powodu ostrych stanów kardiologicznych czy internistycznych wymagających leczenia szpitalnego.

2. Metodyka

Oznaczenie stężenia dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu polegało na pobraniu krwi żyłnej pacjenta na 15 minut przed następną dawką przyjmowanego leku oraz 4 godziny po przyjęciu tabletki. Dawki przyjmowanych leków były dostosowane do obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i zgodne z charakterystyką danego produktu leczniczego. Standardową dawką dabigatranu było 2x150mg, rywaroksabanu 1x20mg, a apiksabanu 2x5mg. Kryteriami redukcji dawki dla dabigatranu (2x110mg) był wiek powyżej 80 lat, jednoczesne przyjmowanie werapamilu lub GFR 30-50ml/min u osób w wieku 75-80 lat, a także oszacowane klinicznie zwiększone ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego. Kryteriami redukcji dawki dla rywaroksabanu (1x15mg) był GFR <50ml/min. Dawkę apiksabanu redukowano do 2x2,5mg gdy pacjent spełniał 2 z 3 kryteriów- wiek powyżej 80 lat, masa ciała poniżej 60kg oraz stężenie kreatyniny >1,5 mg/dl. Krew była pobierana do próbek z cytrynianem trójsodowym.

3. Dabigatran

Stężenia dabigatranu zostały oznaczone w za pomocą testu Direct Trombin Inhibitor Assay firmy HemosIL współpracującego z analizatorami ACL TOP Family (ACL TOP 700, ACL TOP 500 CTS, and ACL TOP 300 CTS). Jest to narzędzie diagnostyczne do ilościowego oznaczenia dabigatranu in vitro w ludzkim osoczu cytrynianowym. Wyniki podawane są w ng/ml. Ograniczeniami w wykonaniu badania są hemoliza w próbce bądź zbyt

wysokie stężenie bilirubiny czy nadmierna lipemia. Na wyniki nie ma wpływu stężenie hemoglobiny do 300 mg/dl, trójglicerydów do 873 mg/dl, bilirubiny do 40 mg/dl czy obecność niefrakcjonowanej bądź drobnocząsteczkowej heparyny do 2,2 IU/ml. Zakres wykrywanych wartości stężeń podany przez producenta to 20-2000 ng/ml. Czułość analityczna metody (dolna granica wykrywalności dla testu) określana jest na 2 ng/ml. Stężenie dabigatranu 45 ng/ml jest określane jako niska kontrola, a stężenie 196 ng/ml jest określane jako wysoka kontrola.

4. Rywaroksaban i apiksaban

Stężenia rywaroksabanu oraz apiksabanu zostały oznaczone za pomocą testu Liquid Anti-Xa firmy HemosIL. Jest to zautomatyzowany test chromogenny do ilościowego oznaczania heparyny niefrakcjonowanej (UFH) oraz heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH). Test ten jest również przeznaczony do pomiaru bezpośrednich stężeń inhibitorów czynnika Xa- rywaroksabanu oraz apiksabanu w ludzkim osoczu cytrynianowym współpracującego z systemami ACL TOP Family w połączeniu z HemosIL Rivaroxaban Calibrators oraz HemosIL Apixaban Calibrators. Wyniki stężeń rywaroksabanu oraz apiksabanu podawane są w ng/ml. Na wyniki stężeń rywaroksabanu nie wpływa hemoglobina do 550 mg/dl, bilirubina do 40 mg/dl i trójglicerydy do 1151 mg/dl. Na wyniki stężeń apiksabanu nie wpływa hemoglobina do 300 mg/dl, bilirubina do 25 mg/dl i trójglicerydy do 1156 mg/dl.

Zakres wykrywanych wartości stężeń rywaroksabanu podany przez producenta to 20-1000 ng/ml. Czułość analityczna metody (dolna granica wykrywalności dla testu) określana jest na 10 ng/ml. Stężenie rywaroksabanu 79 ng/ml jest określane jako niska kontrola, a stężenie 299 ng/ml jest określane jako wysoka kontrola.

Zakres wykrywanych wartości stężeń apiksabanu to 15-1000 ng/ml. Czułość analityczna metody (dolna granica wykrywalności dla testu) określana jest na 6 ng/ml. Stężenie rywaroksabanu 80 ng/ml jest określane jako niska kontrola, a stężenie 322 ng/ml jest określane jako wysoka kontrola.

5. Inne badania laboratoryjne

U wszystkich uczestników wykonywano dodatkowo następujące badania:

- osoczowe stężenie kreatyniny z wyliczeniem wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, wyliczany wg wzoru sMDRD)
- współczynnik INR wyrażający czas protrombinowy
- czas częściowej tromboplastyny po aktywacji - APTT
- D-dimer
- antytrombinę III

6. Normy DOAC przyjęte w niniejszym badaniu

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego można znaleźć szacowane normy stężenia osoczowego dabigatranu, rywaroksabanu oraz apiksabanu. Jednak wytyczne te opierają się na wynikach z pojedynczych badań farmakokinetycznych i nie mogą stanowić niepodważalnego wzorca. Na podstawie doświadczenia lokalnego ośrodka oraz wcześniej opublikowanych prac możemy stwierdzić, że każdy analizowany DOAC wykazuje działanie przeciwkrzepliwe, a co za tym idzie, zmniejsza ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych przy stężeniu 40 ng/ml. Zakres optymalny to 40 - 200 ng/ml. Zaś stężenie powyżej 400 ng/ml wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych.[13]

7. Analiza statystyczna

Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa dla tabel 2x2) lub dokładnego testu Fishera tam, gdzie w tabelach pojawiały się niskie licznosci oczekiwane. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w trzech grupach wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Po wykryciu istotnych statystycznie różnic, wykonywano analizę post-hoc testem Dunna w celu zidentyfikowania różniących się istotnie statystycznie grup. Korelacje między zmiennymi ilościowymi analizowano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. A więc wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

Analizę wykonano w programie *R Core Team*, wersja 4.1.0.

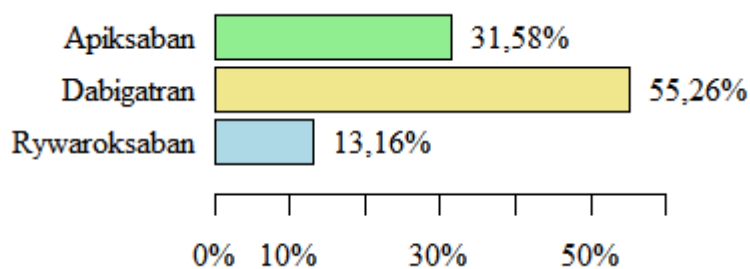
V. WYNIKI

1. Charakterystyka grupy badanej

Grupę badaną stanowiło 38 osób rasy kaukaskiej. U 21 spośród 38 pacjentów (55,26%) zastosowano dabigatran, u 12 pacjentów (31,58%) apiksaban, a u 5 pacjentów (13,16%) rywaroksaban.

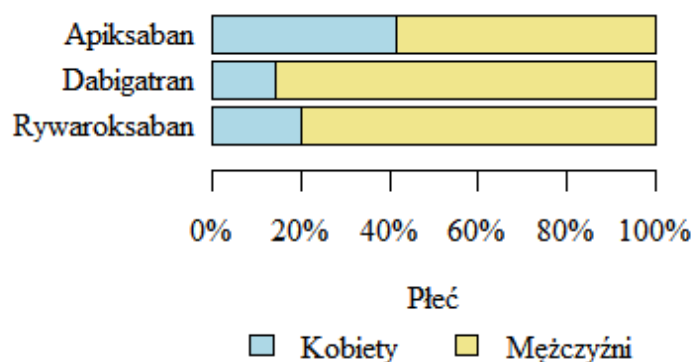
Tabela 1. Rozkład leków przyjmowanych przez badaną populację pacjentów.

Lek	n	%
Apiksaban	12	31,58%
Dabigatran	21	55,26%
Rywaroksaban	5	13,16%



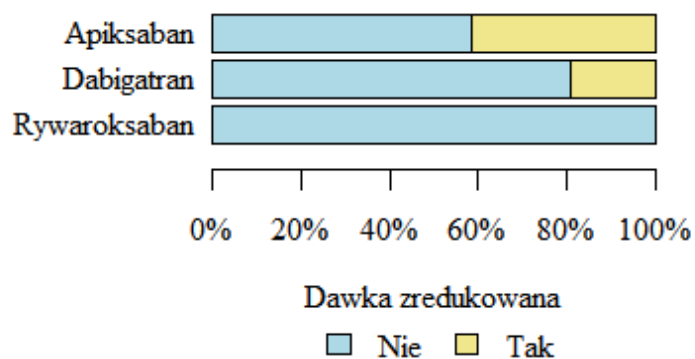
Rycina 5. Rozkład leków przyjmowanych przez badaną populację pacjentów.

Wśród badanych 29 osób stanowili mężczyźni(76,3%), a 9 osób stanowiły kobiety(23,7%).



Rycina 6. Rozkład płci populacji badanej.

29 osób brało pełną dawkę danego antykoagulantu(76,3%), a 9 osób przyjmowało dawkę zredukowaną (23,7%).



Rycina 7. Rozkład osób przyjmujących pełną dawkę DOAC oraz dawkę zredukowaną.

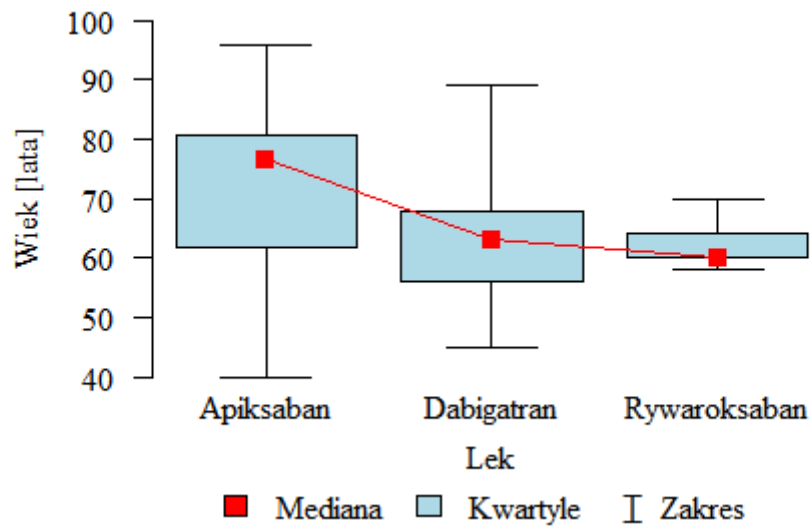
Średni wiek badanych pacjentów wynosił $65,89 \pm 13,06$ lat. Charakterystykę ogólną przedstawiono w tabeli nr 2 oraz Rycinach 7-10.

Tabela 2. Podstawowa charakterystyka grupy badanej.

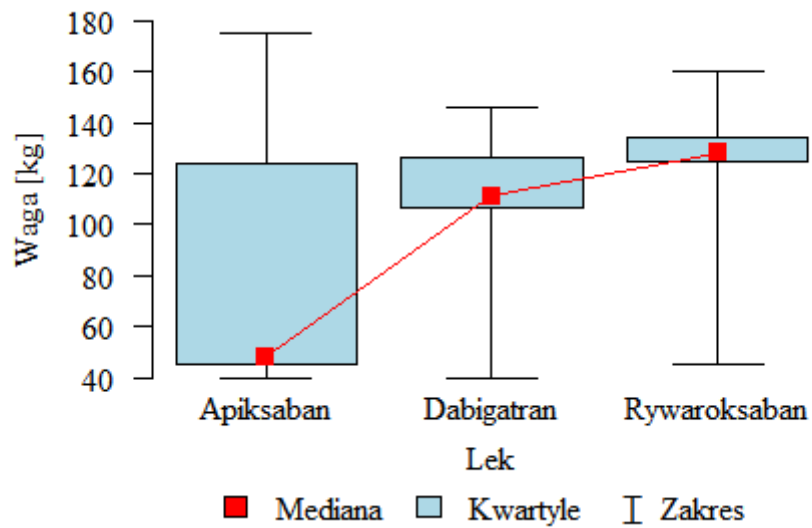
Parametr		Lek				p
		Apiksaban - A (N=12)	Dabigatran - B (N=21)	Rywaroksaban - C (N=5)	łącznie (N=38)	
Wiek [lata]	śr±SD	71,58±16,37	63,48±11,62	62,4±4,77	65,89±13,06	p=0,231
	mediana	76,5	63	60	64	
	min-max	40 - 96	45 - 89	58 - 70	40 - 96	
Waga [kg]	śr±SD	82,17±48	115,05±21,84	118,4±43,29	105,11±37,37	p=0,124
	mediana	48	111	128	114	
	min-max	40 - 175	40 - 146	45 - 160	40 - 175	
Kreatynina [mg/dl]	śr±SD	1,23±0,64	1,22±0,37	0,86±0,08	1,18±0,46	p=0,037 *
	mediana	1,12	1,12	0,88	1,06	
	min-max	0,46 - 3,13	0,75 - 2,08	0,77 - 0,95	0,46 - 3,13	A,B>C
GFR [ml/min]	śr±SD	60,58±26,2	66,33±21,53	88±2,45	67,37±22,99	p=0,057
	mediana	57,5	64	87	66	
	min-max	21 - 118	33 - 100	85 - 91	21 - 118	
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	śr±SD	118,82±57,62	115,48±94,71	102,6±53,71	114,73±79,07	p=0,669
	mediana	122	94	107	101	
	min-max	25 - 247	32 - 462	50 - 179	25 - 462	
stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	śr±SD	197,67±65,17	165,33±88,05	234±54,47	184,58±79,81	p=0,038 *
	mediana	181	148	234	176	
	min-max	98 - 337	43 - 421	179 - 313	43 - 421	C>B
Płeć	Kobiety	5 (41,67%)	3 (14,29%)	1 (20,00%)	9 (23,68%)	p=0,194
	Mężczyźni	7 (58,33%)	18 (85,71%)	4 (80,00%)	29 (76,32%)	
Dawka zredukowana	Nie	7 (58,33%)	17 (80,95%)	5 (100,00%)	29 (76,32%)	p=0,161
	Tak	5 (41,67%)	4 (19,05%)	0 (0,00%)	9 (23,68%)	

p - dla zmiennych ilościowych test Kruskala-Wallisa + analiza post-hoc (test Dunna), dla zmiennych jakościowych test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

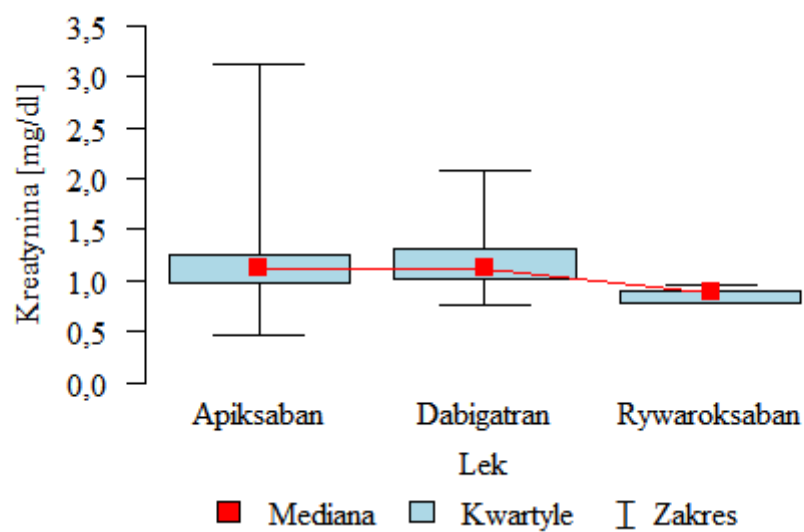
* Różnica istotna statystycznie (p<0,05)



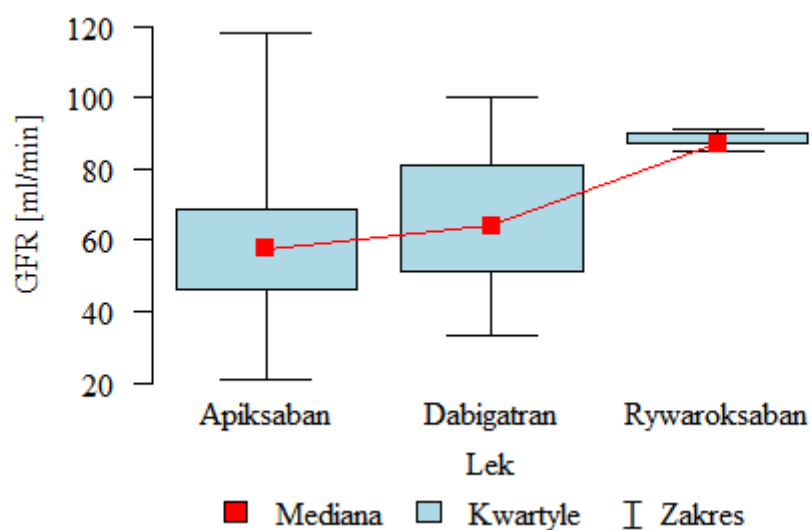
Rycina 8. Wiek pacjentów przyjmujących DOAC.



Rycina 9. Masa pacjentów przyjmujących DOAC.



Rycina 10. Stężenie kreatyniny badanej grupy pacjentów.



Rycina 11. GFR badanej grupy pacjentów.

2. Stężenia DOAC

Na 15 min przed podaniem tabletki trzydziestu trzech pacjentów (89,19%) mieściło się w przedziale terapeutycznym(40-400ng/ml). Trzech pacjentów miało za niskie stężenia, a jeden pacjent za wysokie. U jednego pacjenta nie zmierzono stężenia na 15 minut przed tabletką. Za niskie stężenia pojawiły się u jednej osoby przyjmującej apiksaban. Osoba ta ważyła 125 kg i przyjmowała lek w pełnej dawce 2x5mg. W populacji przyjmującej dabigatran dwie osoby również nie mieściły się w przedziale terapeutycznym i miały za niskie stężenia. Byli to mężczyźni ważący 135 kilogramów oraz 146 kilogramów i przyjmujący pełną dawkę dabigatranu (2x150mg). Za wysokie stężenie już na 15 min przed tabletką miała 89 letnia kobieta ważąca 40 kg, która przyjmowała dabigatran w dawce zredukowanej 2x110mg z uwagi na wiek(89lat) oraz GFR-38 ml/min/kg.

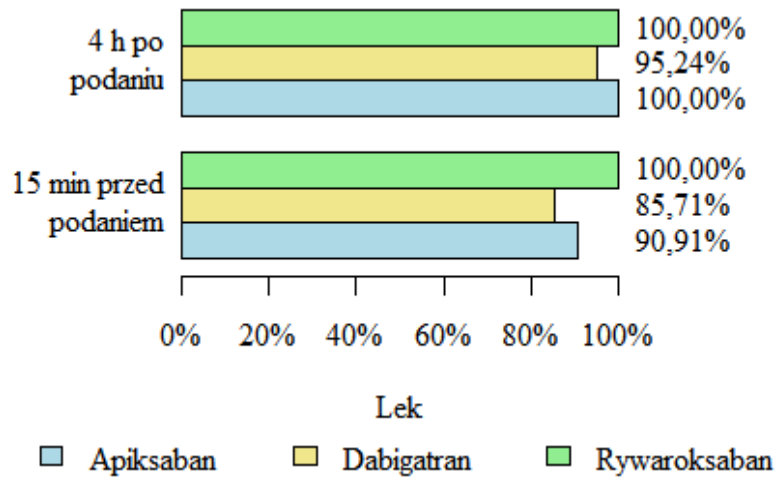
Cztery godziny po przyjęciu leku w okresie najwyższych przewidywanych stężeń 37 pacjentów(97,37%) miało stężenia terapeutyczne. Jediną osobą, która miała te stężenia za wysokie była pacjentka wspomniana wyżej, której stężenie było za wysokie już przed zażyciem leku.

Tabela 3. Stężenia w przedziale terapeutycznym (40-400ng/ml).

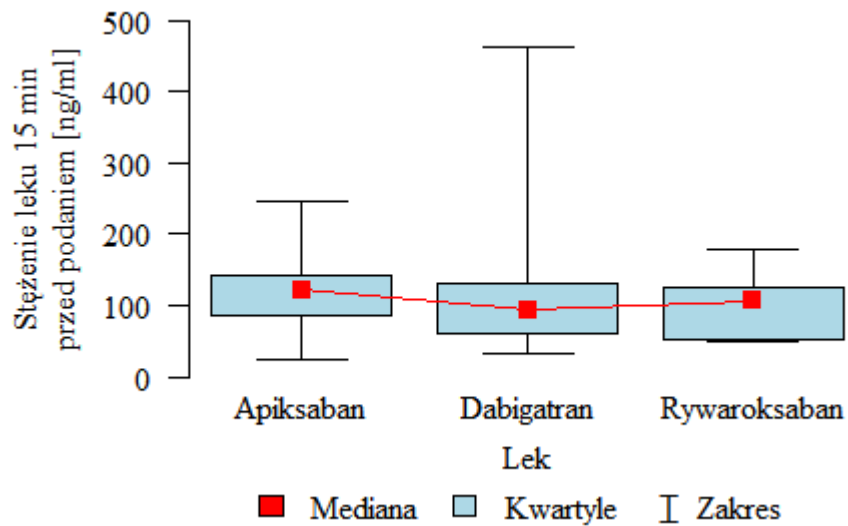
Stężenia w przedziale terapeutycznym	Lek			
	Apiksaban (N=12)	Dabigatran (N=21)	Rywaroksaban (N=5)	łącznie (N=38)
15 min przed podaniem	10 (90,91%) *	18 (85,71%)	5 (100,00%)	33 (89,19%) *
4 h po podaniu	12 (100,00%)	20 (95,24%)	5 (100,00%)	37 (97,37%)

p - test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera

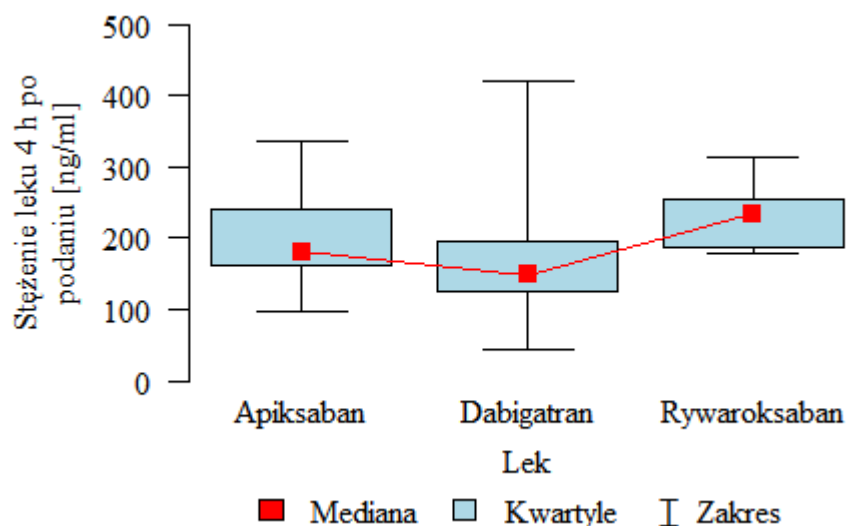
* U jednego z pacjentów brak pomiaru



Rycina 12. Procentowy rozkład stężeń mieszających się w zakresie terapeutycznym dla każdego leku z osobna na 15 min przed podaniem tabletki oraz 4 godziny po podaniu leku.



Rycina 13. Rozkład stężeń leków przed podaniem kolejnej dawki leku.



Rycina 14. Rozkład stężeń leków 4 godziny po podaniu kolejnej dawki.

3. Korelacja między masą ciała a stężeniami

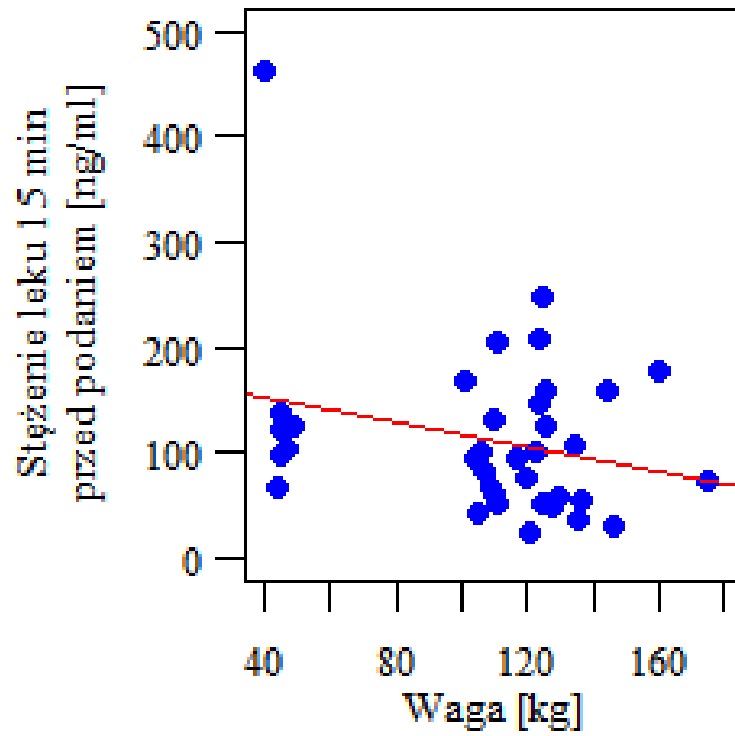
Wykonano również analizę statystyczną próbując odpowiedzieć na pytanie czy masa ciała koreluje bezpośrednio ze stężeniami leków we krwi. Na podstawie poniższej analizy stwierdzono, że nie ma bezpośredniej korelacji między masą ciała pacjentów a osiąganymi stężeniami leku we krwi. Poniższą analizę zrobiono dla wszystkich leków branych pod uwagę łącznie i dla każdego DOAC osobno.

3.1. Wszystkie leki łącznie

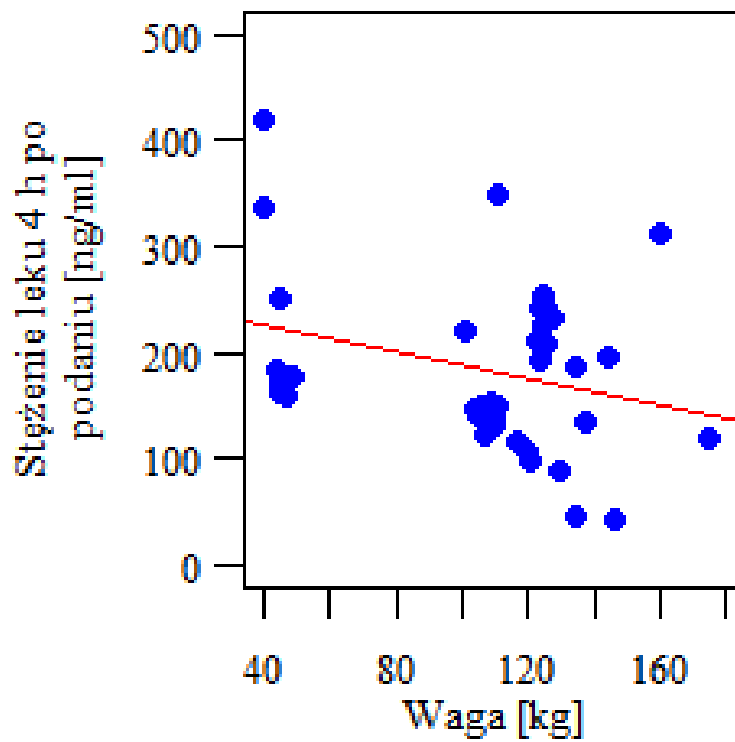
Brak istotnych zależności (wszystkie $p > 0,05$). Czyli masa ciała nie korelowała ze stężeniami.

Tabela 4. Wpływ masy ciała na stężenia leków.

Stężenia	Waga
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r = -0,181, p = 0,283$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r = -0,185, p = 0,265$



Rycina 15. Wpływ masy ciała na stężenia leków przed podaniem dawki.



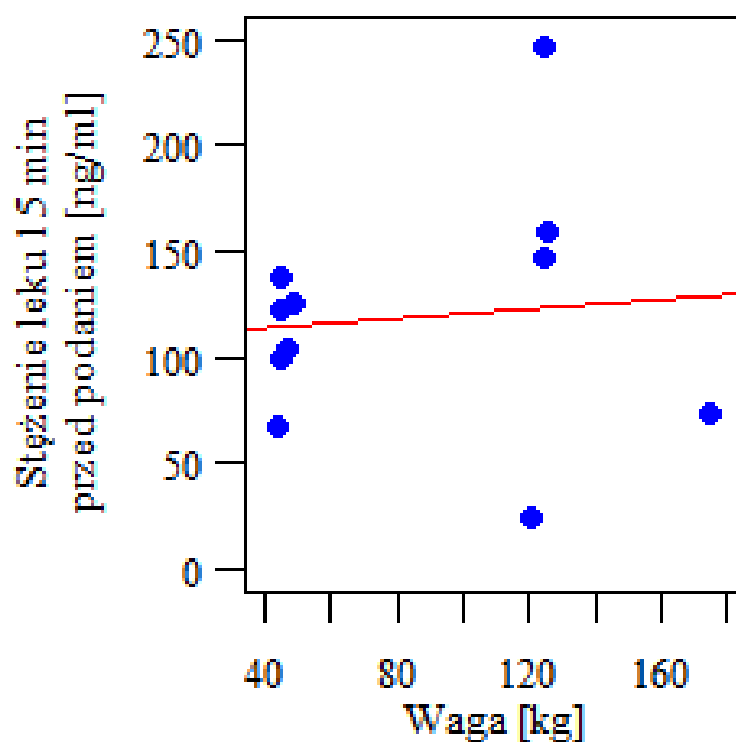
Rycina 16. Wpływ masy ciała na stężenia leków po podaniu dawki.

3.2. Apiksaban

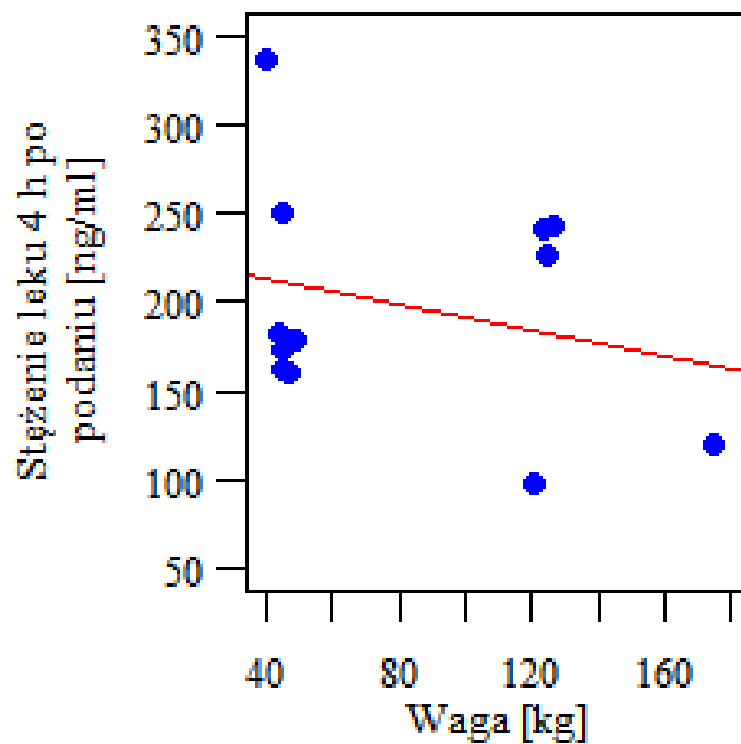
Brak istotnych zależności (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 5. Wpływ masy ciała na stężenia apiksabanu.

Stężenia	Waga
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r=0,349, p=0,293$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r=-0,268, p=0,4$



Rycina 17. Wpływ masy ciała na stężenia apiksabanu przed podaniem leku.



Rycina 18. Wpływ masy ciała na stężenia apiksabanu po podaniu leku.

3.3. Dabigatran

Brak istotnych zależności (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 6. Wpływ masy ciała na stężenia dabigatranu.

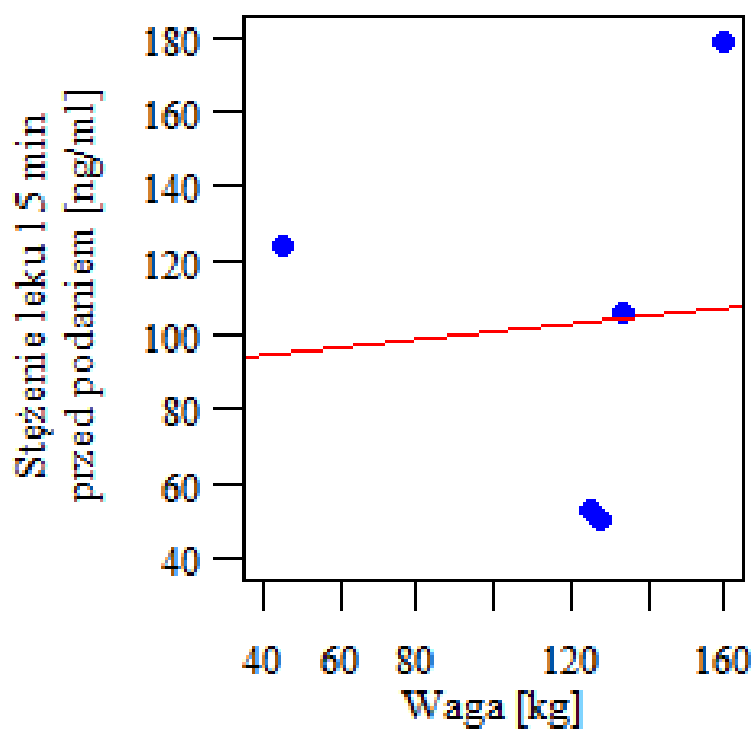
Stężenia	Waga
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r = -0,322$, $p = 0,154$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r = -0,373$, $p = 0,096$

3.4. Rywaroksaban

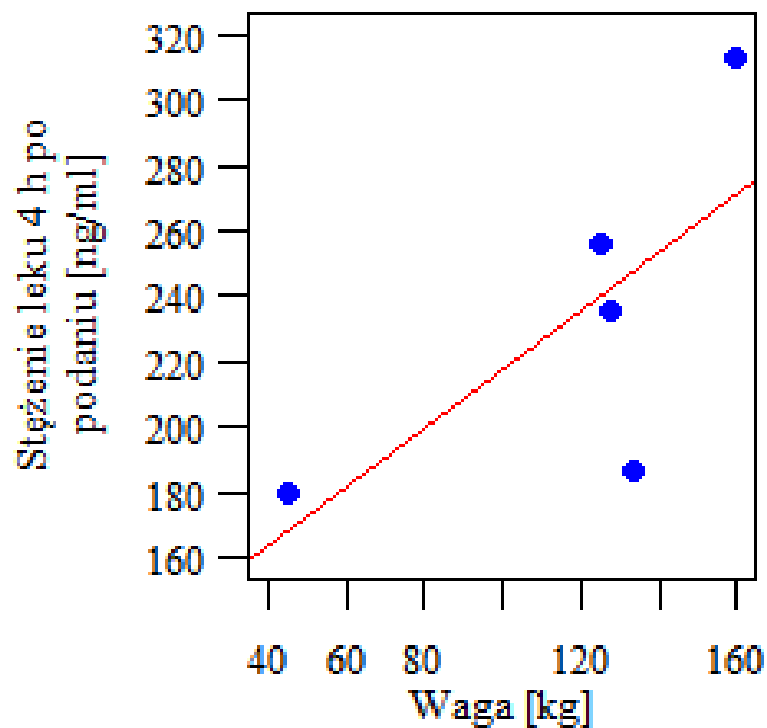
Brak istotnych zależności (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 7. Wpływ masy ciała na stężenia rywaroksabanu.

Stężenia	Waga
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r=0,3, p=0,683$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r=0,6, p=0,35$



Rycina 21. Wpływ masy ciała na stężenia rywaroksabanu przed podaniem dawki leku.



Rycina 22. Wpływ masy ciała na stężenia rywaroksabanu po podaniu dawki leku.

4. Korelacja stężeń z wiekiem pacjentów

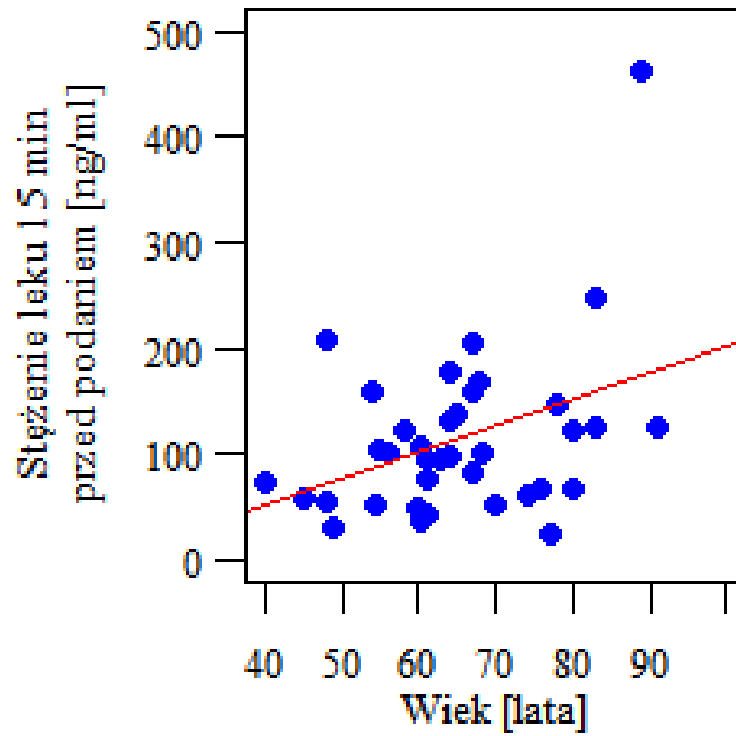
4.1. Wszystkie leki łącznie

Wiek koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) ze stężeniem leków 4 h po podaniu, a więc im starszy pacjent tym wyższe stężenie leków po podaniu. Nie stwierdzono istotnej statystycznej korelacji ze stężeniem leków przed podaniem tabletki. Korelacja była najsilniej wyrażona dla dabigatranu.

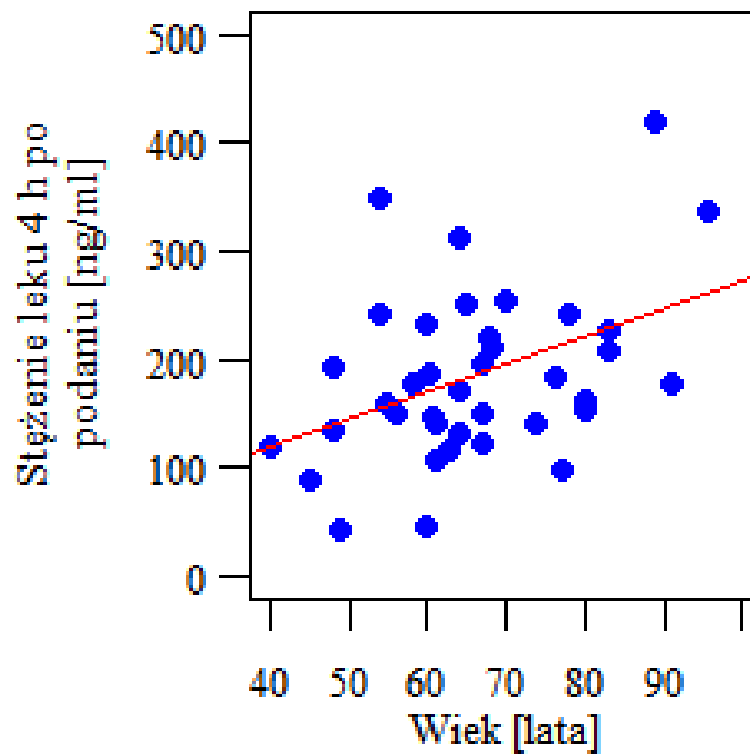
Tabela 8. Wpływ wieku pacjentów na stężenia leków.

Stężenia	Wiek
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r=0,298, p=0,074$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r=0,365, p=0,024 *$

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)



Rycina 23. Wpływ wieku pacjentów na stężenia leków przed podaniem dawki.



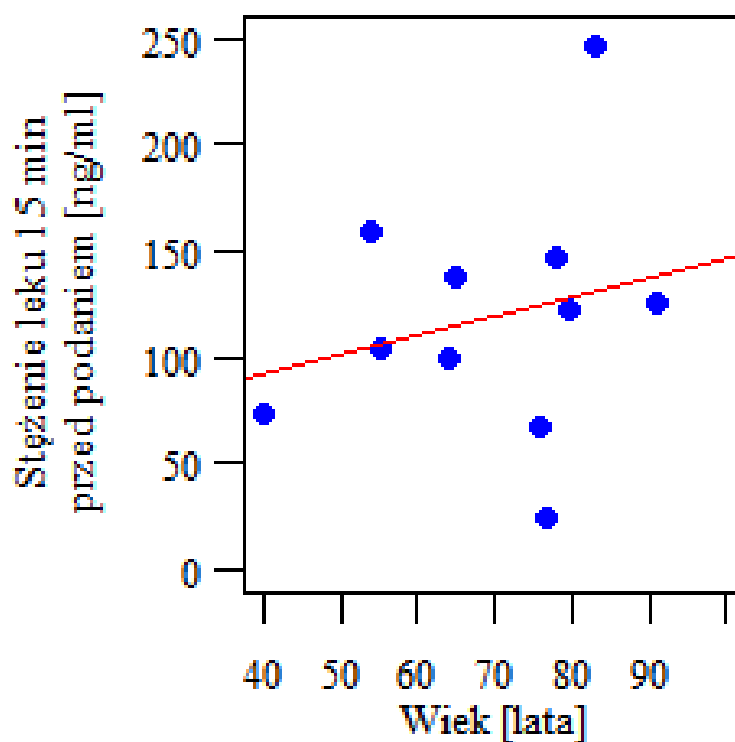
Rycina 24. Wpływ wieku pacjentów na stężenia leków po podaniu dawki.

4.2. Apiksaban

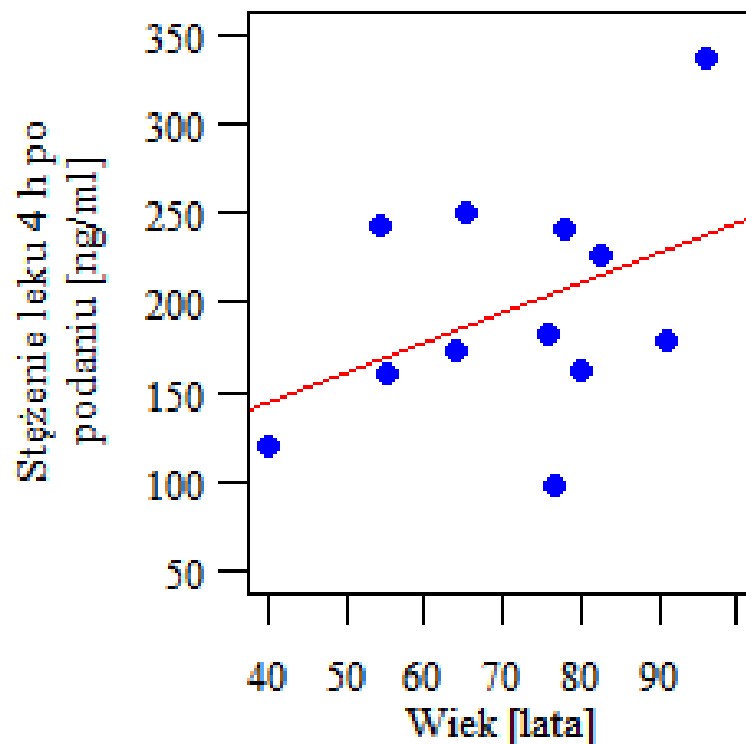
Brak istotnych zależności (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 9. Wpływ wieku pacjentów na stężenia apiksabanu

Stężenia	Wiek
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r=0,273, p=0,418$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r=0,322, p=0,308$



Rycina 25. Wpływ wieku pacjentów na stężenia apiksabanu przed podaniem dawki leku.



Rycina 26. Wpływ wieku pacjentów na stężenia apiksabanu po podaniu dawki leku.

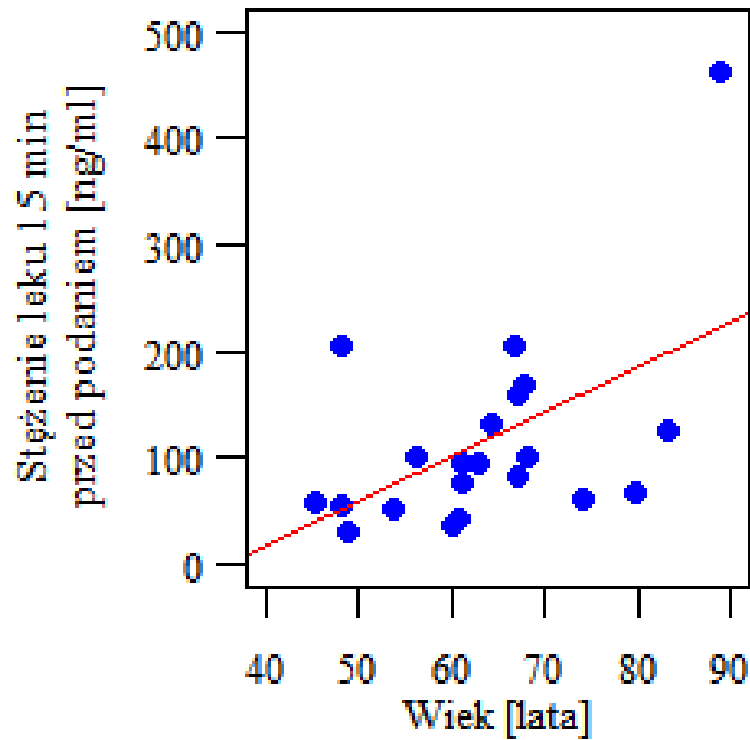
4.3. Dabigatran

Wiek koreluje istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) ze stężeniem leku 15 min przed podaniem i 4 h po podaniu, a więc im starszy wiek tym wyższe stężenie.

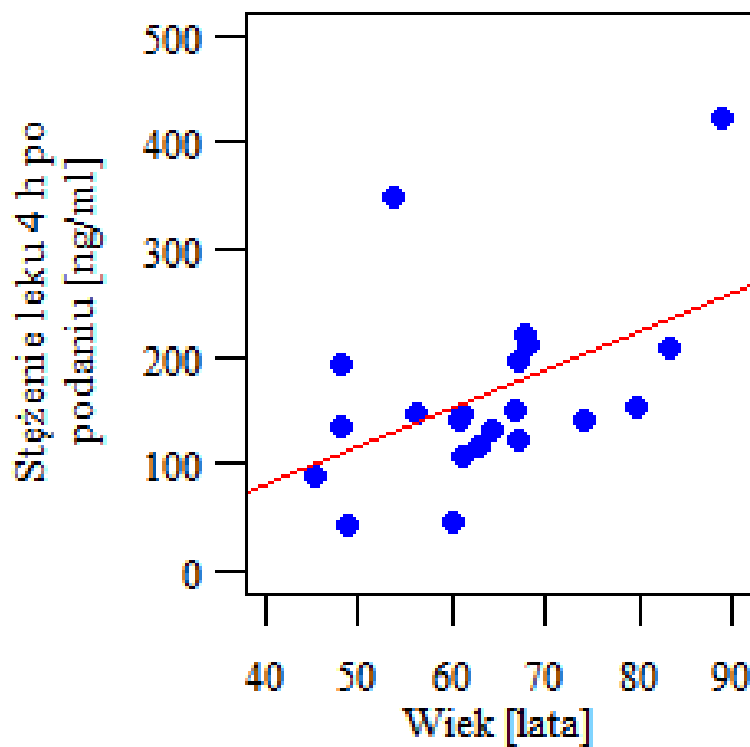
Tabela 10. Wpływ wieku pacjentów na stężenia dabigatranu.

Stężenia	Wiek
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r=0,46, p=0,036 *$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r=0,511, p=0,018 *$

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)



Rycina 27. Wpływ wieku pacjentów na stężenia dabigatranu przed podaniem dawki leku.



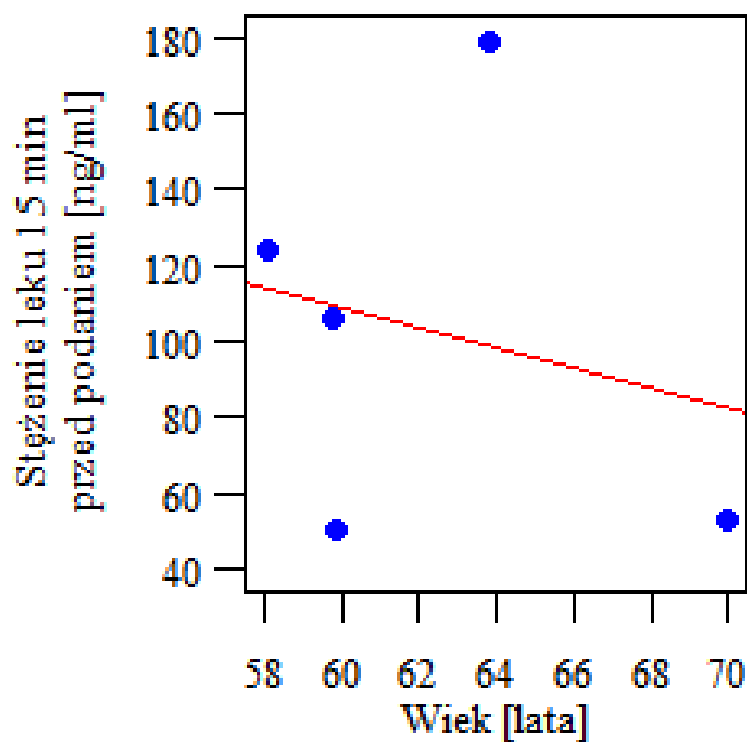
Rycina 28. Wpływ wieku pacjentów na stężenia dabigatranu po podaniu dawki leku.

4.4. Rywaroksaban

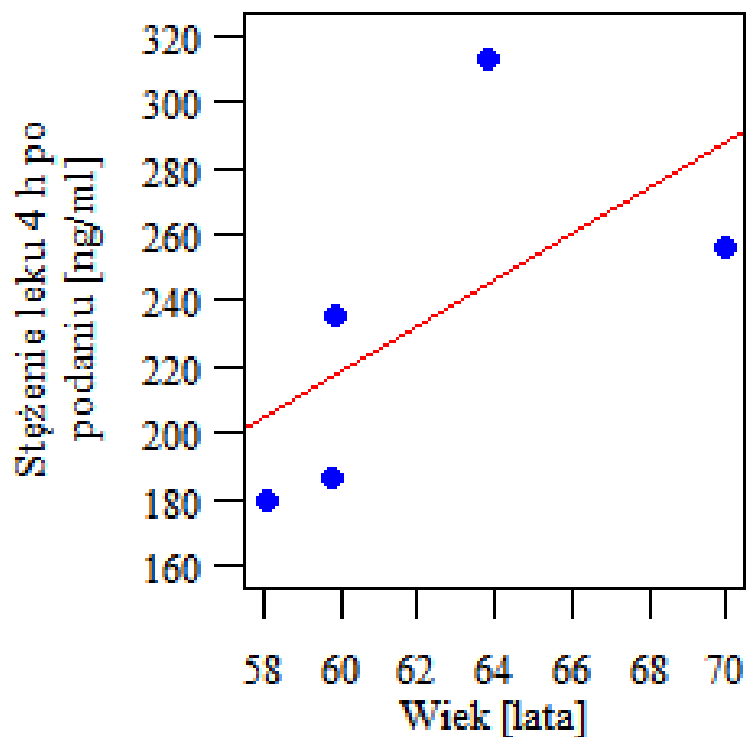
Brak istotnych zależności (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 11. Wpływ wieku pacjentów na stężenia rywaroksabanu.

Stężenia	Wiek
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r = -0,103$, $p = 0,87$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r = 0,872$, $p = 0,054$



Rycina 29. Wpływ wieku pacjentów na stężenia rywaroksabanu przed podaniem dawki leku.



Rycina 30. Wpływ wieku pacjentów na stężenia rywaroksabanu po podaniu dawki leku.

5. Korelacja stężenia z wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR)

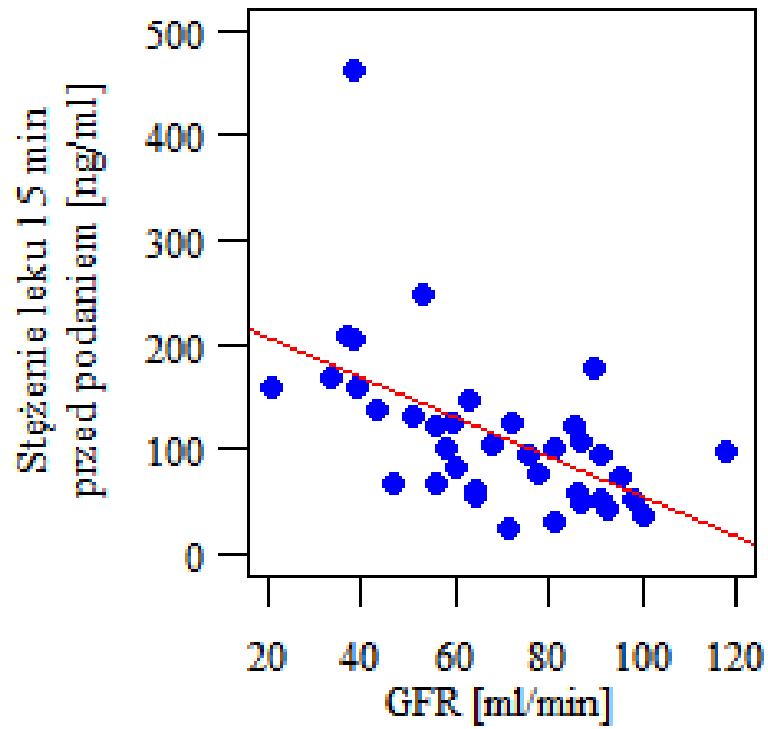
5.1. Wszystkie leki łącznie

GFR koreluje istotnie ($p < 0,05$) i ujemnie ($r < 0$) ze stężeniami leków 15 min przed podaniem, a więc im wyższy GFR tym niższe stężenie.

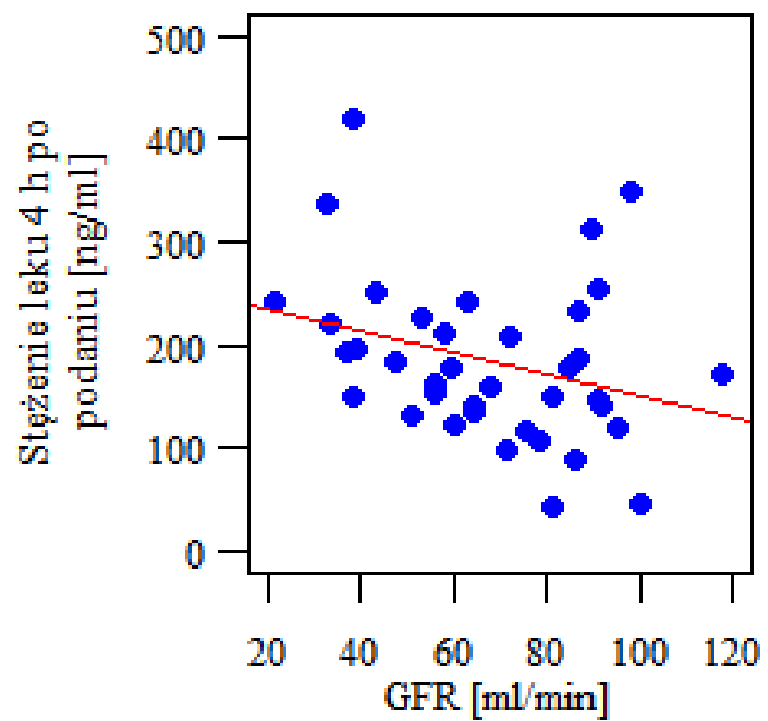
Tabela 12. Wpływ wskaźnika filtracji kłębuszkowej na stężenie leków.

Stężenia	GFR
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r = -0,627, p < 0,001$ *
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r = -0,318, p = 0,051$

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)



Rycina 31. Wpływ filtracji kłębuszkowej na stężenia leków przed podaniem dawki leku.



Rycina 32. Wpływ filtracji kłębuszkowej na stężenia leków po podaniu dawki leku.

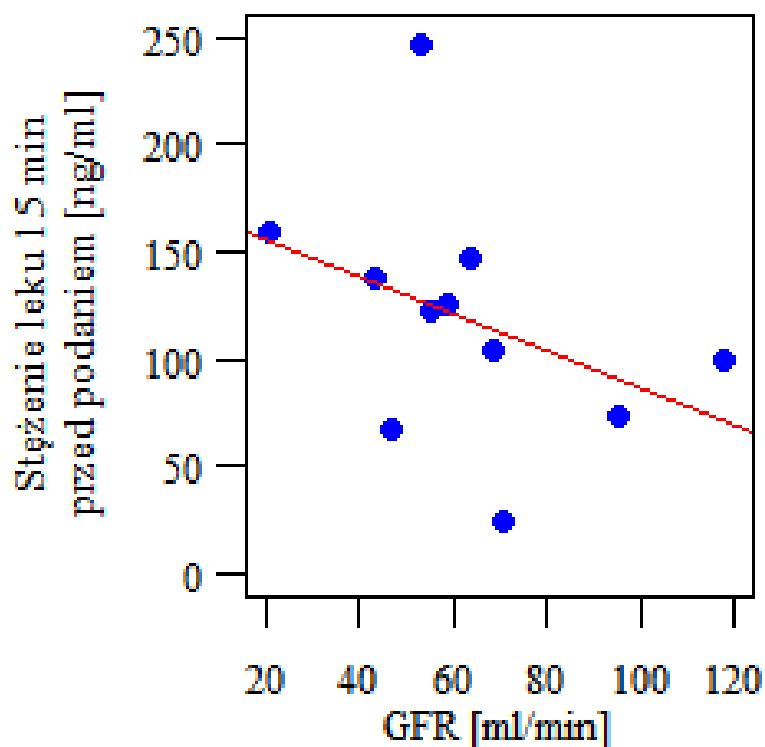
5.2. Apiksaban

GFR koreluje istotnie ($p < 0,05$) i ujemnie ($r < 0$) ze stężeniem leku 4 h po podaniu, a więc im wyższy GFR tym niższe stężenie po podaniu.

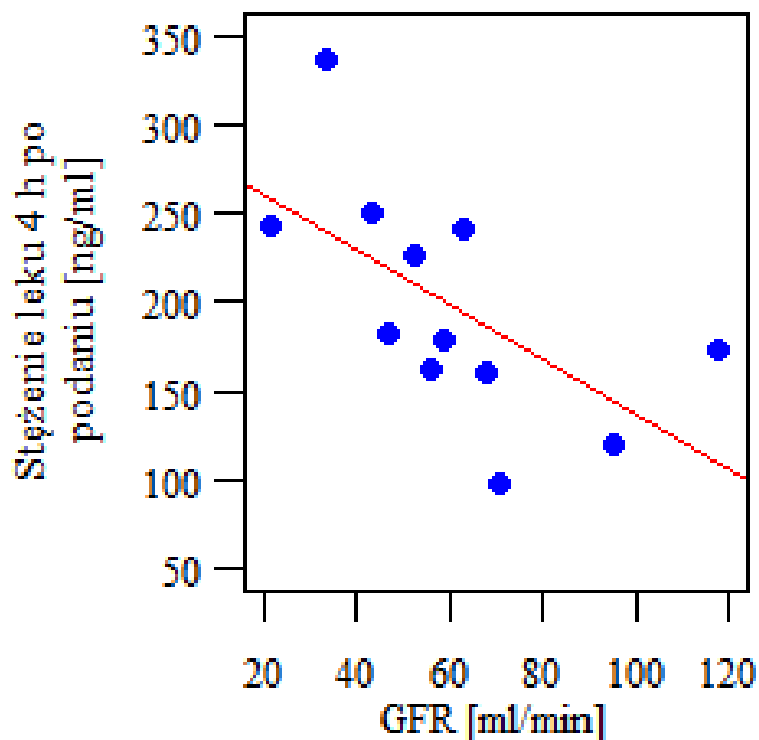
Tabela 13. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia apiksabanu.

Stężenia	GFR
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r = -0,564, p = 0,076$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r = -0,804, p = 0,003 *$

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)



Rycina 33. Wpływ filtracji kłębuszkowej na stężenia apiksabanu przed podaniem dawki leku.



Rycina 34. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia apiksabanu po podaniu dawki leku.

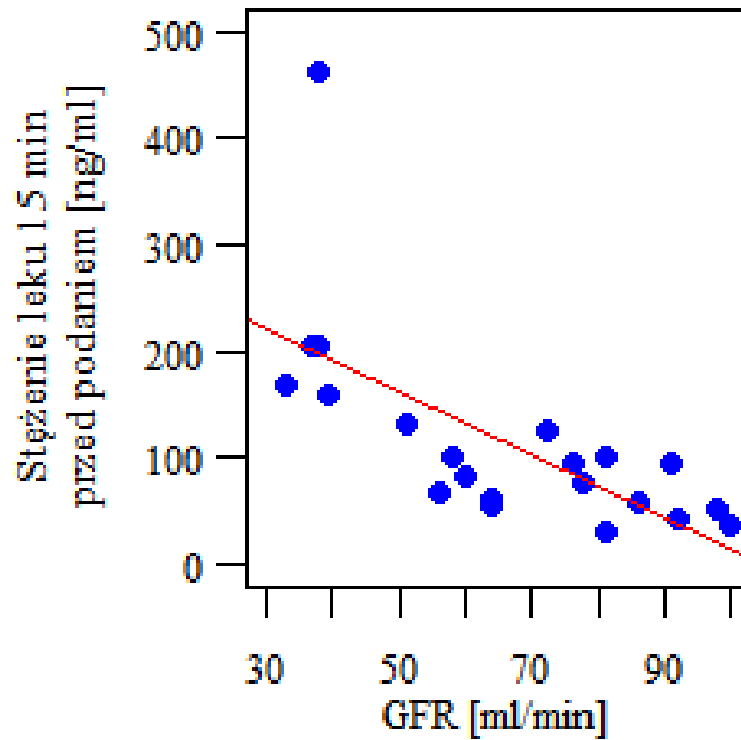
5.3. Dabigatran

GFR koreluje istotnie ($p < 0,05$) i ujemnie ($r < 0$) ze stężeniem leku 15 min przed podaniem i stężeniem leku 4 h po podaniu, a więc im wyższy GFR tym niższe stężenie.

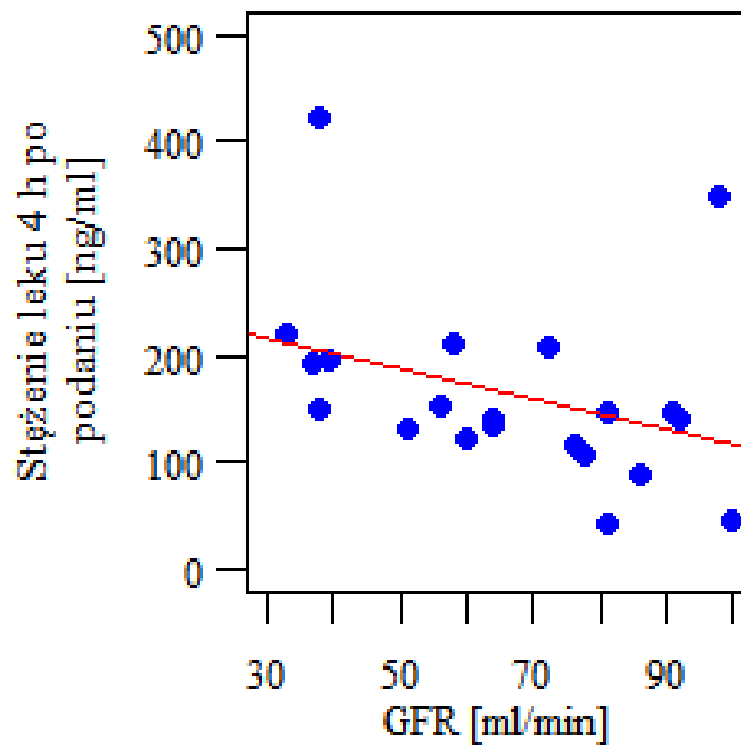
Tabela 14. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia dabigatranu.

Stężenia	GFR
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r = -0,79, p < 0,001 *$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r = -0,491, p = 0,024 *$

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)



Rycina 35. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia dabigatranu przed podaniem dawki leku.



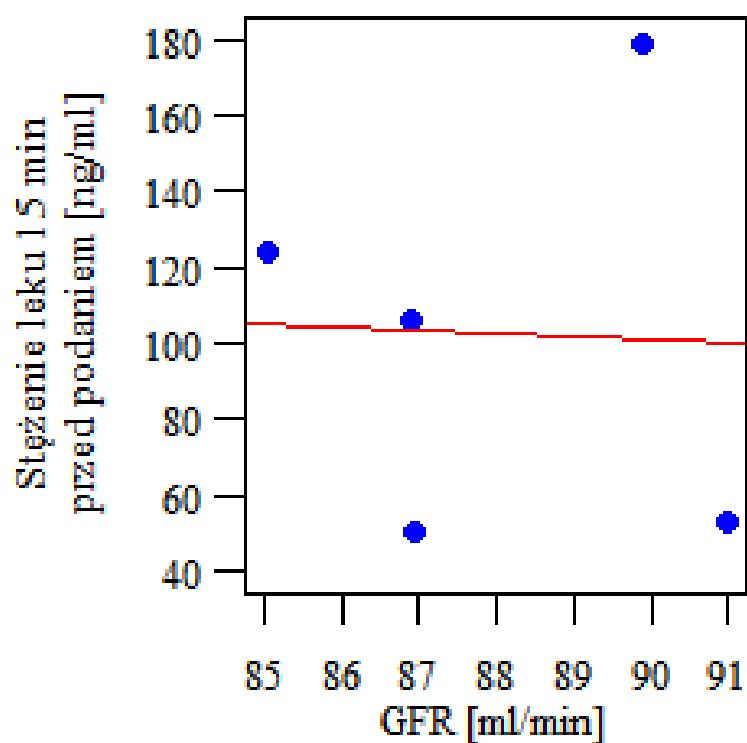
Rycina 36. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia dabigatranu po podaniu dawki leku.

5.4. Rywaroksaban

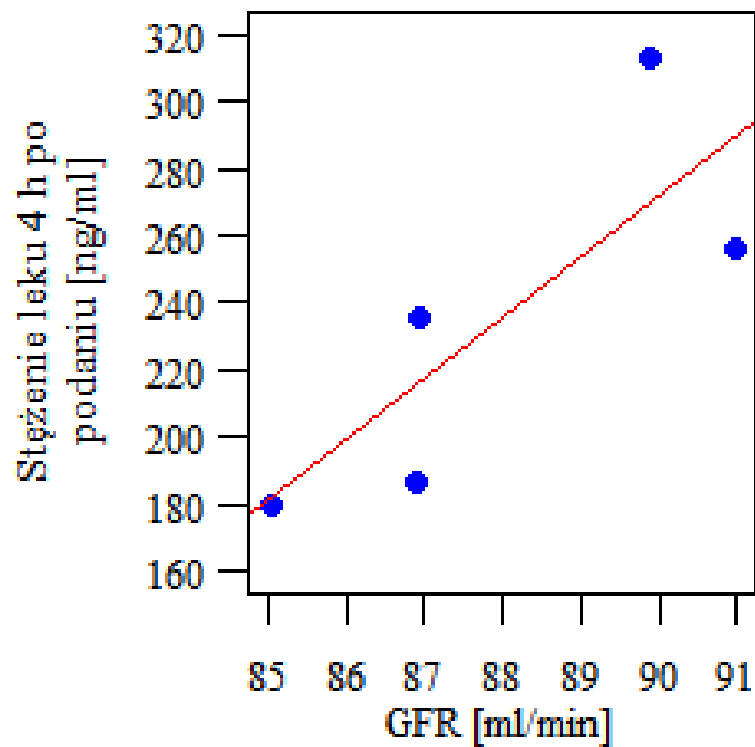
Brak istotnych zależności (wszystkie $p > 0,05$).

Tabela 15. Wpływ wskaźnika filtracji kłębuszkowej na stężenia rywaroksabanu.

Stężenia	GFR
	Współczynnik korelacji Spearmana
Stężenie leku 15 min przed podaniem [ng/ml]	$r = -0,103$, $p = 0,87$
Stężenie leku 4 h po podaniu [ng/ml]	$r = 0,872$, $p = 0,054$



Rycina 37. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia rywaroksabanu przed podaniem dawki leku.



Rycina 38. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia rywaroksabanu po podaniu dawki leku.

6. Najsilniejsza korelacja jeśli chodzi o parametr charakterystyki pacjenta

Najwyższe współczynniki korelacji zależności stężenia leku od danego parametru występują przy GFR.

VI. DYSKUSJA

Obecnie, ze względu na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa DOAC, grupa ta staje się opcją pierwszego rzutu dla wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia za ich pomocą. Już w 2017 r. Salmonson i wsp. w opinii z warsztatów Europejskiej Agencji Leków opublikowanej w *European Heart Journal* zastanawiali się czy oznaczanie stężenia doustnych leków przeciwkrzepliowych niebędących antagonistami witaminy K nie powinno być wskazane także w innych sytuacjach klinicznych aniżeli tylko w sytuacjach awaryjnych czy podejrzenia przedawkowania. Przytoczono wiele sytuacji klinicznych, w których oznaczenie stężenia mogłoby być przydatne m.in. były to ekstremalnie niskie i wysokie masy ciała. Jednak standaryzowane i walidowane testy chromogenne wchodziły dopiero do użycia w dużych ośrodkach klinicznych, a normy przy jakich DOAC wykazują działanie terapeutyczne znane były jedynie dla dabigatranu.[44] Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi terapii DOAC, można rozważyć terapię monitorowaną w ośrodkach specjalistycznych w celu kontrolowania ryzyka krwawienia, a w szczególnych sytuacjach klinicznych może być konieczne zmierzenie stężenia leku we krwi.[13]. W wytycznych ESC 2020 dotyczących diagnostyki i leczenia migotania przedsionków temat oznaczenia stężeń leków we krwi zawiera się jedynie w kilku zdaniach i poruszany jest przy okazji omówienia aktywnych krwawień podczas leczenia przeciwkrzepliwego. Z drugiej strony autorzy wspominają o tym, że terapia monitorowana ma coraz większe znaczenie w dużych ośrodkach klinicznych i w niedługim okresie może stać się ona powszechna w rutynowym leczeniu. [5] Lin i wsp. opisali populację 46 pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych dabigatranem. Okazało się, że stężenia minimalne przed wzięciem kolejnej dawki dabigatranu było wyższe u pacjentów w wieku >75 lat, z masą ciała < 60 kg, z klirensiem kreatyniny (CrCl) < 50 ml/min, z wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc >3 punkty, i HAS-BLED > 3 punkty. Analiza wielokrotnej regresji liniowej zidentyfikowała masę ciała i kreatyninę w surowicy jako kluczowe czynniki prognozujące stężenie minimalne. Doszli oni do wniosku, że monitorowanie stężenia dabigatranu można rozważyć u pacjentów z ryzykiem nadmiernej ekspozycji, zwłaszcza u pacjentów z niską masą ciała i niewydolnością nerek. A także w celu wykrycia pacjentów ze skrajnie niskim stężeniem leku [45] Reilly i wsp. w analizie farmakokinetycznej badania RE-LY opisali ogromną populację 9183 pacjentów. Doszli do wniosku, że istnieje korelacja między skutkami ubocznymi, zwłaszcza krwawieniem a wysokim stężeniem dabigatranu. Dlatego

stwierdzili, że monitorowanie w określonej populacji ma sens i jest efektywne.[46] Pacjenci z krwawieniem mieli istotnie wyższe średnie stężenie dabigatranu niż pacjenci bez krwawienia. Zastanawiającym był fakt, że maksymalne wartości stężeń dabigatranu nie miały wartości prognostycznej. Dobór dawki dabigatranu zgodnie z wytycznymi skutkowało odpowiednim średnim stężeniem leku we krwi z akceptowalną powtarzalnością. Wyniki te potwierdziły tezę, że najważniejsze jest odpowiednie dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. [47] Terapię monitorowaną podczas leczenia rywaroksabanem oraz apiksabanem opisano w wielu badaniach. Potwierdziły one, że DOAC są bezpieczną grupą leków przeciwzakrzepowych, których dawkowanie można dostosowywać do profilu pacjenta. Doprowadza to do skutecznego i bezpiecznego leczenia, ale niezwykle ważne jest wykluczenie możliwych czynników zakłócających farmakokinetykę leków podczas kwalifikacji do takiego leczenia.[48][49] W praktycznym przewodniku dotyczącym stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K Europejskiego Stowarzyszenia Rytmu Serca (EHRA) z 2021r. pojawił się krótki rozdział na temat wskazań do oznaczenia stężenia DOAC w osoczu pacjentów, podejścia technicznego, pułapek i szacowanych przekrojów stężeń. Zostały w nim wymienione sytuacje kliniczne, w których warto oznaczyć stężenie leków w osoczu pacjentów takie jak: krwawienie podczas terapii DOAC, pacjenci wymagający pilnej interwencji chirurgicznej, pacjenci wymagający planowych zabiegów, podejrzenie przedawkowania DOAC, pacjenci z udarem mózgu, możliwe interakcje lekowe, skrajne masy ciała czy pacjenci z przewlekłą chorobą nerek. [10] Jednak wytyczne te przedstawiają wyniki z pojedynczych badań farmakokinetycznych i odnoszą się do rzadkich sytuacji klinicznych. Treść najnowszych dokumentów pokazuje, że temat oznaczania stężeń leków w osoczu pacjentów jest nadal świeży i nie do końca poznany. Wciąż nie ma wystarczających argumentów w oparciu o które moglibyśmy sprecyzować w jakich dokładnie sytuacjach klinicznych powinniśmy badać stężenia DOAC i jakie są docelowe normy dla każdego z nich. Poza tym nie dysponujemy również wytycznymi na temat szczegółowego postępowania w zależności od wyników stężeń. Aby wyciągnąć szersze wnioski i sprecyzować odpowiednie postępowanie zależne od stężeń leków potrzebne są dalsze badania kliniczne. Powyższe pokazuje słuszność przeprowadzenia niniejszego badania. Niezwykle trudno było znaleźć pacjentów spełniających kryterium masy ciała oraz mających jednocześnie wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego z użyciem DOAC. Kolejną przeszkodę stanowił dosyć wysoki koszt leczenia za pomocą leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K w Polsce, który na dzień pisania pracy wynosił około 130-150 zł za miesiąc terapii. Każdy pacjent musiał już wcześniej

zażywać DOAC lub wyrazić na nie zgodę przed planowanym włączeniem do badania. Na przestrzeni ponad 2 lat udało się zbadać wyselekcjonowaną grupę 38 pacjentów. Praca pokazała, że warto oznaczać stężenia DOAC w osoczu pacjentów ze skrajnymi masami ciała. Trzech pacjentów miało stężenia za niskie, a tym samym nieterapeutyczne i byli oni teoretycznie bardziej narażeni na wystąpienie incydentów zakrzepowo-zatorowych. Natomiast u jednej pacjentki stężenia dabigatranu były za wysokie przed i po wzięciu tabletki i była ona narażona na wystąpienie groźnego dla życia krwawienia. Wzięcie udziału w badaniu pozwoliło większości pacjentów upewnić się, że stosowane przez nich leczenie jest skuteczne oraz bezpieczne i mieszczą się oni w przedziale terapeutycznym zalecanych stężeń leków. U kilku pacjentów, u których stężenia były nieprawidłowe zmieniono lek na inny DOAC lub antagonistę witaminy K. Takie postępowanie teoretycznie zredukowało prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń zatorowo- zakrzepowych czy groźnych dla życia krwawień, a więc pacjenci odnieśli istotną korzyść z udziału w badaniu.

Przeprowadzono również analizę statystyczną zależności masy ciała, wieku czy wartości przesączania kłębuszkowego z osiąganymi stężeniami leków we krwi. Z analizy wynika, że masa ciała nie koreluje liniowo z osiąganymi stężeniami. Natomiast wiek pacjentów istotnie koreluje ze stężeniami wszystkich leków branych pod uwagę łącznie 4 godziny po wzięciu leków. Korelacja wieku i stężenia leku we krwi występuje również w przypadku dabigatranu 15 min przed wzięciem kolejnej dawki tego DOAC.

Poza tym GFR koreluje istotnie i ujemnie ze stężeniem wszystkich leków branych pod uwagę łącznie na 15 minut przed podaniem tabletki. W przypadku apiksabanu GFR koreluje także istotnie ze stężeniem 4 godziny po podaniu leku. Dla dabigatranu GFR koreluje istotnie ze stężeniem przed i po podaniu leku. A jeśli chodzi o rywaroksaban nie wykazano zależności.

Wskaźnik filtracji kłębuszkowej(GFR) okazał się parametrem mającym najsilniejszą korelację ze stężeniem leku we krwi u wszystkich pacjentów.

VII. WNIOSKI

1. Stężenia DOAC u osób z ekstremalnie wysoką lub niską masą ciała w większości mieszczą się w przedziale stężeń uznanych za terapeutyczne.
2. U niewielkiego odsetka pacjentów z niską masą ciała obserwowano wyższe niż pożądane stężenia DOAC we krwi co może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawień. U pacjentów z dużą masą ciała obserwowano przypadki niższego niż pożądane stężenia DOAC we krwi co zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo- zatorowych.
3. Dla oby dwóch zakresów masy ciała nie obserwowano liniowej zależności ze stężeniami leków we krwi.
4. Największą korelację ze stężeniem wszystkich DOAC, branych pod uwagę razem ma wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR). Im jest on niższy tym stężenia leków we krwi są wyższe.
5. Oznaczanie stężenia bezpośrednich doustnych antykoagulantów u pacjentów z wysoką lub niską masą ciała odgrywa znaczenie w zarządzaniu ryzykiem powikłań krwotocznych oraz selekcjonowaniem pacjentów ze zbyt małą efektywnością terapii.

VIII. STRESZCZENIA

1. Streszczenie w języku polskim

Antykoagulanty od wielu lat są podstawową grupą farmaceutyków stosowaną w medycynie. Istnieje wiele grup leków działających w różnych miejscach kaskady krzepnięcia. Przykładami nowych doustnych antykoagulantów są dabigatran- bezpośredni inhibitor trombiny oraz apiksaban i rywaroksaban- bezpośrednie inhibitory czynnika Xa. Leki te wydalane są w różnym stopniu przez nerki oraz z kałem w wyniku metabolizmu wątrobowego. Ich stężenie w osoczu zależy od interakcji z innymi lekami oraz z pożywieniem. Istnieje niewiele bezwzględnych przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego z użyciem DOAC- są to na przykład skaza krwotoczna czy aktywne istotne klinicznie krwawienie czy jakiegokolwiek krwawienie do OUN. Obecnie dominującym skrótem oznaczającym doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K jest akronim DOAC. Wskazania do leczenia DOAC pokrywają się z większością wskazań do stosowania innych leków przeciwzakrzepowych. Przeciwwskazaniami są głównie obecność sztucznych zastawek serca, ciężkiej lub umiarkowanej stenozы mitralnej, $GFR < 15$, ciąża i karmienie piersią. Farmakodynamika oraz farmakokinetyka są różne u osób otyłych w porównaniu z osobami o normalnej lub skrajnie niskiej masie ciała. Waga pacjenta ma wpływ na zachodzące w organizmie procesy absorpcji, dystrybucji, metabolizmu czy wydalania. Terapia monitorowana polega na pomiarze stężenia leku we krwi pacjenta i doborze dawki w oparciu o wyniki pomiaru. DOAC nie wymagają rutynowego monitorowania. Jednak istnieją sytuacje kliniczne jak na przykład pacjenci z wysoką lub skrajnie niską masą ciała, gdzie terapia monitorowana może wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Dlatego w oparciu o kryteria doboru pacjentów w głównych wieloośrodkowych badaniach klinicznych celem pracy było oznaczenie stężenia DOAC w osoczu pacjentów z masą ciała $< 50\text{kg}$ oraz $> 100\text{kg}$ dla dabigatranu oraz $< 50\text{kg}$ i $> 120\text{kg}$ dla rywaroksabanu i apiksabanu. Oznaczono stężenia DOAC u 38 pacjentów rasy kaukaskiej na 15 min przed przyjęciem kolejnej dawki DOAC oraz 4 godziny po przyjęciu. Próbki badane były w specjalnych analizatorach, używając testów specyficznych dla danego leku. Na podstawie własnych doświadczeń za prawidłowe stężenie każdego z DOAC uznano wartość $40\text{-}200\text{ng/ml}$. Stężenie ponad 400ng/ml uznawano za niebezpieczne. Większość pacjentów mieściło się w przedziale terapeutycznym. Jednak kilku pacjentów z wysoką masą ciała okazało się mieć stężenia za niskie. A jedna pacjentka ze skrajnie niską masą ciała miała te stężenia za wysokie. W związku z czym praca pokazała, że terapia monitorowana podczas leczenia DOAC u

pacjentów ze skrajnie wysoką lub niską masą ciała ma wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność terapii.

2. Streszczenie w języku angielskim

For many years, anticoagulants have been the basic group of pharmaceuticals used in medicine. There are many classes of drugs that act at different sites in the clotting cascade. Examples of new oral anticoagulants are dabigatran, a direct thrombin inhibitor, and apixaban and rivaroxaban, direct factor Xa inhibitors. These drugs are excreted by the kidneys and with the faeces through hepatic metabolism. Their plasma concentration depends on interactions with other drugs and with food. There are few absolute contraindications to anticoagulant treatment with DOAC, such as hemorrhagic diathesis or clinically significant bleeding or any CNS bleeding. The currently predominant acronym for direct non-vitamin K antagonists is the acronym DOAC. The indications for the treatment of DOAC coincide with the majority of indications for the use of other anticoagulants. Contraindications are mainly the presence of artificial heart valves, severe or moderate mitral stenosis, GFR <15, pregnancy and breastfeeding. Pharmacodynamics and pharmacokinetics are different in obese subjects compared to those of normal or extremely low body weight. The patient's weight affects the absorption, distribution, metabolism and excretion processes. Monitored therapy is about to measure the concentration of the drug in the patient's blood and select the dose based on the measurement results. DOACs do not require routine monitoring. However, there are clinical situations, such as patients with high or extremely low body weight, where monitored therapy may affect the efficacy and safety of the therapy. Therefore, based on the selection criteria of patients in the main multicentre clinical trials, the aim of the study was to determine the concentration of DOAC in the plasma of patients with body weight <50 kg and> 100 kg for dabigatran and <50 kg and> 120 kg for rivaroxaban and apixaban. DOAC levels were determined in 38 Caucasian patients 15 minutes before taking the next dose of DOAC and 4 hours later. The samples were tested in special analyzers using drug-specific tests. Based on our own experience, the correct concentration of each DOAC was considered to be 40-200ng / ml. Concentrations over 400ng / ml were considered unsafe. Most of the patients fell within the therapeutic range. However, a few high weight patients were found to have levels that were too low. And one patient with extremely low body weight had these levels too high. Therefore, the work showed that monitored therapy during the treatment of DOAC in patients

with extremely high or low body weight has an impact on the safety and effectiveness of the therapy.

IX. PIŚMIENICTWO

- [1] M. S. Krzysztof J. Filipiak, “Wskazania i ograniczenia długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego w kardiologii,” *Chor. Serca i Naczyń*, vol. 14, no. 5, pp. 278–283, 2017.
- [2] “Adams CD, Anger KA, Greenwood BC, Fanikos J. Antithrombotic pharmacotherapy. Chapter 110. In: Irwin and Rippe’s intensive care medicine. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2012. p. 1224–42.”
- [3] [red.] Piotr Gajewski, *Interna Szczeklika*. 2017.
- [4] M. V Huisman and F. A. Klok, “Pharmacological properties of betrixaban,” vol. 20, pp. 16–19, 2018, doi: 10.1093/eurheartj/suy016.
- [5] G. Hindricks *et al.*, “2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS),” *Eur. Heart J.*, vol. 42, no. 5, pp. 373–498, 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [6] J. Stangier, K. Rathgen, H. Stähle, D. Gansser, and W. Roth, “The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 64, no. 3, pp. 292–303, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x.
- [7] Assessment report of Pradaxa, “European Medicine Agency,” vol. 31, 2021.
- [8] Z. M. Shen H, Yao M, Sinz M, Marathe P, Rodrigues AD, “Renal Excretion of Dabigatran: The Potential Role of Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Proteins,” *Mol Pharm*, vol. 16, pp. 4065–76, 2019.
- [9] G. Grzešek *et al.*, “The interactions of nintedanib and oral anticoagulants—molecular mechanisms and clinical implications,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–19, 2021, doi: 10.3390/ijms22010282.
- [10] J. Steffel *et al.*, “2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation,” *EP Eur.*, pp. 1–65, 2021, doi: 10.1093/europace/euab065.
- [11] Frances J Sharom, “ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance,” *PHARMACOGENOMICS NO. 1*, vol. VOL. 9, no. 9, pp. 105–27, 2008.
- [12] S. Marchetti, R. Mazzanti, J. H. Beijnen, and J. H. M. Schellens, “Concise Review: Clinical Relevance of Drug–Drug and Herb–Drug Interactions Mediated by the ABC Transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein),” *Oncologist*, vol. 12, no. 8, pp. 927–941, 2007, doi: 10.1634/theoncologist.12-8-927.

- [13] G. Grzešek, “Therapeutic monitoring of direct oral anticoagulants – a 8-year observational study.,” *Acta Hematol. Pol.*, no. 52, 2021, doi: 10.5603/AHP.a2021.0039.
- [14] P. Gelosa *et al.*, “Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs),” *Pharmacol. Res.*, vol. 135, no. July, pp. 60–79, 2018, doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.016.
- [15] G. Grzešek *et al.*, “The clinical significance of drug–food interactions of direct oral anticoagulants,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 16, 2021, doi: 10.3390/ijms22168531.
- [16] T. Guzik *et al.*, “Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby,” vol. 2012, 2012.
- [17] D. C. Witold Tomkowski, Paweł Kuca, Tomasz Urbanek, “Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa— wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. Konsensus Polski 2017.” .
- [18] B. W. Pruszczyk P., Stępińska J., “[New oral anticoagulants in the prevention of embolic complications in patients with atrial fibrillation. Polish Cardiac Society, Polish Neurological Society and Working Group on Haemostasis of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists ,” . *Kardiol. Pol.*, vol. 70: 979–98, 2012.
- [19] J. Janina Stępińska, B. Wozakowska-Kapłon, P. Pruszczyk, and Z. Kalarus, “Non-vitamin K oral antagonist no more new!,” *Kardiol. Pol.*, vol. 72, no. 9, pp. 854–855, 2014, doi: 10.5603/KP.2014.0180.
- [20] Y. H. Mekaj, A. Y. Mekaj, S. B. Duci, and E. I. Miftari, “New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events,” *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 11, pp. 967–977, 2015, doi: 10.2147/TCRM.S84210.
- [21] A. Chen, E. Stecker, and B. A. Warden, “Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 9, no. 13, p. e017559, 2020, doi: 10.1161/JAHA.120.017559.
- [22] L. E. C. De Baerdemaeker, E. P. Mortier, and M. M. R. F. Struys, “Pharmacokinetics in obese patients,” *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain*, vol. 4, no. 5, pp. 152–155, 2004, doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh042.
- [23] and S. E. Marcus May, Christoph Schindler, “Modern pharmacological treatment of obese patients,” *Ther Adv Endocrinol Metab*, vol. Vol. 11: 1, 2020.
- [24] M. J. Hanley, D. R. Abernethy, and D. J. Greenblatt, “Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 49, no. 2, pp. 71–87, 2010, doi: 10.2165/11318100-000000000-00000.

- [25] K. C. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, “Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.,” *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Mar; 14(3)275-285.
- [26] S. U. Stelfox HT, Ahmed SB, Ribeiro RA, Gettings EM, Pomerantsev E, “Hemodynamic monitoring in obese patients: the impact of body mass index on cardiac output and stroke volume.,” *Crit Care Med.* 2006 Apr; 34(4)1243-6.
- [27] D. S. Lesser GT, “Measurement of adipose tissue blood flow and perfusion in man by uptake of ⁸⁵Kr.,” *J Appl Physiol.* 1967 Nov; 23(5)621-30.
- [28] V. A. Pacifici GM, “Methods of determining plasma and tissue binding of drugs. Pharmacokinetic consequences,” *Clin Pharmacokinet.* 1992 Dec; 23(6)449-68.
- [29] R. Gandhi, A, Moorthy, B, Ghose, “Drug disposition in pathophysiological conditions.,” *Curr Drug Metab* 2012; 13 1327–1344.
- [30] et al. Brill, MJE, Diepstraten, J, Van Rongen, A, “Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children.,” *Clin Pharmacokinet* 2012; 51 277–304.
- [31] et al. Hall, JE, Crook, ED, Jones, DW, “Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease.,” *Am J Med Sci* 2002; 324 127–137.
- [32] J. S. Kang and M. H. Lee, “Overview of therapeutic drug monitoring,” *Korean J. Intern. Med.*, vol. 24, no. 1, pp. 1–10, 2009, doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
- [33] V. S., “Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring,” *ClinPharmacokinet* 1987;13:131-140.
- [34] S. Kitchen, E. Gray, I. Mackie, T. Baglin, and M. Makris, “Measurement of non-Coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology,” *Br. J. Haematol.*, vol. 166, no. 6, pp. 830–841, 2014, doi: 10.1111/bjh.12975.
- [35] B. T. Samuelson, A. Cuker, D. M. Siegal, M. Crowther, and D. A. Garcia, “Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review,” *Chest*, vol. 151, no. 1, pp. 127–138, 2017, doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1462.
- [36] et al. Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, “Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants,” *Blood Rev.*, vol. 31, pp. 77–84, 2017.
- [37] F. E. Lippi G, “Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus?,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 53, no. 2, pp. 185–197, 2015.
- [38] G. Grześk, E. Janiszewska, B. Malinowski, A. Kubica, and M. Wiciński, “Adherence in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran,” *Kardiol. Pol.*, vol. 76, no. 11, pp. 1562–1563, 2018, doi: 10.5603/KP.a2018.0194.

- [39] et al Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.,” *N Engl J Med* 2009; 361 1139– 51.
- [40] I. B. D. advisory committee Briefing and A. at: F. website. A. 26 A. 2016, “No Title.”
- [41] et al. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.,” *N Engl J Med* 2011; 365 883– 91.
- [42] “AG Bayer HealthCare. Rivaroxaban FDA Advisory Committee Briefing Document. 2011. Available at <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm270797.pdf>. Accessed 8 March 2.”
- [43] et al. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, “Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight: insights from the ARISTOTLE trial.,” *Circ.* 2019; 139 2292– 300.
- [44] T. Salmonson, J. M. Dogne, H. Janssen, J. G. Burgos, and P. Blake, “Non-vitamin-Koral anticoagulants and laboratory testing: Now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA),” *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Pharmacother.*, vol. 3, no. 1, pp. 42–47, 2017, doi: 10.1093/ehjcvp/pvw032.
- [45] S. Y. Lin *et al.*, “Factors affecting serum concentration of dabigatran in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation,” *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 118, no. 7, pp. 1154–1160, 2019, doi: 10.1016/j.jfma.2018.11.013.
- [46] P. A. Reilly *et al.*, “The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: The RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy),” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 4, pp. 321–328, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.104.
- [47] P. Šinigoj *et al.*, “Dabigatran Concentration: Variability and Potential Bleeding Prediction In ‘Real-Life’ Patients With Atrial Fibrillation,” *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 117, no. 5, pp. 323–329, 2015, doi: 10.1111/bcpt.12417.
- [48] et al. Billoir P, Barbay V, Joly LM, “Anti-Xa oral anticoagulant plasma concentration assay in real life: rivaroxaban and apixaban quantification in emergency with LMWH calibrator,” *Ann Pharmacother*, vol. 53, no. 4, pp. 341–347, 2019.
- [49] S. H. Park *et al.*, “Evaluation of global laboratory methods and establishing on-therapy ranges for monitoring apixaban and rivaroxaban: Experience at a single institution,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 33, no. 5, pp. 1–8, 2019, doi: 10.1002/jcla.22869.

X. ZAŁĄCZNIKI

SPIS TABEL

Tabela 1. Rozkład leków przyjmowanych przez badaną populację pacjentów.....	25
Tabela 2. Podstawowa charakterystyka grupy badanej.....	27
Tabela 3. Stężenia w przedziale terapeutycznym (40-400ng/ml).....	30
Tabela 4. Wpływ masy ciała na stężenia leków.....	32
Tabela 5. Wpływ masy ciała na stężenia apiksabanu.....	34
Tabela 6. Wpływ masy ciała na stężenia dabigatranu.....	35
Tabela 7. Wpływa masy ciała na stężenia rywaroksabanu.....	37
Tabela 8. Wpływ wieku pacjentów na stężenia leków.....	38
Tabela 9. Wpływ wieku pacjentów na stężenia apiksabanu.....	40
Tabela 10. Wpływ wieku pacjentów na stężenia dabigatranu.....	41
Tabela 11. Wpływ wieku pacjentów na stężenia rywaroksabanu.....	43
Tabela 12. Wpływ wskaźnika filtracji kłębuszkowej na stężenie leków.....	44
Tabela 13. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia apiksabanu.....	46
Tabela 14. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia dabigatranu.....	47
Tabela 15. Wpływ wskaźnika filtracji kłębuszkowej na stężenia rywaroksabanu.....	49

SPIS RYCIN

Rycina 1. Kaskada krzepnięcia i miejsca działania leków przeciwkrzepliwych.....	8
Rycina 2. Kaskada krzepnięcia oraz punkty działania antykoagulantów oraz leków przeciwplatekowych.....	12
Rycina 3. Absorpcja i metabolizm DOAC.....	14
Rycina 4. Zmiany w farmakokinetyce leków związane z otyłością.....	17
Rycina 5. Rozkład leków przyjmowanych przez badaną populację pacjentów.....	25
Rycina 6. Rozkład płci populacji badanej.....	25
Rycina 7. Rozkład osób przyjmujących pełną dawkę DOAC oraz dawkę zredukowaną.....	26
Rycina 8. Wiek pacjentów przyjmujących DOAC.....	28
Rycina 9. Masa pacjentów przyjmujących DOAC.....	28
Rycina 10. Stężenie kreatyniny badanej grupy pacjentów.....	29
Rycina 11. GFR badanej grupy pacjentów.....	29
Rycina 12. Procentowy rozkład stężeń mieszczących się w przedziale terapeutycznym dla każdego leku z osobna przed podaniem oraz po podaniu dawki leku.....	31
Rycina 13. Rozkład stężeń leków przed podaniem kolejnej dawki leku.....	31
Rycina 14. Rozkład stężeń leków 4 godziny po podaniu kolejnej dawki leku.....	32
Rycina 15. Wpływ masy ciała na stężenia leków przed podaniem dawki.....	33
Rycina 16. Wpływ masy ciała na stężenia leków po podaniu dawki.....	33
Rycina 17. Wpływ masy ciała na stężenia apiksabanu przed podaniem dawki leku.....	34
Rycina 18. Wpływ masy ciała na stężenia apiksabanu po podaniu leku.....	35
Rycina 19. Wpływ masy ciała na stężenia dabigatranu przed podaniem dawki leku.....	36
Rycina 20. Wpływ masy ciała na stężenia dabigatranu po podaniu dawki leku.....	36
Rycina 21. Wpływ masy ciała na stężenia rywaroksabanu przed podaniem dawki leku.....	37
Rycina 22. Wpływ masy ciała na stężenia rywaroksabanu po podaniu dawki leku.....	38

Rycina 23. Wpływ wieku pacjentów na stężenia leków przed podaniem dawki.....	39
Rycina 24. Wpływ wieku pacjentów na stężenia leków po podaniu dawki.....	39
Rycina 25. Wpływ wieku pacjentów na stężenia apiksabanu przed podaniem dawki leku.....	40
Rycina 26. Wpływ wieku pacjentów na stężenia apiksabanu po podaniu dawki leku.....	41
Rycina 27. Wpływ wieku pacjentów na stężenia dabigatranu przed podaniem dawki leku.....	42
Rycina 28. Wpływ wieku pacjentów na stężenia dabigatranu po podaniu dawki leku.....	42
Rycina 29. Wpływ wieku pacjentów na stężenia rywaroksabanu przed podaniem dawki leku.	43
Rycina 30. Wpływ wieku pacjentów na stężenia rywaroksabanu po podaniu dawki leku.....	44
Rycina 31. Wpływ filtracji kłębuszkowej na stężenia leków przed podaniem dawki leku.....	45
Rycina 32. Wpływ filtracji kłębuszkowej na stężenia leków po podaniu dawki leku.....	45
Rycina 33. Wpływ filtracji kłębuszkowej na stężenia apiksabanu przed podaniem dawki leku.....	46
Rycina 34. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia apiksabanu po podaniu dawki leku.....	47
Rycina 35. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia dabigatranu przed podaniem dawki leku.....	48
Rycina 36. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia dabigatranu po podaniu dawki leku.....	48
Rycina 37. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia rywaroksabanu przed podaniem dawki leku.....	49
Rycina 38. Wpływ wskaźnika przesączania kłębuszkowego na stężenia rywaroksabanu po podaniu dawki leku.....	50

ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

KB 243/2019

Bydgoszcz, 26.02.2019 r.

Działając na podstawie art.29 Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U.Nr 47 poz.480) oraz Zarządzeniem Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu 26.02.2019 r. przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek
II Katedra Kardiologii
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- dr n. med. Anita Woźniak Wiśniewska, dr n. med. Magdalena Węglarz, dr n. med. Dorota Bednarska, dr n. med. Magdalena Grochowska, dr n. med. Wojciech Gilewski, dr n. med. Joanna Banach, dr n. med. Jan Błazejewski, dr n. med. Robert Bujak, dr n. med. Danuta Karasek, lek. Łukasz Wołowiec, mgr Magdalena Ściesińska, lek. Daniel Rogowicz, lek. Mateusz Kusiak, lek. Bartosz Górny, lek. Kuba Konieczny, lek. Przemysław Sawicki, lek. Kamil Kwas, lek. Kinga Kuriga, lek. Andrzej Zieliński, lek. Wojciech Hertmanowski, lek. Adrianna Skibiszewska, lek. Kamil Kamiński, lek. Maciej Lewiński, lek. Dominika Poprawa, lek. Jarosław Pietrzak, lek. Marcin Walukiewicz,

w sprawie badania:

„Ocena skuteczności leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg oraz poniżej 50 kg.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej zgody na takie badanie;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych pacjentów, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach;

informacji i świadomej zgody na udział w badaniu na jednej karcie.
Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; Nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, z wyjątkiem publikacji danych osobowych.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty posiedzenia (26.02.2019 r.) do końca 2024 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

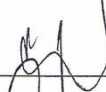
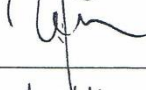
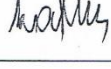

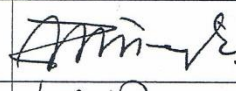
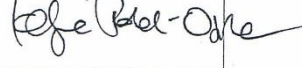
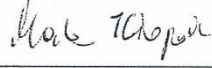
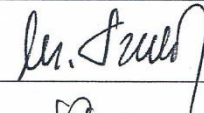

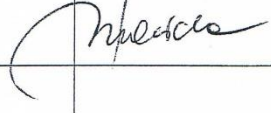
Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Otrzymuje:
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Grzešek
II Katedra Kardiologii
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

na posiedzeniu Komisji Bioetycznej

w dniu 26.02.2019 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z-ca przewodniczącego	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska		
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń		
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec		
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk		
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK		
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopotcka		
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM		
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska		
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka		
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk		
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska		