

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

POSTOJE FARMACEUTŮ K PŘÍMÝM PERORÁLNÍM ANTIKOAGULANCIÍM
PHARMACISTS' ATTITUDES TOWARDS DIRECT ANTICOAGULANTS

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Hradec Králové

2021

Tereza Mertová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Tereza Mertová

Dne

Podpis

Poděkování

Chtěla bych poděkovat vedoucímu diplomové práce doc. PharmDr. Josefu Malému, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady a trpělivost při jejím vytváření. Ráda bych poděkovala také PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D., za vstřícnost a čas, který mi při konzultacích práce věnovala, a Mgr. Simoně Dvořáčkové za ochotu a pomoc při statistickém zpracování dat. Poděkování patří i respondentům, kteří se zúčastnili dotazníkového šetření.

V neposlední řadě děkuji svému partnerovi za podporu při psaní této práce.

Obsah

| | |
|--|----|
| Abstrakt..... | 5 |
| Abstract..... | 7 |
| Seznam zkratk | 9 |
| 1. Úvod a cíl práce | 10 |
| 2. Teoretická část | 11 |
| 2.1 Metodika řešerše | 11 |
| 2.2 Ischemická cévní mozková příhoda | 12 |
| 2.2.1 Patofyziologie ICMP..... | 12 |
| 2.2.2 Klasifikace ICMP..... | 13 |
| 2.2.3 Kardioembolická ICMP | 15 |
| 2.2.4 Prevence kardioembolické ICMP u pacientů s FiS | 18 |
| 2.2.5 Terapie akutní kardioembolické ICMP a následných komplikací | 21 |
| 2.2.6 Sekundární prevence po kardioembolické ICMP u pacientů s FiS..... | 23 |
| 2.2.7 DOAC | 25 |
| 2.3 Adherence pacientů k léčbě rivaroxabanem a apixabanem včetně perzistence | 30 |
| 3. Praktická část | 41 |
| 3.1 Metodika | 41 |
| 3.2 Výsledky | 43 |
| 3.2.1 Charakteristika respondentů | 43 |
| 3.2.2 Zkušenosti s DOAC v lékárně | 45 |
| 3.2.3 Edukace ohledně léčby DOAC..... | 49 |
| 3.2.4 Bezpečnost a účinnost léčby DOAC u pacientů s FiS..... | 53 |
| 3.2.5 Přínosy a limity léčby DOAC..... | 54 |
| 3.2.6 Adherence k léčbě DOAC..... | 60 |
| 3.3 Diskuze | 62 |
| 4. Závěr | 70 |
| 5. Seznam tabulek | 71 |
| 6. Seznam obrázků včetně grafů | 73 |
| 7. Literatura..... | 74 |
| 8. Přílohy | 85 |

Abstrakt

Postoje farmaceutů k přímým perorálním antikoagulancím

Autor: Tereza Mertová

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Úvod a cíle: Na poskytování odborných informací týkajících se léčby přímými perorálními antikoagulancii (DOAC) se podílí také farmaceuti během dispenzace DOAC pacientům. Jejich postoje a znalosti stran léčby DOAC jsou proto klíčové pro optimalizaci péče o pacienty užívající DOAC. Cílem práce bylo analyzovat postoje, zkušenosti, návyky a názory farmaceutů týkající se léčby DOAC.

Metodika: Od března do května roku 2021 byli elektronickým anonymním dotazníkem osloveni farmaceuti ze tří Okresních sdružení lékárníků (OSL). Dotazník se skládal ze 32 otázek zaměřených na frekvenci výdeje DOAC, sebejistotu farmaceutů v oblasti léčby DOAC, informace poskytované pacientům v průběhu dispenzace DOAC, benefity a limity léčby DOAC v porovnání s léčbou warfarinem a adherenci pacientů k léčbě DOAC. Výsledky byly zpracovány pomocí deskriptivní statistiky a dále analyzovány s využitím parametrických i neparametrických testů.

Výsledky: Šetření se zúčastnilo celkem 162 farmaceutů, z nichž bylo do analýzy zahrnuto 139, kteří za poslední rok vydávali léčivé přípravky v lékárně (průměrný věk 37,8 let; 91 % žen). Celková návratnost dotazníku ze všech OSL činila 14 %, nejvyšší byla u farmaceutů z OSL Brno-venkov. Nejvíce respondentů pracovalo ve „streetové“ veřejné lékárně (42 %); v nemocniční lékárně to bylo 11 %. Většina respondentů dosáhla magisterského vzdělání (64 %); specializovanou způsobilost získalo 47 %. Nejméně jednou za dva dny vydávala DOAC více než polovina respondentů (54 %). S frekvencí výdeje DOAC se zvyšovala sebejistota respondentů při dispenzaci těchto léčiv ($p < 0,001$). Nejvíce sebejistí při poskytování informací ohledně DOAC byli respondenti z nemocniční lékárny ($p = 0,044$). Sebejistí respondenti během dispenzace pacienty více informovali o indikacích léčby DOAC ($p = 0,003$), o způsobu užití DOAC ($p < 0,001$), o možných nežádoucích účincích léčby DOAC ($p = 0,001$) i o možném vzniku lékových interakcí mezi DOAC a ostatními léčivy ($p = 0,001$). Nejvíce farmaceutů považovalo DOAC za bezpečnější (78 %) a stejně účinná (42 %) léčiva v porovnání s warfarinem. Podle více než poloviny respondentů (61 %) byli pacienti o principech léčby DOAC dostatečně informováni předepisujícím lékařem. Za edukaci pacientů se cítili farmaceuti zodpovědní téměř stejnou měrou jako předepisující lékař, většinu z nich však limitoval nezájem pacientů a nedostatek času při dispenzaci. Adherenci k léčbě u pacientů s FIS považovala většina respondentů za dostatečnou, nejdůležitějším nástrojem pro podporu adherence byly podle nich motivační rozhovory se zdravotníkem a individuální konzultace v lékárně.

Závěr: Farmaceuti se v oblasti léčby DOAC cítí sebejistě a jsou si vědomi své role v edukaci pacientů v oblasti DOAC. Stále je však nutné dbát na dostatečné povědomí o rizicích i přínosech léčby a na ověření, zda pacienti získaným informacím správně porozuměli.

Abstract

Pharmacists' attitudes towards direct anticoagulants

Author: Tereza Mertová

Supervisor: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy

Introduction and Objective: Pharmacists are involved in providing of professional information about direct oral anticoagulants (DOAC) treatment during DOAC dispensation to patients. Their attitudes and knowledge about DOAC treatment are therefore crucial for optimisation of pharmaceutical care of patients taking DOAC. The objective of this thesis was to analyze attitudes, experience, habits and opinions of pharmacists regarding the DOAC treatment.

Methodology: Pharmacists from three District Pharmacists' Associations (OSL) were addressed to participate in an electronic anonymous questionnaire between March and May 2021. Questionnaire consisted of 32 items focusing on the frequency of DOAC dispensation, pharmacist self-confidence about DOAC, information provided to patients during DOAC dispensation, benefits and limits of DOAC treatment compared to treatment with warfarin, and patient adherence to DOAC treatment. The results were processed using descriptive statistics and further analyzed by parametric and nonparametric tests.

Results: A total of 162 pharmacists participated in the survey, of whom 139 were included in the final analysis, as they had an experience with dispensing DOAC in previous year (mean age 37,8 years; 91 % women). Response rate of the questionnaire from all three OSLs was 14 %, the highest was among pharmacists from OSL Brno-venkov. Most respondents were employed in a "street" community pharmacy (42 %); in hospital pharmacy it was 11%. Majority of respondents received a master's degree (64 %); 47 % had acquired specialized qualification. More than half of respondents (54 %) dispensed DOAC at least once every two days. As the frequency of DOAC dispensation increased, so did the self-confidence of respondents while dispensing DOAC ($p < 0,001$). Respondents from hospital pharmacies were the most confident in providing information about DOAC ($p = 0,044$). During dispensation, self-confident respondents used to inform patients more about the indications of DOAC treatment ($p = 0,003$), handling the DOAC ($p < 0,001$), possible side effects of DOAC treatment ($p = 0,001$), even about the possible drug interactions between DOAC and other drugs ($p = 0,001$). Most pharmacists considered DOAC to be safer (78 %) and equally effective (42 %) drugs compared to warfarin. According to more than half of the respondents (61 %), patients were adequately educated from their prescribing physician about the principles of DOAC treatment. Pharmacists felt the same responsibility for the patients education as physicians, but they were limited mostly by lack of time and patients' interest. Medication adherence

in patients with atrial fibrillation was considered to be adequate by most of the respondents. They perceived motivational interviews with a healthcare professional and individual consultations in pharmacy as the most important tools for promoting adherence.

Conclusion: Pharmacists feel self-confident about DOAC treatment and are aware of their role in patients education. Nevertheless, more effort needs to be placed in awareness of risks and benefits of DOAC, and in verification that patients had correctly understood the information they obtained.

Seznam zkratek

| | |
|------------------|---|
| AHRE | epizoda rychlého síňového rytmu |
| AKS | akutní koronární syndrom |
| ASA | kyselina acetylsalicylová |
| C _{max} | maximální koncentrace |
| CMP | cévní mozková příhoda |
| CrCl | clearance kreatininu |
| CYP | cytochrom P-450 |
| ČR | Česká republika |
| EKG | elektrokardiogram |
| EU | Evropská unie |
| FiS | fibrilace síní |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| HR | hazard ratio |
| CHKS | chronický koronární syndrom |
| ICMP | ischemická cévní mozková příhoda |
| IM | infarkt myokardu |
| INR | international normalized ratio, mezinárodní normalizovaný poměr |
| KI | kontraindikace |
| LAA | ouško levé síně |
| LK | levá komora |
| MI | mozkový infarkt |
| MMAS | Morisky medication adherence scale |
| MPR | Medication Possession Ratio |
| NSG | nesignifikantní |
| NÚ | nežádoucí účinek |
| OAC | perorální antikoagulancium |
| OR | odds ratio |
| OSL | Okresní sdružení lékárníků |
| P-gp | P-glykoprotein |
| PCI | perkutánní koronární intervence |
| PDC | Proportion of Days Covered |
| RCT | randomizovaná klinická studie |
| RF | rizikový faktor |
| SS | srdeční selhání |
| TIA | tranzitorní ischemická ataka |
| VKA | antagonista vitamínu K |

1. Úvod a cíl práce

Fibrilace síní (FiS) je nejčastější srdeční arytmie, zodpovědná za vznik 20–30 % všech cévních mozkových příhod (CMP).^{1,2} Lékem volby pro prevenci vzniku CMP u pacientů s FiS se podle evropských doporučení stala přímá perorální antikoagulancia (DOAC), zahrnující přímý inhibitor trombinu dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa rivaroxaban, apixaban a edoxaban.³⁻⁵ Přes všechny výhody, které léčba DOAC nabízí, ji limituje například krátký biologický poločas DOAC (průměrně 12 hodin). Proto je u pacientů užívajících tuto skupinu léčiv nezbytné dodržovat striktní adherenci k předepsanému dávkovému režimu a pacienti by měli být o těchto zásadách dostatečně edukováni.^{4,5} V nedávné meta-analýze⁶ studií zabývajících se adherencí k DOAC u pacientů s FiS bylo zjištěno, že nedostatečnou adherencí k léčbě vykazovala až třetina z nich. Takto nízká míra adherence přitom může výrazně snížit přínos léčby DOAC⁴; suboptimální adherence u těchto pacientů byla v meta-analýze spojena s vyšším rizikem vzniku CMP.⁶

Na poskytování odborných informací ohledně léčby DOAC se kromě předepisujících lékařů podílí z velké části také farmaceuti během dispenzace DOAC pacientům, případně během individuální konzultace v lékárně. Jejich postoje a znalosti ohledně léčby DOAC jsou proto klíčové pro optimalizaci péče o pacienty užívající DOAC⁷. V letech 2015 a 2016 byl proveden mezinárodní průzkum mezi farmaceuty, který se týkal sebejistoty a schopností poskytovat odborné informace během dispenzace perorálních antikoagulancií (OAC). Z výsledků šetření vyplynulo, že se farmaceuti cítili sebejistěji při poskytování farmaceutické péče pacientům užívajícím warfarin v porovnání s novější léčbou DOAC. Se zvyšující se frekvencí předepisování DOAC je proto nezbytné analyzovat nejen znalosti pacientů ohledně léčby DOAC, ale podpořit také informovanost a sebejistotu farmaceutů v této oblasti mimo jiné za účelem zvýšení adherence pacientů k léčbě.⁸

Cílem teoretické části práce bylo podat ucelený přehled o problematice ischemické cévní mozkové příhody (ICMP), zejména kardioembolického typu u pacientů s FiS, a analyzovat studie zaměřené na adherenci a perzistenci k léčbě DOAC.

Cílem praktické části práce bylo prostřednictvím online dotazníkového šetření analyzovat postoje, zkušenosti, návyky a názory farmaceutů týkající se léčby DOAC, zvláště ve vztahu k pacientům užívajícím tuto skupinu léčiv.

Poznámka: Původně se měla i praktická část práce zabývat primárně analýzou adherence k léčbě DOAC u pacientů s FiS, ale vzhledem k pandemii covid-19 nebylo možné včas zahájit sběr dat.

2. Teoretická část

2.1 Metodika rešerše

Pro zpracování kapitoly 2.2, zaměřené zejména na klasifikaci ICMP a prevenci a terapii ICMP s kardioembolickou příčinou, byly v databázi UpToDate v sekci Society guideline links vyhledány doporučené postupy týkající se CMP a FiS. Využity byly zejména doporučené postupy European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Stroke Organisation (ESO) a American Heart Association/American Stroke Association. Podkladem pro zpracování kapitoly byly také doporučené postupy Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a údaje Národního registru cévních mozkových příhod. Dále byly použity odborné knihy publikované v českém jazyce, databáze léčiv Mediatel, internetový vyhledávač Google Scholar, databáze PubMed a UpToDate.

V databázi PubMed byly za pomoci klíčových slov a tezauru Medical Subject Heading Terms (MeSH) vyhledány kombinace: ischemic stroke, cardioembolic stroke, TOAST, treatment, prevention, DOAC, oral anticoagulants a další.

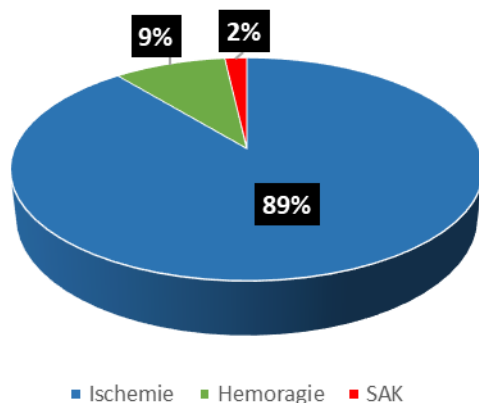
Z odborných monografií byly podkladem Neurologie pro studium i praxi (Seidl Z) – 2. přepracované vydání⁹ a Kardioembolizační ischemické mozkové příhody (Hutyra M, et al)¹⁰.

Pro kapitolu 2.3, s cílem vytvořit přehled studií hodnotících adhezenci pacientů s FiS k léčbě rivaroxabanem nebo apixabanem včetně perzistence, bylo v databázi PubMed vyhledáváno kombinací tezauru MeSH a volného vyhledávání za použití těchto klíčových slov: medication adherence, compliance, medication compliance, patient compliance, medication persistence, discontinuation, DOAC, NOAC, rivaroxaban, apixaban, atrial fibrillation. Nalezeny byly výsledky od roku 2008 do prosince 2020. Z nalezených výsledků byly vyřazeny články nesouvisející se zaměřením práce, duplicity a články publikované v jiném než anglickém/českém jazyce. Zahrnuty byly pouze studie hodnotící adhezenci/perzistenci samostatně k rivaroxabanu a/nebo apixabanu u pacientů s FiS.

V databázi Scopus byla zadána klíčová slova: adherence, compliance, persistence, discontinuation, DOAC, NOAC, rivaroxaban, apixaban a atrial fibrillation. Nalezeny byly výsledky od roku 2009 do prosince roku 2020. Vyřazeny byly nevhodné typy dokumentů jako např. dopisy, poznámky nebo editoriały. Vyřazeny byly také články nehodnotící adhezenci, compliance nebo perzistenci u pacientů s FiS samostatně u vybraných léčivých látek. Zahrnuty byly pouze výsledky v anglickém a českém jazyce.

2.2 Ischemická cévní mozková příhoda

ICMP je závažným cévním onemocněním, které představuje celosvětově 2. nejčastější příčinu úmrtí a v pořadí 3. nejčastější příčinu invalidity.^{11,12} Incidence akutní CMP je v České republice (ČR) mezi 270–370/100 000 obyvatel/rok, přičemž ICMP u nás tvoří 85–95 % všech CMP.¹³ Národní registr cévních mozkových příhod shromáždil data 49 093 pacientů, kteří v období od roku 2009 do roku 2016 prodělali CMP. Z těchto dat vyplývá, že byla ICMP v ČR v těchto letech zastoupena v 89 % (obrázek 1).¹⁴



Obrázek 1: Druh CMP – převzato a upraveno.¹⁴

Legenda: (CMP – cévní mozková příhoda; SAK – subarachnoidální krvácení).

Mezi ICMP se řadí tranzitorní ischemická ataka (TIA) a dokončená ICMP neboli mozkový infarkt (MI). TIA je přechodná epizoda neurologické dysfunkce způsobená fokální cerebrální ischemií bez akutního infarktu, u které příznaky kompletně vymizí do 24 hodin. Pacienti s TIA jsou ve významném riziku vzniku MI. Dle World Health Organization (WHO) je MI definován jako rychle se rozvíjející klinické příznaky fokální nebo globální poruchy cerebrální funkce se symptomy trvajících 24 hodin a déle nebo vedoucích ke smrti. Přičemž není zřejmá jiná příčina než vaskulárního původu¹⁵. Klinický obraz dokončené CMP je neměnný v posledních 24 hodinách v karotickém povodí a v posledních 72 hodinách v povodí vertebrobazilárním.^{9,11,16}

2.2.1 Patofyziologie ICMP

Při ICMP dochází k úplnému nebo částečnému uzávěru cév zásobujících krví mozkovou tkáň a tím k ischemizaci příslušné části mozkové tkáně. Nejčastěji dochází k uzávěru nitrolební tepny embolizací z proximálního zdroje či k uzávěru drobných mozkových tepen vlivem mikroangiopatie. Méně často jsou to uzávěry krčních tepen, nitrolební žilní trombóza a další.^{10,11,17}

ICMP může být způsobena více příčinami, mezi nejčastější patří ateroskleróza krčních, méně často nitrolebních tepen, mikroangiopatie drobných mozkových tepen s následnými lakunárními infarkty a embolizace ze srdce nebo z jiného centrálního zdroje. Dalšími možnými příčinami jsou disekce krční tepny, trombofilní stavy, trombóza mozkového žilního splavu, paradoxní embolizace, vaskulitidy a vaskulopatie (vlivem systémových nemocí pojiva), vazospazmy (vlivem subarachnoidálním krvácení), infekce, genetická onemocnění a další.^{10,11,17}

2.2.2 Klasifikace ICMP

Klasifikována je podle etiopatogeneze nebo dle postižené tepny (např. arteria basilaris).¹⁷

Klasifikace dle etiopatogeneze

Z hlediska etiologie je ICMP klasifikována kauzativně a fenotypicky. Mezi kauzativní systémy je řazen Chinese Ischemic Stroke Subclassification (CISS) a Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), celosvětově nejužívanější systém klasifikace ICMP.^{18,19} Ten rozlišuje ICMP podle příčiny vzniku do 5 kategorií (tabulka 1). Mezi fenotypické patří klasifikace jako ASCO (Atherotrombosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other causes) a ASCOD (Atherotrombosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other causes, Dissection), které dělí ICMP podle přítomnosti choroby. Principy kauzativního i fenotypického systému klasifikace spojuje Causative Classification System (CCS). Srovnání vybraných klasifikací je zobrazeno v tabulce 2.^{10,18,19}

Tabulka 1: TOAST klasifikace ICMP – převzato a upraveno.^{10,18}

| Podskupina | Charakteristika |
|---|--|
| AS velkých tepen (large artery atherosclerosis) | <ul style="list-style-type: none"> – AS okluze nebo stenóza nad 50 % v intra/extrakraniálním úseku krční/mozkové tepny verifikovaná UZ/CTA/MRA – velikost infarktu > 15 mm na CT/MR mozku v teritoriu postižené tepny |
| Kardioembolizmus – zdroje s vysokým/středním rizikem | <ul style="list-style-type: none"> – přítomnost kardiálního zdroje s vysokým nebo středním rizikem embolizace – neprokázána AS velkých cév – předchozí TIA nebo ICMP a CT/MR léze ve > 1 povodí podporuje kardioembolizaci |
| Okluze malých tepen (small vessel occlusion) | <ul style="list-style-type: none"> – normální CT/MR nález nebo přítomnost klinicky relevantních subkortikálních lézí hemisferálně/v mozkovém kmeni < 15 mm – není AS velkých tepen a kardioembolizace – diagnózu podporuje anamnéza diabetu a hypertenze |
| ICMP z jiných určených příčin (other determined etiology) | <ul style="list-style-type: none"> – neaterosklerotické vaskulopatie – arteriální disekce, vazospazmy – hematologická onemocnění, koagulopatie – trombofilní stavy (koagulopatie a trombofilie) |
| ICMP z neurčených příčin (undetermined etiology) | <ul style="list-style-type: none"> – příčina nezjištěna i přes extenzivní screening – více než jeden možný vyvolávací faktor – etiologie nestanovena pro nekompletní vyšetření |

Legenda: AS – ateroskleróza; CT – výpočetní tomografie; CTA – CT angiografie; ICMP – ischemická cévní mozková příhoda; MR – magnetická rezonance; MRA – MR angiografie; TIA – tranzitorní ischemická ataka; UZ – ultrazvuk.

Tabulka 2: Charakteristiky etiologických systémů klasifikace – převzato a přeloženo.¹⁸

| | TOAST (1993) | CCS (2007) | A-S-C-O (2009) | CISS (2011) |
|-------------------|---|---|--|--|
| Hlavní podskupiny | <ol style="list-style-type: none"> 1. AS velkých tepen (large artery atherosclerosis) 2. Kardioembolizmus 3. Okluze malých cév (small vessel occlusion) 4. Jiná určená etiologie (other determined etiology) 5. Neurčená etiologie (undetermined etiology) | <ol style="list-style-type: none"> 1. AS supra-aortálních velkých tepen (supra-aortic large artery atherosclerosis) 2. Kardio-aortální embolizmus (cardio-aortic embolism) 3. Okluze malých tepen (small artery occlusion) 4. Ostatní příčiny (other causes) 5. Neurčené příčiny (undetermined causes) | <ol style="list-style-type: none"> 1. AS 2. Kardioembolizmus 3. Nemoc malých tepen (small vessel disease) 4. Ostatní příčiny (Other causes) | <ol style="list-style-type: none"> 1. AS velkých tepen (large artery atherosclerosis) 2. Kardioenní CMP (cardiogenic stroke) 3. Nemoc penetrujících tepen (PAD; penetrating artery disease) 4. Ostatní etiologie (other etiologies) 5. Neurčená etiologie (undetermined etiology) |
| Výhody | <p>Je používaná celosvětově, jednoduchá, logická a snadno použitelná. Je validována nezávislými skupinami a odhaduje prognózu a rizika recidivy CMP.</p> | <p>Pravidla a kritéria jsou založena na publikovaných důkazech. Aktualizovaná kritéria pro stratifikaci kardioembolizmu do skupin v nízkém a vysokém riziku. Je k dispozici webová automatizovaná verze. Poměr pacientů v podskupině „neurčené etiologie“ je snížený.</p> | <p>Integrace diagnostického hodnocení do úrovně spolehlivosti při zařazení do podskupiny. Objasněná diagnostická kritéria pro identifikaci nebo vyloučení příčiny CMP. Integrace nekauzativních faktorů do určování podskupiny.</p> | <p>Začlenění etiologie a základního mechanismu do subklasifikace CMP. Vytvoření definice nového subtypu PAD. Ateroskleróza velkých tepen je dále subklasifikována do 4 kategorií.</p> |
| Nevýhody | <p>Pouze střední míra shod. Nadrozměrná podskupina „neurčená etiologie“. Nezohledňuje nedávné pokroky v diagnostice.</p> | <p>Je závislá na dostupnosti moderních diagnostických technologií. Zakládá se na důkazech z různých studií. AS aortálního oblouku spadá do podskupiny kardio-aortálního embolizmu.</p> | <p>Jsou potřebné další údaje o spolehlivosti a platnosti. Během interpretace by se při kombinaci kauzativních a nekauzativních faktorů mělo postupovat se zvýšenou opatrností. Závisí na úplnosti diagnostických nástrojů. Pro výzkumné studie je příliš mnoho fenotypických podtypů. Příliš restriktivní definice pro diagnózu aterosklerózy a nemoci malých tepen.</p> | <p>Chybějí údaje o spolehlivosti a platnosti. Závisí na dostupnosti zobrazování mozku a cév. Je potřebné ověření koncepce PAD.</p> |

Legenda: AS – ateroskleróza; A-S-C-O – Atherotrombosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other causes; CCS – Causative Classification System; CISS – Chinese Ischemic Stroke Subclassification; CMP – cévní mozková příhoda; PAD – nemoc penetrujících tepen, penetrating artery disease; TOAST – Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

2.2.3 Kardioembolická ICMP

Kardioembolizace je příčina ICMP s nejhorší prognózou dlouhodobého přežití a relativně vysokým rizikem recidivy v porovnání s ostatními příčinami. Způsobuje přibližně 25–40 % všech ICMP.^{20,21} Výsledky české studie HISTORY naznačují, že by podíl kardioembolické ICMP v ČR mohl být i vyšší. Za období od listopadu 2010 do prosince 2014 byla u 519 pacientů přijatých do Komplexního cerebrovaskulárního centra Fakultní nemocnice Olomouc do 12 hodin od začátku příznaků zjištěna kardioembolizace jako nejčastější příčina vzniku ICMP (ve 43–46 % podle klasifikací TOAST a ASCOD).^{22,23}

Rizikové faktory

Nejrizikovějšími faktory pro vznik kardioembolické ICMP jsou flutter síní a FiS. Vysoce rizikové zdroje kardioembolizace jsou srdeční selhání (SS) se sníženou ejekční frakcí levé komory (LK) < 30 %, stav po infarktu myokardu (IM), trombus v levé síni nebo v LK, intrakardiální tumory, přítomnost chlopenních vad a náhrad (příčemž mechanické protézy představují vyšší riziko kardioembolizace než biologické srdeční chlopně²⁴), dále dilatační kardiomyopatie a infekční endokarditida. Nejistým zdrojem kardioembolizace je patentní foramen ovale. Přestože se jedná o častý rizikový faktor (RF), riziko vzniku ICMP není, zvláště u pacientů mladších padesáti let, tolik významné. Mezi méně časté RF dále patří papilární fibroelastom, myxom, mitrální kalcifikace a další.^{10,22,23,25}

Fibrilace síní

FiS je nejběžnější srdeční arytmií a zároveň silným nezávislým RF kardioembolické ICMP.^{1,26} Je definována jako supraventrikulární tachyarytmie s nekoordinovanou síňovou elektrickou aktivací a následně neefektivní kontrakcí síně.^{2,27} Užívanými termíny v současné době jsou:

- Klinická FiS – symptomatická nebo asymptomatická FiS, která je zdokumentována na elektrokardiogramu (EKG). Jedná se o epizodu trvající nejméně 30 s, s nepravidelnými intervaly R-R, bez jasně rozpoznatelných vln P na 12svodovém EKG.
- Epizody tachykardií s vysokou síňovou frekvencí (AHRE)/subklinická FiS – týká se jedinců bez symptomů FiS, u kterých dosud klinická FiS nebyla detekována. Jsou to epizody síňové frekvence > 180/min, trvající alespoň pět minut, které byly detekovány nepřetržitým monitorováním pomocí srdečních implantabilních elektronických přístrojů.^{27,28}

Prevalence FiS u dospělých osob je odhadována na 2–4 % a stále stoupá z důvodu stárnutí populace, lepší detekce asymptomatické FiS a z důvodu častějšího výskytu predisponujících faktorů.^{2,27,29,30} Zvyšující se věk je prominentním RF FiS, důležité je však také s věkem se zvyšující riziko komorbidit, jako je hypertenze, diabetes mellitus, SS, ischemická choroba srdeční, chronické renální selhání, obezita a obstrukční spánková apnoe. Ovlivnitelné RF významně přispívají k rozvoji a progresi FiS. Zahrnují kromě výše zmíněných také konzumaci alkoholu, kouření, sedavý životní styl a další. Důležitým neovlivnitelným RF je pohlaví, u mužů se FiS vyskytuje častěji než u žen v poměru 1,2:1.^{2,23,27,31}

Následkem FiS vzniká 20–30 % všech CMP, přičemž riziko vzniku závisí na přítomných komorbiditách. Kardioembolické ICMP u pacientů s FiS jsou obvykle závažné, často recidivující, a mohou způsobit smrt nebo trvalé postižení. V poslední době vzrůstají počty pacientů s CMP, u nichž je diagnostikována paroxysmální asymptomatická FiS.^{2,27}

Vícero mechanismů (zahrnujících např. strukturální remodelaci srdce či aktivaci neurohormonálních mechanismů) spojených s FiS je příčinou vzniku nebo zhoršení dysfunkce LK a SS. V důsledku toho je mezi pacienty s FiS vysoká prevalence a incidence SS. Dysfunkce LK postihuje 20–30 % pacientů s FiS. Opětovného zlepšení až normalizace funkce LK je možné dosáhnout úspěšnou léčbou FiS a obnovením sinusového rytmu.^{2,27,32,33} Běžné RF pro vznik FiS a SS jsou společné, z tohoto důvodu se FiS a SS často vyskytují současně a mohou navzájem svůj průběh vyvolávat/potencovat, čímž se výrazně zhorší prognóza a zvýší mortalita.^{27,33}

Více než 60 % pacientů s FiS má sníženou kvalitu života a pro 17 % z nich jsou příznaky zneschopňující. Kvalita života je výrazně nižší u žen, u mladších jedinců a u pacientů s komorbiditami. Přibližně 30 % pacientů s FiS je jednou ročně hospitalizováno a dalších 10 % je hospitalizováno nejméně dvakrát, což je zhruba dvakrát větší pravděpodobnost hospitalizace než u jedinců bez FiS stejného věku a pohlaví (přesněji 37,5 % vs. 17,5 %). Nejčastějšími důvody k hospitalizaci pacientů s FiS jsou příčiny kardiovaskulární (49 %), dále příčiny nekardiovaskulární (43 %) a krvácení (8 %).²⁷

FiS je spojena s vyšším rizikem úmrtí (mortalita u žen je vyšší než u mužů), přičemž důležitou roli hrají komorbidity. V nedávné studii bylo zjištěno, že nejčastější příčiny smrti u pacientů s FiS byly malignity (23 %), infekce/sepse (17,3 %) a SS (14,5 %), zatímco mortalita zapříčiněná CMP byla pouze v 6,5 %. Tyto údaje naznačují, že kromě antikoagulační léčby a terapie SS je třeba pro snížení mortality související s FiS aktivně léčit další komorbidity.^{27,34}

Etiologicky může FiS vzniknout na podkladě strukturálního onemocnění srdce, opakovaných síňových tachykardií, genetických predispozicí (ty se projeví především u mladších pacientů bez přítomných kardiovaskulárních onemocnění) nebo velké (zpravidla kardiochirurgické) operace. Může se vyskytnout také u pacientů s mitrální stenózou, po operaci mitrální chlopně a u pacientů s jinými chlopními vadami. U sportovců se může vyvinout paroxysmální FiS v závislosti na trvání a intenzitě tréninku. Další příčinou FiS mohou být dědičné kardiomyopatie včetně kanálopatií.^{2,32}

Pacienti s FiS mohou mít různé příznaky, zpočátku je však 50–87 % pacientů asymptomatických. Symptomatictí pacienti nejčastěji pociťují palpitace, vnímat mohou také příznaky jako zvýšenou únavu, pocit tlaku a bolesti na hrudi, dušnost, zkrácení dechu, závratě, synkopu, poruchy spánku a úzkosti.^{27,28}

Z klinického hlediska se FiS tradičně rozlišuje na pět podtypů (tabulka 3). Pokud se u pacienta vyskytnou epizody jak paroxysmální, tak perzistentní FiS, klasifikován by měl být podle častějšího typu epizod. Další klasifikace FiS zohledňují příčinu vzniku (např. po operaci) nebo klasifikují FiS podle přítomnosti/nepřítomnosti symptomů. Pro hodnocení symptomů se využívá modifikovaná škála podle EHRA (tabulka 4). Hodnoceno je šest symptomů – palpitace, únava, závratě, dušnost, bolesti na hrudi a úzkost.^{2,27}

Tabulka 3: Klinická klasifikace FiS – převzato a upraveno.^{2,27}

| Klasifikace FiS | Definice |
|-----------------------------|---|
| Poprvé diagnostikovaná FiS | FiS dříve nediagnostikovaná, nezávisle na době trvání nebo přítomnosti/závažnosti souvisejících symptomů. |
| Paroxysmální FiS | Spontánně nebo s intervencí končí do sedmi dní od nástupu. |
| Perzistující FiS | FiS trvající déle než sedm dní, včetně epizod zakončených kardioverzí (farmakologickou nebo elektrickou) za dobu delší než sedm dní. |
| Dlouhodobě perzistující FiS | Kontinuální FiS trvající déle než 12 měsíců při zvolené strategii kontroly rytmu. |
| Permanentní FiS | FiS je akceptovaná pacientem i lékařem. U pacientů s permanentní FiS již nedochází k intervencím směřujícím ke kontrole rytmu. V případě zahájení terapie antiarytmickými léčivými nebo ablací by měla být arytmie překlasifikována na „dlouhodobě perzistující FiS“. |

Legenda: FiS – fibrilace síní

Tabulka 4: Modifikovaná škála pro hodnocení symptomů podle EHRA – převzato a upraveno.^{2,27}

| Skóre | Symptomy | Popis |
|-------|----------------|---|
| 1 | Žádné | FiS nezpůsobuje žádné symptomy. |
| 2a | Mírné | Běžné denní aktivity nejsou narušovány symptomy souvisejícími s FiS |
| 2b | Střední | Běžné denní aktivity nejsou narušovány symptomy souvisejícími s FiS, ovšem pacientovi činí symptomy obtíže. |
| 3 | Závažné | Běžné denní aktivity jsou symptomy souvisejícími s FiS narušovány. |
| 4 | Zneschopňující | Běžné denní aktivity nejsou prováděny. |

Legenda: EHRA – European Heart Association; FiS – fibrilace síní.

Mezi termíny, od jejichž užívání k popisu FiS by se mělo upustit, patří „valvulární/nevalvulární fibrilace síní“ – odlišuje pacienty se středně těžkou/těžkou mitrální stenózou a pacienty s mechanickou umělou srdeční chlopní od ostatních pacientů s FiS. Tento termín může být zavádějící a neměl by být nadále užíván. „Chronická FiS“ má několik definicí a k popisu populace pacientů s FiS by rovněž neměl být tento termín používán.²⁷

Mezinárodní iniciativu implementovat screening pro detekci FiS do klinické praxe podpořilo vícero faktorů, například zvyšující se prevalence FiS, vysoká prevalence asymptomatické FiS, možnosti prevence CMP související s FiS nebo zvýšení dostupnosti nástrojů pro detekci FiS. Nerozpoznaná asymptomatická FiS může mít závažné následky včetně CMP a smrti. Nediagnostikovaná FiS se často vyskytuje u starších osob a u pacientů s chronickým SS.^{2,27,33} Proto se u pacientů starších 65 let doporučuje příležitostný screening FiS prováděný měřením pulsu nebo zhodnocením rytmu na „stripu“ EKG. U pacientů starších 75 let nebo u osob s vysokým rizikem CMP by měl být zvažován systematický EKG screening.^{27,33}

V případě screeningu je doporučeno, aby:

- Osoby podstupující screening byly informovány o důležitosti a případných dopadech léčby, pokud bude FiS detekována.
- Byla organizována strukturovaná platforma doporučení pro lékaře, aby v případě pozitivně screenovaného pacienta mohlo být provedeno další klinické zhodnocení pro potvrzení diagnózy a byl poskytnut optimální management pro pacienty s potvrzenou FiS.
- Byla definitivní diagnóza FiS u pozitivně screenovaných pacientů stanovena poté, co lékař zkontroluje záznam z jedno-svodového EKG trvajícím nejméně 30 s, případně záznam z 12svodového EKG.

Při pravidelných kontrolách se doporučuje pátrat ve výpisech pacemakeru a implantabilního kardioverter-defibrilátoru po AHRE. Pacienti s AHRE by měli podstoupit další EKG monitoraci s cílem prokázat výskyt FiS před případným zahájením léčby.^{27,33}

Diagnostický postup u pacientů s FiS zahrnuje kompletní rozbor osobní anamnézy, vyšetření přítomnosti komorbidit a EKG detekci FiS. Je stanoven typ FiS a je zhodnoceno riziko vzniku ICMP a příznaky související s FiS. Je posouzena přítomnost možných komplikací FiS, jako je tromboembolická nemoc nebo dysfunkce LK. Pro správné stanovení léčby jsou důležitá laboratorní vyšetření (funkce štítné žlázy a ledvin, sérové elektrolyty, krevní obraz a další) a transthorakální echokardiografie (například k posouzení velikosti a funkce LK, velikosti síní, chlopních vad a funkce pravé strany srdce). Pokud pacient vykazuje známky CMP, mělo by být provedeno vyšetření počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MR) mozku pro potvrzení či vyloučení diagnózy CMP, následně je případně zahájena léčba. Strategie léčby FiS zahrnuje léčbu s prognostickým dopadem (léčba přidružených kardiovaskulárních onemocnění a antikoagulace) a léčbu převážně symptomatickou (zahrnuje kontrolu rytmu a frekvence). Holistický přístup k terapii Atrial fibrillation Better Care (ABC; Anticoagulation/Avoid stroke; Better symptom management; Cardiovascular and Comorbidity optimization) zjednodušuje integrovanou péči o pacienty s FiS na všech úrovních zdravotní péče. Ve srovnání s obvyklou péčí je implementace ABC přístupu mimo jiné spojena s nižším rizikem úmrtí a nižším výskytem kardiovaskulárních příhod.^{2,27,33}

2.2.4 Prevence kardioembolické ICMP u pacientů s FiS

Primární prevence se opírá o známé RF pro vznik kardioembolické ICMP. Riziko vzniku lze odhadnout pomocí validovaných škál CHADS₂ a CHA₂DS₂ VASc (tabulka 5). Obě škály však mohou podcenit riziko u pacientů s nedávno proběhlou TIA nebo ICMP, kteří nemají jiné RF. Jejich riziko vzniku ICMP se může blížit k 7–10 %.³⁵ Nejpoužívanější a nejvíce doporučovaný přístup je v současnosti hodnocení pomocí CHA₂DS₂ VASc.^{2,36,37} U pacientů s FiS je v závislosti na skóre CHA₂DS₂ VASc doporučeno zahájit perorální antikoagulační léčbu. Pacienti s FiS bez klinických RF antikoagulační terapii nepotřebují. Z antikoagulační léčby mají prospěch pacienti se skóre CHA₂DS₂ VASc u mužů ≥ 1 a u žen ≥ 2 , je tedy možné u nich léčbu zvážit. K léčbě těchto pacientů

existují rozdílné přístupy, někteří doporučují OAC nepodávat, jiní doporučují terapii zahájit, zbylí ji doporučují jen vybraným pacientům. Při výběru jsou zohledňovány RF, nejvíce signifikantní je věk, nejméně pohlaví. Jednoznačně indikovaná je u pacientů se skóre u mužů ≥ 2 a u žen ≥ 3 .^{2,38}

Tabulka 5: CHA₂DS₂ VASc – převzato a upraveno.^{27,39}

| RF – počáteční písmeno | CHA ₂ DS ₂ VASc | Skóre |
|--|--|----------|
| C – Congestive heart disease | Srdeční selhání klinické SS nebo objektivní důkaz o středně těžké až těžké dysfunkci LK nebo hypertrofická kardiomyopatie | 1 |
| H – Hypertension | Hypertenze nebo antihypertenzní terapie | 1 |
| A₂ – Age 75 years or older | Věk ≥ 75 let | 2 |
| D – Diabetes mellitus | Diabetes mellitus léčba perorálními antidiabetiky a/nebo inzulínem nebo glykémie nalačno > 7 mmol/L | 1 |
| S₂ – Stroke | CMP/TIA prodělaná CMP, TIA nebo tromboembolie | 2 |
| V – Vascular disease | Cévní onemocnění angiograficky významná nemoc koronárních tepen, předchozí IM, onemocnění periferních tepen nebo aortální sklerotický plát | 1 |
| A – Age 65 – 74 years | Věk 65–74 let | 1 |
| Sc – Sex category (female) | Ženské pohlaví | 1 |
| Maximum | | 9 |

Legenda: CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; LK – levá komora; RF – rizikový faktor; SS – srdeční selhání; TIA – tranzitorní ischemická ataka.

Podle evropských doporučení se léky první volby v prevenci CMP u pacientů s FiS stala přímá perorální antikoagulancia (DOAC), a to zejména pokud je antikoagulační léčba zahájena nově.³ Warfarin zůstává lékem volby zejména u pacientů s umělou srdeční chlopní a středně závažnou až závažnou mitrální stenózou, dále u pacientů s kontraindikací (KI) k DOAC nebo u pacientů, u nichž je rizikem nízká adherence k léčbě.^{2,38} V randomizovaných klinických studiích (RCT) vykazovala DOAC obdobnou či vyšší účinnost v prevenci ICMP u pacientů s FiS ve srovnání s warfarinem, zatímco riziko krvácení bylo významně redukováno.^{25,38} Ke stanovení odhadu rizika krvácení se používá skóre HAS-BLED (**H**ypertension; **A**bnormal renal or liver function; **S**troke; **B**leeding tendency or predisposition; **L**abile INRs – for patients taking warfarin; **E**lderly – age > 65 ; **D**rugs – concomitant aspirin or NSAIDs, or excess alcohol use), kde skóre 0 je považováno za nízké riziko, skóre 1 – 2 je riziko střední a skóre ≥ 3 u pacienta indikuje vysoké riziko vzniku krvácení (tabulka 6).^{33,38,40,41} U pacientů s FiS není vysoké HAS-BLED skóre důvodem k vysazení OAC. Tito pacienti dokonce během léčby OAC vykazují vyšší čistý klinický přínos. Vysoké HAS-BLED skóre nicméně upozorňuje na pacienty s vyšším potenciálním rizikem krvácení a zdůrazňuje tím nutnost pečlivější kontroly a sledování.⁴²

K hodnocení rizika krvácení lze využít i klinická skóre ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) a novější ABC (Age, Biomarkers, Clinical history).³³

Tabulka 6: Stanovení rizika krvácení dle HAS-BLED – převzato a upraveno.^{27,39}

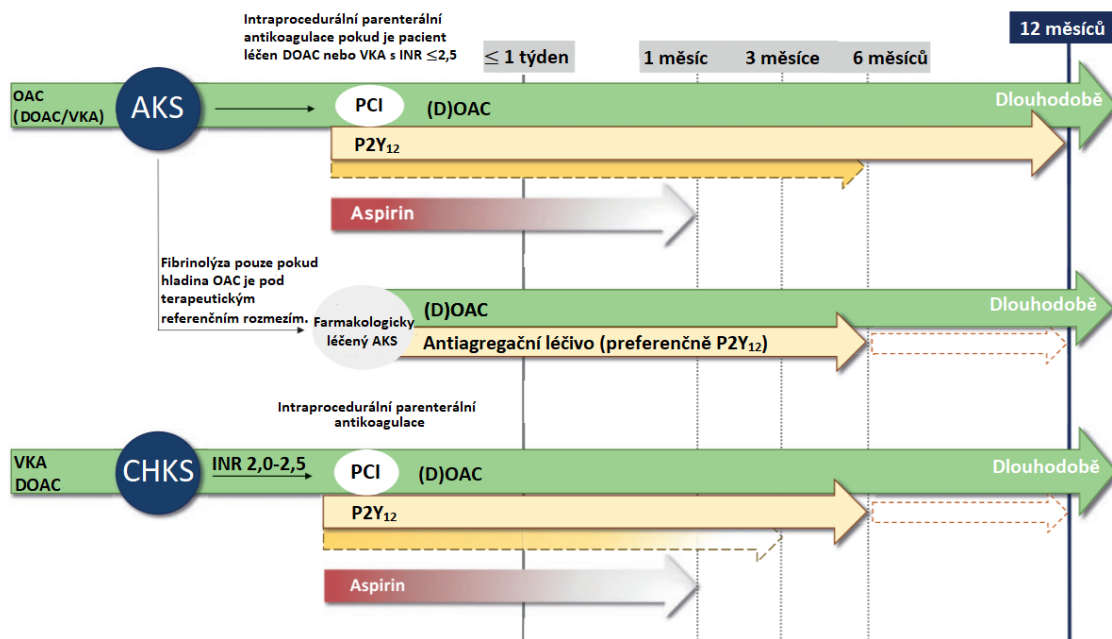
| RF – počáteční | RF pro krvácení | Skóre |
|-------------------------|---|----------|
| H – Hypertension | Nekontrovaná hypertenze STK > 160 mmHg | 1 |
| A – Abnormal | Porucha renálních či hepatálních funkcí dialýza, transplantace, sérový kreatinin > 200 mmol/L, jaterní cirhóza, bilirubin > dvakrát vyšší limit než je norma, AST/ALT/ALP > třikrát vyšší limit než je norma | 1 nebo 2 |
| S – Stroke | Cévní mozková příhoda předchozí ischemická nebo hemoragická* CMP | 1 |
| B – Bleeding | Krvácení v anamnéze nebo přítomnost predispozice předchozí závažné krvácení, anémie nebo závažná trombocytopenie | 1 |
| L – Labile | Kolísavá hodnota INR pouze u pacientů užívajících warfarin; TTR < 60 % | 1 |
| E – Elderly | Věk > 65 let nebo extrémní křehkost | 1 |
| D – Drugs | Další léčiva nebo nadměrný příjem alkoholu současná léčba antiagregancii nebo NSAID; a/nebo nadměrný příjem alkoholu (příjem > např. 14 jednotek za týden, kdy lékař u pacienta usoudí, že příjem má dopad na zdravotní riziko a riziko krvácení) | 1 nebo 2 |
| Maximum | | 9 |

Legenda: ALP – alkalická fosfatáza; ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; CMP – cévní mozková příhoda; INR – mezinárodní normalizovaný poměr; NSAID – nesteroidní antiflogistikum; RF – rizikový faktor; TTR – čas v terapeutickém rozmezí; STK – systolický krevní tlak.

*Relevantní pouze u pacientů užívajících VKA.

Antiagregační léčba se jako alternativa k OAC v prevenci ICMP u pacientů s FiS nedoporučuje (nezávisle na skóre CHADS₂ a CHA₂DS₂ VASc).^{27,33,38,43} Před provedením prvních RCT týkajících se DOAC byly jako alternativní varianty k monoterapii warfarinem nebo kyselinou acetylsalicylovou (ASA) zkoumány kombinace warfarin + ASA a ASA + klopidogrel. Duální antiagregační léčba mohla být rozumnou alternativou k monoterapii ASA u vysoce rizikového pacienta s FiS, který nemohl být léčen OAC. V dnešní době dostupnosti DOAC by však situace měla být méně častá. Je třeba mít na paměti, že duální antiagregační terapie a OAC mají podobné riziko krvácení. Z tohoto důvodu pacient, který kvůli riziku krvácení není vhodným kandidátem pro OAC, není vhodným kandidátem ani pro duální antiagregační léčbu.³⁸ Kombinovaná terapie DOAC a antiagregačních léčiv je ve srovnání s monoterapií DOAC u pacientů s FiS spojena s vyšším rizikem krvácení. Podle retrospektivní kohortové studie zahrnující 6000 pacientů s flutterem síní nebo FiS užívání kombinace DOAC a ASA v porovnání s monoterapií DOAC zvyšovalo riziko vzniku nejen krvácení, ale také výskytu „major adverse cardiac events“, což je jednotné označení pro akutní koronární syndrom, ICMP a embolické příhody. Proto je třeba pacientům užívajícím tyto kombinace věnovat větší pozornost a neměly by být předepisovány u pacientů s FiS bez další indikace k antiagregační terapii.⁴³⁻⁴⁵ Pokud byla u pacienta s FiS k léčbě OAC indikována souběžná antiagregační terapie, je doporučeno preferovat DOAC před antagonisty vitamínu K (VKA) u pacientů, kteří jsou k léčbě DOAC

způsobilí. U pacientů s FiS, u kterých byla indikována léčba VKA v kombinaci s antiagregační terapií, by mělo být dávkování VKA pečlivě regulováno na cílený mezinárodní normalizovaný poměr (INR) 2,0 – 2,5 a čas v terapeutickém rozmezí (TTR; time in therapeutic range) > 70 %.^{27,45} Na obrázku 2 jsou zobrazena doporučení pro dlouhodobou terapii u pacientů s FiS po akutním koronárním syndromu (AKS)/perkutánní koronární intervenci (PCI) a u pacientů s chronickým koronárním syndromem (CHKS).²⁷



Obrázek 2: Management terapie pacientů s FiS po AKS/PCI a s CHKS – převzato a přeloženo.²⁷ Plně vyznačené šipky představují základní strategii; odstupňované/přerušované šipky znázorňují úpravu léčby v závislosti na rizikových faktorech pro ischemii a krvácení jednotlivých pacientů.

Legenda: AKS – akutní koronární syndrom; CHKS – chronický koronární syndrom; INR – international normalized ratio, mezinárodní normalizovaný poměr; DOAC – přímé perorální antikoagulancium; PCI – perkutánní koronární intervence; VKA – antagonist vitamínu K

Jako nefarmakologická alternativa léčby u pacientů s jasnými KI k OAC (například u těch, kteří mají v anamnéze život ohrožující krvácení bez řešitelné příčiny), může být zvolena okluze a exkluze ouška levé síně (LAA). S VKA terapií byl v RCT (PROTECT AF a PREVAIL) srovnán pouze jeden typ okluderu – Watchmann. Okluze LAA nebyla méně účinná ve srovnání s VKA v prevenci CMP u pacientů ve středním riziku CMP. Dlouhodobě sledovaní pacienti vykazovali možný nižší výskyt krvácení. LAA okluze může snížit riziko CMP u pacientů s KI k OAC.^{27,33}

2.2.5 Terapie akutní kardioembolické ICMP a následných komplikací

Z důvodu uzávěru velké tepny při ICMP každou minutou zanikne přibližně dva miliony neuronů. Největší roli v prognóze pacienta proto hraje čas. V první řadě je důležité zajistit vitální funkce. Před podáním jakékoli léčby musí být u pacienta zajištěno stabilní dýchání a krevní oběh. Při saturaci kyslíkem pod 95 % je doporučeno zahájit oxygenoterapii, pro podporu funkce orgánů je nutné korigovat hypotenzi a hypovolemii. Antihypertenziva je vhodné podávat pouze při tlaku

nad 220/120 mm Hg či při známkách kardiálního nebo renálního selhání a pomalu snižovat krevní tlak maximálně do hodnoty 180/110 mm Hg. Dále je doporučena případná korekce glykemie. Dle stavu pacienta může být podána symptomatická léčba.^{10,17,46,47}

Terapie akutní ICMP používá podobné paradigma jako při léčbě akutního IM. Důležitá je včasná rekanalizace ucpané tepny k obnovení perfuze do tkáně, kterou lze ještě zachránit. Dostupné reperfuční terapie ICMP zahrnují trombolytickou a endovaskulární terapii.⁴⁸

Po vykonání diagnostických testů (pomocí CT nebo MR je vyloučeno krvácení do mozku) je dalším krokem posoudit, zda je pacient vhodným kandidátem pro podání rekombinantního tkáňového plasminogenu. Pro trombolytickou terapii musí pacient splňovat následující kritéria:

- symptomy nasvědčují ICMP,
- v anamnéze není nedávné poranění hlavy,
- v posledních třech měsících se nevyskytl IM,
- v posledních 21 dnech se nevyskytlo gastrointestinální krvácení,
- za posledních sedm dní nebyla provedena arteriální punkce,
- v posledních dvou týdnech nebyla provedena velká operace,
- žádné intrakraniální krvácení v anamnéze,
- systolický tlak je nižší než 185 mm Hg a diastolický tlak je nižší než 111 mm Hg,
- žádný nedávný úraz nebo krvácení v anamnéze,
- pacient neužívá žádná OAC (výjimkou jsou pacienti užívající VKA s INR nižším než 1,7 a pacienti léčení dabigatranem, pokud léčivo bylo užito naposledy před nejméně 48 hodinami; je třeba zvážit podání specifického antidota DOAC a v návaznosti uplatnit systémovou trombolýzu),
- glykemie je vyšší než 2,8 mmol/l a počet destiček je vyšší než 100 000.^{33,45,47}

Po zvážení rizik je u pacienta provedena rekanalizace systémovou trombolýzou intravenózním podáním rekombinantního tkáňového plasminogenu do 4,5 hodiny od vzniku ICMP (přičemž nedávné studie představily užití perfuzního zobrazování k vedení intravenózní trombolýzy v rozšířeném časovém okně^{49,50}), intraarteriálním podáním do 6 hodin od vzniku, nebo rekanalizace mechanická. Pacienti s okluzí velkých cév mohou mít prospěch z endovaskulární trombektomie provedené do 24 hodin. U pacientů, kteří nesplňují kritéria pro trombolytickou nebo trombektomickou terapii, je praktikován konzervativní přístup.^{10,11,17,25,46,49,50} Podle Klinického standardu pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016¹¹ – je během nemocniční péče důležitý monitoring vitálních a neurologických funkcí a zajištění dýchání, při poklesu saturace kyslíkem pod 95 % se doporučuje podání kyslíku. Zajištěna má být léčba přidružených i nových srdečních onemocnění (arytmií, SS, atd.) a regulace krevního tlaku. Důležitý je monitoring glykemie, pokud hladina cukru v krvi přesáhne 10 mmol/l, doporučuje se léčba inzulinem, při poklesu hladiny cukru v krvi pod 2,8 mmol/l je doporučena infuze 10–20% glukózy nebo intravenózní podání dextrózy. Při tělesné teplotě zvýšené nad 37,5 °C má být

podán paracetamol (případně aplikováno fyzikální chlazení), dále je nutné odhalit a léčit příčinu infekce. Vhodné je zajištění nutriční podpory, korekce hladiny elektrolytů a dostatek tekutin, v prvních 24 hodinách je k náhradě tekutin doporučeno podávat fyziologický roztok. Enterální výživa by měla být zahájena do sedmi dní od přijetí pacienta po akutní CMP. Před podáním prvního jídla, tekutin či perorálních léčiv by mělo být zkontrolováno, zda pacient netrpí dysfagií, aby se předešlo riziku vzniku aspirace. U pacientů s dysfagií je doporučena výživa nasogastrickou sondou, perkutánní gastrostomie má být zavedena po dvou až třech týdnech u pacientů, u kterých se předpokládá delší doba neschopnosti bezpečně polykat. Časná mobilizace je prevencí vzniku dalších komplikací, jako je aspirační pneumonie, hluboká žilní trombóza a dekubity. Důležitá je následná rehabilitační péče za účelem dosažení maximální soběstačnosti.¹¹

Pacienti by měli být rutinně sledováni pro výskyt deprese. Pacienti s depresí mají být léčeni antidepressivy (pokud nejsou KI) a pečlivě monitorováni pro účinnost léčby. Opakované epileptické záchvaty jsou indikací k profylaktické léčbě antikonvulziv, léčba se nedoporučuje podávat jako prevence u pacientů po ICMP bez přechodího epileptického záchvatu.^{11,46}

2.2.6 Sekundární prevence po kardioembolické ICMP u pacientů s FiS

Kardioembolická ICMP u pacientů s FiS je spojena s vysokým rizikem recidivy během prvních 90 dnů.⁵¹ V sekundární prevenci u pacientů s FiS je po kardioembolické ICMP nebo TIA indikována trvalá OAC. K terapii je možné použít warfarin (INR 2,0–3,0), případně DOAC. OAC je doporučeno podávat také u pacientů s kardioembolickým iktem bez spojitosti s FiS, pokud je vysoké riziko jeho recidivy. Po nekardioembolické ICMP je antikoagulace doporučena pouze ve specifických situacích jako jsou ateromy aorty, fuziformní aneuryzma bazilární tepny, cervikální arteriální disekce, patentní foramen ovale za přítomnosti potvrzené hluboké žilní trombózy nebo aneuryzma septa síní.^{11,27}

Při rozhodování, v jaké době po akutní fázi ICMP u pacientů s FiS je vhodné (opětovně) nasadit antikoagulační léčbu, doporučení EHRA zohledňují, zda se jedná o TIA nebo MI. V případě TIA by mělo být zváženo nasazení léčby DOAC již po jednom dni od začátku CMP při velmi vysokém riziku rekurence a absenci závažného krvácení. Při přítomnosti perzistujícího mírného neurologického deficitu je doporučeno zahájit léčbu nejdříve za 3 dny po ICMP, pokud je perzistující střední neurologický deficit, tak za 6–8 dní, v případě těžkého neurologického deficitu za 12–14 dní.³ Současná doporučení American Heart Association doporučují zahájit perorální antikoagulaci v období od 4 do 14 dnů po kardioembolické ICMP. Nicméně data podporující tato doporučení pochází z observačních studií, které neberou v potaz některé okolnosti, které mohou ovlivnit rozhodnutí, kdy antikoagulaci po kardioembolické ICMP zahájít. Patří mezi ně faktory, které mohou vést ke zpoždění iniciace léčby, jako například nadměrná velikost ischemické léze nebo časná hemoragie. Naopak k časně iniciaci může vést například srdeční trombus. Navíc vzhledem k tomu, že ve většině předchozích studií byl warfarin nejčastěji

používaným antikoagulanciem, není jisté, zda mohou být výsledky extrapolovány na terapii DOAC.^{46,51,52}

RCT prokázaly, že jsou DOAC v sekundární prevenci kardioembolické ICMP přinejmenším stejně účinné jako warfarin, přičemž riziko intrakraniálního krvácení je o polovinu nižší. Nicméně žádná z těchto studií nezahrnovala údaje o pacientech užívajících DOAC v prvních týdnech po prodělané ICMP. Z tohoto důvodu lékaři stále zůstávají nejistí, kdy terapii DOAC u pacientů s FiS po akutní ICMP zahájit.⁵² V multicentrické kohortové studii Yahgi S et al⁵¹ publikované v září roku 2020 zabývající se podáním DOAC v doporučené lhůtě 4–14 dní po kardioembolické ICMP, výsledky ukázaly, že toto časové rozmezí pro iniciaci terapie nebylo asociováno se sníženým výskytem ischemických a krvácivých příhod. Pro optimální načasování doby iniciace terapie DOAC po kardioembolické ICMP jsou požadované kvalitní důkazy z RCT. Rozdíly mezi časným (< týden) a pozdním zahájením terapie DOAC u pacientů s ICMP a FiS zkoumají v současné době probíhající studie – LASER (Lixiana Acute Stroke Evaluation Registry, NCT03494530), ELAN (Early Versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke Patients With Atrial fibrillation, NCT03148457), OPTIMAS (Optimal Timing of Anticoagulation After Acute Ischemic Stroke, NCT03759938), TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: a Prospective Multicenter Registry-based Non-inferiority Randomized Controlled Clinical Trial, NCT02961348), START (Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation, NCT03021928) a AREST (Apixaban for Early Prevention of Recurrent Embolic Stroke and Hemorrhagic Transformation, NCT02283294). Zveřejnění prvních výsledků se očekává nejdříve v roce 2021.^{27,51,53} Pokud se prokáže, že má časná iniciace léčby DOAC stejný stupeň bezpečnosti a účinnosti jako léčba zahájená později, klinická praxe se pravděpodobně přikloní ve prospěch časně léčby, vzhledem k většímu pohodlí pro pacienty (tzn. dřívější propuštění z nemocnice) a pro lékaře (tzn. lepší adherence a kontinuita léčby OAC zahájené v akutní nemocniční péči) a vzhledem k ekonomickým výhodám pro systémy zdravotní péče.⁵²

Přestože je pro zahájení antikoagulační terapie v primární i sekundární prevenci kardioembolické ICMP dostatek kvalitních důkazů, mnoho pacientů není léčeno optimálně či není léčeno vůbec. V letech 2015–2017 bylo v ČR 53–55 % pacientů po ICMP léčeno warfarinem, DOAC užívalo pouze 25 % pacientů. Důvodem k přerušení nebo ukončení terapie OAC je často strach z případného krvácení, při terapii warfarinem je adherence pacientů i lékařů snížena nutností pravidelných kontrol a množstvím lékových interakcí a dalších omezení.²³ Perzistence při léčbě DOAC je obecně vyšší než při léčbě VKA, je to dáno výhodnějším farmakokinetickým profilem a příznivou účinností i bezpečností DOAC, zvláště u rizikových pacientů.²⁷

2.2.7 DOAC

Mezi DOAC je řazen přímý inhibitor trombinu dabigatran a přímé inhibitory faktoru Xa – rivaroxaban, apixaban a edoxaban. V porovnání s warfarinem vykazují výhodnější poměr benefit/risk, méně interagují s léčivými i s potravou a nabízejí výhody fixní dávky s předvídatelným antikoagulačním efektem bez nutnosti rutinního monitoringu.^{25,54} V akutních případech (např. při závažném aktivním krvácení, tromboembolické příhodě, předávkování či nutnosti urgentního chirurgického zákroku) však může být laboratorní stanovení expozice léčivu a antikoagulačního účinku vyžadováno. Pro správné stanovení, na rozdíl od warfarinu, je u DOAC zásadní znalost přesné doby užití poslední dávky. Pro kvalitativní detekci přítomnosti dabigatranu může být stanoven aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Protrombinový čas (PT) může být informativní pro rivaroxaban a v menší míře také pro edoxaban (pro apixaban se použít nedá), tyto testy však neposkytují přesné posouzení antikoagulačního účinku DOAC. Spolehlivěji může být změřen specifickými koagulačními testy vyvinutými pro kvantifikaci plazmatických koncentrací DOAC (pro dabigatran je to kalibrovaný Hemoclot, pro xabany kalibrovaná kvantitativní analýza aktivity anti-Xa). Monitoring INR není vhodný pro dabigatran ani pro xabany.^{3,33,45,55,56}

Přestože DOAC obecně způsobují méně život-ohrožujících a smrtelných krvácení než warfarin⁵⁷, krvácení je jejich nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (NÚ).^{3,55,56,58-61} Analyzovat spontánní hlášení NÚ týkajících se OAC v ČR si dala za cíl retrospektivní farmakovigilanční studie Dvorackova S et al.⁶¹ Data pro analýzu pocházela z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv a zahrnovala hlášení od ledna roku 2005 do listopadu roku 2017. Ve srovnání se zahraničními studii byl počet hlášených NÚ týkajících se OAC v ČR relativně nízký, 96 % případů však bylo závažných. Vyšší počet hlášených NÚ byl spojen s léčbou DOAC v porovnání s léčbou warfarinem. Smrtelné následky byly hlášeny u 7 % případů, většina z nich u dabigatranu. Nejčastěji hlášenými NÚ byly krvácivé příhody, ve 37 % byly spojené s léčbou dabigatranem, ve 28 % s apixabanem, ve 24 % s warfarinem a s rivaroxabanem ve 23 %.⁶¹

Výskyt krvácení při terapii DOAC bývá často doprovázen dalšími faktory jako je ruptura žaludečního vředu či poranění. K odhadu rizika krvácení lze použít skóre HAS-BLED nebo Q-Bleed, pomocí kterého je možné vypočítat individuální riziko krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT)/centrálního nervového systému u antikoagulovaných pacientů. Kromě farmakokinetických interakcí a léčiv, která obecně riziko krvácení zvyšují (jako jsou léčiva antiagregační, nesteroidní antiflogistika, glukokortikoidy a další), může riziko krvácení navýšit také zvýšená plazmatická hladina DOAC v důsledku akutně zhoršené funkce ledvin (zejména při léčbě dabigatranem) nebo akutního zhoršení funkce jater. Ke zvýšení plazmatické koncentrace může přispět také nekontrolovaná hypertenze (systolický tlak > 160 mm Hg) a nadměrný příjem alkoholu. Dodržováním dobré adherence k terapii DOAC se naopak riziko vzniku krvácení snižuje.^{3,55-60} Těmto léčivům původně chyběla antidota v případě vzniku závažného krvácení, pro dabigatran však již byla schválena reverzní monoklonální protilátka

idarucizumab (Praxbind[®]).^{25,54} Andexanet alfa byl v květnu roku 2018 schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration) pro zvrácení antikoagulace u pacientů léčených apixabanem nebo rivaroxabanem, u nichž došlo k život ohrožujícímu nebo nekontrolovatelnému krvácení. Evropská léková agentura (EMA) schválila podmíněné rozhodnutí o registraci platné pro celou Evropskou unii (EU) pro léčivou látku andexanet alfa (Ondexxya[®]) 26. dubna 2019.⁶²⁻⁶⁴ V současné době se studie zabývají protilátkou Ciraparantag, jedná se o malou molekulu, která se pro zvrácení antikoagulačního účinku váže přímo a specificky na přímé inhibitory trombinu, na inhibitory faktoru Xa i na hepariny (včetně nízkomolekulárních heparinů).^{3,65}

Dabigatran

Dabigatran (Pradaxa[®]) byl prvním klinicky dostupným DOAC. Dne 18. 3. 2008 jej komise EU schválila v indikaci pro prevenci tromboembolické nemoci po velkých ortopedických výkonech. V indikaci pro prevenci CMP a systémové embolizace u pacientů s FiS s jedním nebo více RF byl v EU schválen 4. 8. 2011.^{66,67} Dabigatran-etexilát je proléčivo, které se v játrech přeměňuje na dabigatran, aktivní přímý inhibitor trombinu. Nástup účinku je rychlý, maximální koncentrace (C_{max}) v plazmě dosáhne za 2 hodiny po užití. Biologická dostupnost 3–7 % je nejnižší ze všech DOAC, na plazmatické proteiny se váže z 35 %. Poločas eliminace je přibližně 12–17 hodin u pacientů s normální renální funkcí (u starších pacientů je to 14–17 hodin), u pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin 15–18 hodin a u pacientů s těžkou poruchou ledvin až 28 hodin. Kolem 80 % vstřebané látky se vylučuje ledvinami, z tohoto důvodu je nutné před iniciací léčby zhodnotit stav renálních funkcí pacienta stanovením CrCl metodou dle Cockcroft-Gaulta (tato metoda byla používána ve většině studií s DOAC) a funkci hodnotit také během léčby při podezření na pokles funkce ledvin. Absorpce není ovlivněna potravou. Při užívání dabigatranu se u 5–10 % pacientů jako NÚ mohou objevit dyspepsie.^{3,33,45,55,68,69}

Ve studii RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) byl dabigatran podáván u 18 113 pacientů s FiS ve vysokém riziku vzniku ICMP v dávce 150 mg nebo 110 mg dvakrát denně pro srovnání s terapií warfarinem (INR 2,0–3,0). Podávání dabigatranu v dávce 150 mg dvakrát denně snížilo výskyt CMP a systémových embolizací o 35 % v porovnání s warfarinem, aniž by došlo ke zvýšení frekvence velkých krvácivých komplikací. Dávka 110 mg dvakrát denně byla spojena se srovnatelnou frekvencí vzniku ICMP a systémové embolizace jako u warfarinu, výskyt závažného krvácení však byl významně nižší.^{66,67,70} V prevenci CMP u pacientů s FiS se doporučuje standardní dávka 150 mg dvakrát denně nebo nižší dávka 110 mg dvakrát denně. Podání ve snížené dávce se doporučuje pacientům ve věku od 80 let a u pacientů, kteří souběžně užívají verapamil. Snížení dávky je třeba zvážit také u pacientů ve věku 75–80 let, u pacientů s gastritidou, ezofagitidou nebo gastroezofageálním refluxem a u ostatních pacientů ve zvýšeném riziku krvácení. Snížená dávka by měla být zvážena také u pacientů s chronickým renálním selháním, při CrCl \geq 50 ml/min je doporučeno standardní dávkování 150 mg 2x denně,

při CrCl 30–49 ml/min je nutné zvážit dávkování 110 mg dvakrát denně. Při CrCl < 30 ml/min se podávání nedoporučuje.^{27,33,45,55}

Dabigatran je substrátem P-glykoproteinu (P-gp), z tohoto důvodu by nemělo docházet k současnému užívání induktorů P-gp (např. rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin nebo fenytoin), aby nedošlo ke snížení antikoagulačního efektu. Současná terapie inhibitory P-gp (např. verapamil, amiodaron, chinidin a klarithromycin) může vést zejména u pacientů s renálním selháním ke zvýšenému antikoagulačnímu efektu. KI je terapie silnými inhibitory P-gp.^{45,55,68,71}

Dabigatran není metabolizován cytochromem p450 (CYP), z tohoto důvodu nejsou nutné změny dávkování při současném podání induktorů/inhibitorů CYP. Ke snížení biologické dostupnosti může vést současné podání inhibitorů protonové pumpy a H₂-blokátorů, toto snížení však není klinicky významné.^{45,55,68}

KI pro podání dabigatranu jsou, kromě těžké poruchy funkce ledvin (CrCl < 30/min) a terapie silnými inhibitory P-gp, také hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení nebo přítomné RF pro vznik závažného krvácení, mechanická chlopenní náhrada a středně těžká až těžká mitrální stenóza. KI je souběžná léčba jinými antikoagulancii, kromě převodu na jinou antikoagulační léčbu. Vzhledem k nedostatku klinických údajů není doporučeno podávání v těhotenství a během kojení.^{45,55}

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto[®]) je vysoce selektivním přímým inhibitorem faktoru Xa. Absorbován je rychle, C_{max} dosáhne za 2–4 hodiny po užití. Absorpce je ovlivněna místem uvolnění do GIT, distálně od žaludku je absorpce snížena. Biologická dostupnost nalačno je 66 %, při podání s jídlem však dosahuje 80–100 %. Vazba na plazmatické bílkoviny je vysoká (92–95%). Rivaroxaban je z jedné třetiny eliminován nezměněný ledvinami, zbylé přibližně dvě třetiny jsou metabolizovány játry, zejména přes CYP3A4/5 a CYP2J2. Poločas eliminace činí 5–9 hodin, u starších pacientů 11–13 hodin.^{33,56,72,73}

Účinnost a bezpečnost rivaroxabanu jako alternativy k warfarinu pro prevenci CMP a systémové embolizace u pacientů s FiS prokázala studie ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). Do studie bylo zahrnuto 14 264 pacientů, kteří užívali warfarin (INR 2,0–3,0) nebo 20 mg rivaroxabanu jednou denně (u pacientů s CrCl 30–49 ml/min byla dávka snížena na 15 mg). Ve výsledku nebyl rivaroxaban ve snížení rizika CMP a systémové embolizace méně účinný než warfarin, výskyt krvácivých příhod byl srovnatelný.^{33,56,73,74}

Standardní dávka rivaroxabanu je 20 mg jednou denně, redukce dávky na 15 mg jednou denně je doporučena u pacientů s renální nedostatečností s CrCl 15–49 ml/min. U pacientů s CrCl < 15 ml/min se podání nedoporučuje. Užívání rivaroxabanu je KI u pacientů s hypersenzitivitou k léčivé nebo pomocné látce, u pacientů s významným aktivním krvácením nebo významným RF pro závažné krvácení, dále u pacientů s jaterním onemocněním, které je spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, včetně pacientů trpících cirhózou s klasifikací Child Pugh B a C. KI je také u pacientů s mechanickou srdeční chlopní či středně závažnou až závažnou mitrální stenózou, dále se nedoporučuje v těhotenství a při kojení. Souběžná léčba dalšími antikoagulancii je KI, kromě situace, kdy je pacient převáděn na jinou antikoagulační terapii. Lékové interakce vykazuje rivaroxaban převážně na úrovni P-gp a CYP3A4, proto by neměl být podáván současně se silnými inhibitory a induktory.^{27,56}

Apixaban

Apixaban (Eliquis[®]) je po dabigatranu a rivaroxabanu v pořadí dalším zástupcem DOAC registrovaným v ČR. Tento silný, reverzibilní a vysoce selektivní přímý inhibitor faktoru Xa byl schválen pro užití v indikaci pro prevenci CMP a systémové embolizace u pacientů s FiS s jedním nebo více RF na konci roku 2012.⁷⁵ Biologická dostupnost je při obvyklém dávkování 50 %, C_{max} dosahuje do 3–4 hodin po užití. Absorpce není ovlivněna jídlem. Přibližně v 87 % se váže na plazmatické bílkoviny. Metabolizován je především na CYP3A4 (nepatrnou částí také za účasti CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 a 2J2). Dále je také substrátem P-gp a Breast Cancer Resistance Protein. Apixaban má nejnižší závislost na renální clearance ze všech DOAC, renálně je vylučován z 27 %. Poločas eliminace činí 9–14 hodin.^{33,45,59,68,75-77}

Dvě velké studie se zabývaly ověřením bezpečnosti a účinnosti apixabanu. Studie ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) potvrdila na počtu 18 201 pacientů, že užívání 5 mg apixabanu dvakrát denně snižovalo riziko CMP/systémové embolizace o 21 % ve srovnání s warfarinem (INR 2,0–3,0). Navíc riziko závažného krvácení bylo sníženo o 31 % a nižší byla také četnost hemoragických CMP a intrakraniálního krvácení. Celková mortalita oproti warfarinu klesla o 11 %.^{33,59,75} Studie AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) se zabývala pacienty, kteří pro léčbu warfarinem nebyli způsobilí nebo terapii odmítli. Apixaban v dávce 5 mg dvakrát denně významně snížil riziko vzniku CMP/systémového embolismu bez významného rozdílu ve výskytu závažného a intrakraniálního krvácení ve srovnání s ASA.^{27,33}

Standardní dávka je 5 mg dvakrát denně, pro podání snížené dávky 2,5 mg dvakrát denně musí pacient splňovat alespoň dvě kritéria ze tří: věk ≥ 80 let, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo hladina kreatininu v séru ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l). O použití apixabanu u pacientů s CrCl < 15 ml/min není dostatek klinických studií.^{27,45,59}

KI pro podání je hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku, závažné aktivní krvácení nebo významný RF pro vznik závažného krvácení (např. gastrointestinální vřed nebo nedávná operace mozku), jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky zjevným rizikem krvácení. Souběžná léčba jinými antikoagulancii je KI, s výjimkou převodu na jinou antikoagulační léčbu. Apixaban by neměl být podáván pacientům s mechanickou srdeční chlopní, středně těžkou až těžkou mitrální stenózou, těhotným a kojícím ženám.^{59,68} Vzhledem k tomu, že se v játrech biotransformuje jen malé množství apixabanu, jsou lékové interakce na CYP3A4 méně významné. Avšak u pacientů, kteří současně užívají silné duální inhibitory CYP3A4 a P-gp (jako jsou např. azolová antimykotika), se užívání apixabanu nedoporučuje, případně je nutné denní dávku redukovat na polovinu (2,5 mg dvakrát denně). Souběžná léčba s inhibitory HIV proteáz je KI.^{59,75}

Edoxaban

Edoxaban (Lixiana[®]) je nejnovějším přímým inhibitorem faktoru Xa schváleným v ČR pro indikaci prevence CMP a systémového embolismu u pacientů s FiS s jedním nebo více RF. C_{max} dosáhne velmi rychle, již za 1–2 hodiny po užití. Biologická dostupnost po perorálním podání činí asi 62 %. Jídlo zvyšuje vstřebání o 6–22 %, na celkovou expozici má však minimální vliv. Vstřebání probíhá převážně v horní části GIT, proto léčivé látky a stavy, které podporují vyprazdňování žaludku a urychlují motilitu střev, mohou absorpci snížit. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 55 %. Metabolismus v játrech za účasti CYP3A4 je minimální, tvoří méně než 4 %. Poločas eliminace trvá 10–14 hodin, exkrece probíhá z 50 % ledvinami.^{33,60,78-80}

Studie ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48) porovnávala účinek a bezpečnost edoxabanu v dávce 60 mg/30 mg jednou denně oproti warfarinu (INR 2,0–3,0) v indikaci prevence CMP a systémového embolismu u pacientů s FiS, kteří měli skóre dva nebo vyšší při zhodnocení rizika na škále CHADS₂ a v průběhu studie u nich byla plánována terapie OAC⁸¹. Do studie bylo zařazeno 21 105 pacientů. Bylo zjištěno, že edoxaban v dávce 60 mg jednou denně byl non-inferiorní vůči warfarinu, signifikantně snižoval vznik CMP nebo systémového embolismu o 21 %, snížil se i výskyt krvácivých příhod o 20 %. Edoxaban v dávce 30 mg jednou denně taktéž vykazoval non-inferioritu vůči warfarinu v prevenci CMP a systémového embolismu, výskyt závažných krvácivých příhod však snížil dokonce o 53 %. Navíc obě dávky ve srovnání s warfarinem snížily úmrtnost z kardiovaskulárních příčin.^{33,60,79,80}

Standardní dávka je 60 mg jednou denně, snížená dávka 30 mg jednou denně se doporučuje, pokud pacient splňuje alespoň jedno z následujících kritérií: CrCl 15–50 ml/min, tělesná hmotnost ≤ 60 kg nebo současná terapie dronedaronem, cyklosporinem nebo ketokonazolem. U pacientů s vyšší normální CrCl > 95 ml/min byla u edoxabanu v dávce 60 mg jednou denně pozorována snížená účinnost oproti warfarinu. EMA proto vydala varování, aby u těchto pacientů byla terapie edoxabanem pečlivě přehodnocena.^{3,27,45}

Jako substrát P-gp vykazuje edoxaban lékové interakce se silnými induktory a inhibitory P-gp. Vzhledem k minimální účasti CYP3A4 při metabolizaci není riziko lékových interakcí s inhibitory a induktory CYP tolik významné.⁶⁰ KI edoxabanu jsou obdobné jako u ostatních přímých inhibitorů faktoru Xa. Nedoporučuje se pacientům, co trpí hypersenzitivitou na léčivou nebo pomocnou látku, pacientům s aktivním závažným krvácením nebo jatrním onemocněním spojeným s koagulopatií a dalšími lézemi nebo stavy, které jsou spojené s vysokým rizikem závažného krvácení. Edoxaban je KI u pacientů s nekontrolovanou těžkou hypertenzí, současnou léčbou jinými antikoagulancii (výjimkou je přechod na novou terapii), u pacientů s mechanickou srdeční chlopní či středně závažnou až závažnou mitrální stenózou, těhotných a kojících žen.^{60,80}

2.3 Adherence pacientů k léčbě rivaroxabanem a apixabanem včetně perzistence

Adherence k léčbě bývá definována jako míra, do jaké se chování pacienta shoduje s dohodnutými doporučeními zdravotníka.^{82,83} Z důvodu krátkého biologického poločasu je u pacientů užívajících DOAC nezbytná striktní adherence k léčbě, nízká adherence u těchto pacientů vede k výraznému snížení účinku terapie. Vynechání jedné dávky DOAC znamená pro pacienty větší riziko neadekvátní antikoagulace v porovnání s pacienty, kteří vynechají jednu dávku VKA.^{4,84} Na rozdíl od měření adherence pomocí hladiny INR v plazmě u pacientů užívajících VKA, o adherenci k léčbě DOAC neposkytuje stanovení z plazmy před kontrolním odběrem žádné informace.⁴ V nalezených studiích (tabulka 7) byly proto k měření adherence využívány metody převážně nepřímé, jako je analýza záznamů o výdeji léčiv (například výpočty Proportion of Days Covered – PDC, Medication Possession Ratio – MPR), dotazníky (např. Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-8), počítání tablet, Medication Event Monitoring System – MEMS, rozhovory a další.

Doba, po kterou pacient setrvává na terapii, je označována jako perzistence.⁸⁵ Při hodnocení terapie DOAC bylo ve studiích za non-perzistenci označeno přerušení terapie (obvykle ≥ 30 , 60 nebo 90 dní), změna nebo ukončení terapie.

Přehled studií hodnotících adherenci a perzistenci k rivaroxabanu a apixabanu u pacientů s FiS, nalezených podle kritérií popsaných v kapitole 2.1, je zobrazen v tabulce 7. Řazeny jsou abecedně podle příjmení autora. Dále je uvedena země sběru dat, design studie, počet pacientů zahrnutých ve studii a způsob měření. Sloupec s názvem „Léčivo“ zobrazuje léčiva, kterých se studie týkala. V posledním sloupci jsou zahrnuty jednotlivé výsledky pro rivaroxaban nebo apixaban.

Tabulka 7: Přehled nalezených studií zaměřených na adhezenci a perzistenci k léčbě rivaroxabanem a apixabanem u pacientů s FiS

| Autoři článku (rok) | Země sběru dat | Design studie | Počet pacientů | Způsob měření | Léčivo | Výsledky pro R a A |
|---|----------------|---------------|---|--|-----------|---|
| Alberts MJ et al (2016) ⁸⁶ | USA | RETRO/KOH | 36868 R: 18 434 A: 4515 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | D/R/A | PDC ≥ 80 %: jednodávkový režim (pouze R): 72,8 % vs. dvoudávkový režim (D+A): 67,9 % (p < 0,001) |
| Al-Khalili F et al (2016) ⁸⁷ | Švédsko | RETRO/KOH | 309 R: 197 A: 112 | analýza záznamů o výdeji (MPR, přerušení léčby) | R/A | adherence po 3 měs.: MPR ≥ 80 % R: 189 pacientů (96 %); A: 109 pacientů (97 %); léčbu přerušilo: R: 39 pacientů (17 %); A: 16 pacientů (13 %) |
| Andrade JG et al (2016) ⁸⁸ | Kanada | PRŮŘEZ | 266 | on-line dotazník | W/D/R/A | pacienti s dávkováním 1x denně uváděli vyšší adhezenci než pacienti s dávkováním 2x denně vynechanou dávkou v posledních 7 dnech uvedlo méně pacientů s W (ø0,2) a R (ø0,1) v porovnání s A (ø1,2) nebo D (ø0,4) |
| Baker CL et al (2018) ⁸⁹ | USA | RETRO/KOH | 41 864 R: 21 250 A: 15 352 | analýza záznamů o výdeji (přerušení terapie ≥ 30 dní; změna terapie) | D/R/A | přerušení terapie: R: 60,3 %; A: 52,8 % (p < 0,001); změna terapie: R: 6,3 %; A: 3,6 % (p < 0,001); u pacientů užívajících R (HR 1,8; 95% CI 1,5–2,0) a D (HR 3,4; 95% CI 3,0–3,8) byla signifikantně vyšší pravděpodobnost změny terapie než u pacientů s A; u pacientů užívajících R (HR 1,1; 95% CI 1,1–1,2) a D (HR 1,3; 95% CI 1,2–1,3) byla větší pravděpodobnost přerušení terapie |
| Banerjee A et al (2019) ⁹⁰ | UK | RETRO/KOH | 36 652 R: 5855 A: 4504 | analýza záznamů z databáze (PDC, perzistence – absence přerušení terapie > 90 dní) | W/D/R/A | adherence (PDC > 80 %) po 12 měs.: R: 66,5 %; A: 64,7 %; perzistence po 12 měs.: R: 61,4 %; A: 78,7 % |
| Beyer-Westendorf J et al (2015) ⁹¹ | Německo | PROSP/KOH | R: 1204 | pravidelné telefonické rozhovory po 30 dnech a záznamy od lékařů (non-perzistence) | R | perzistence po dobu sledování: 81,4 %; non-perzistence: 223 pacientů (Me 544 dní) |
| Beyer-Westendorf J et al (2016) ⁹² | Německo | RETRO/KOH | 7265 R: 1317 (180 dní), 433 (360 dní) | analýza záznamů o výdeji (MPR, perzistence) | D/R | MPR ≥ 80 % u R po 6 měs.: 61,4 %; po 12 měs.: 62,6 % perzistence R po 6 měs.: 66,0 %; po 12 měs.: 47,3 % |
| Borne RT et al (2017) ⁹³ | USA | RETRO/KOH | 2882 R: 571 A: 215 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | D/R/A | øPDC > 80 %: R: 86 %; A: 89 % (p < 0,01) |
| Brown JD et al (2017) ⁹⁴ | USA | RETRO/KOH | 15 341 R: 9817 A: 2773 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | D/R/A | PDC ≥ 80 % po 3, 6 a 9 měs.: R: 0,83 %; 0,73 %; 0,66 % (p < 0,001); A: 0,82 %; 0,72 %; 0,66 % (p < 0,001) |
| Cataldo N (2018) ⁹⁵ | Itálie | RETRO/KOH | 7970 NOAC: 765 | analýza záznamů z databáze (absence přerušení terapie > 90 dní během 12 měs.) | VKA/D/R/A | perzistence po 12 měs.: R: 152 pacientů (68,8 %); A: 92 pacientů (75,4 %); A (W jako reference) vykazoval nejnižší riziko non-perzistence: HR 0,35 (0,24–0,50); následován R: HR 0,42 (0,33–0,54) |
| Coleman CI et al (2016) ⁹⁶ | USA | RETRO/KOH | 21 756 R: 11,052 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | D/R | PDC > 80 % po 3, 6, 12 a 24 měs.: R: 83,5 %; 73,5 %; 62,4 %; 49,0 % |

| Autoři článku (rok) | Země sběru dat | Design studie | Počet pacientů | Způsob měření | Léčivo | Výsledky pro R a A |
|--|----------------|----------------|---|---|--------------|--|
| Coleman CI et al (2016) ⁹⁷ | USA | RETRO/KOH | 57 489 R: 11 052 | analýza záznamů o výdeji (perzistence – absence přerušeni terapie > 60 dní; přerušeni terapie > 90 dní) | W/D/R | perzistence po 3, 6, 12 a 24 měs.: R: 79,2 %; 70,2 %; 60,1 %; 50,4 %; terapie R byla asociována se signifikantně vyšší úrovní perzistence v porovnání s D (HR 0,64, 95% CI 0,62–0,67) a W (HR 0,61, 95% CI 0,59–0,64) |
| Coleman C et al (2017) ⁹⁸ | USA | RETRO/KOH | 106 227 databáze 1: R: 26 635 A: 10 441 databáze 2: R: 47 666 A: 21 485 | analýza záznamů ze dvou databází (PDC) | R/A | PDC ≥ 80 % databáze 1: R: 44,7 %; A: 57,1 % PDC ≥ 80 % databáze 2: R: 48,7 %; A: 61,1 % |
| Collings SL et al (2017) ⁹⁹ | Německo | RETRO/KOH | 15 244 R: 5742 A: 1303 | analýza záznamů z databáze (perzistence > 60 dní) | VKA/D/R/A | perzistence po 3, 6 a 12 měs.: R: 82,3 % (95% CI 81,2–83,4); 67,3 % (95% CI 65,8–68,7); 56,6 % (95% CI 54,9–58,2); A: 79,1 % (95% CI 76,4–81,7); 71,6 % (95% CI 68,4–74,7); 62,9 % (95% CI 58,8–67,0) |
| Dallongeville J et al (2018) ¹⁰⁰ | Francie | RETRO/KOH | R: 1278 | analýza záznamů o výdeji (CMA; perzistence – přerušeni terapie > 60 dní) | R | ø a Me CMA = 1 poměr pacientů s CMA > 0,8 byl 96,1 %; ø a Me CMA byl 1 i pro pacienty, kteří přerušili nebo změnili léčbu; poměr pacientů stále léčených R po 3, 6, 9, 12 měs.: 73,5 %; 62,8 %; 55,4 %; 51,7 %; perzistence (mezera >60 dní) po 3,6,9,12 měs.: 77,3 %; 68,9 %; 62,9 %; 60,5 % |
| Desteghe L et al (2018) ¹⁰¹ | Belgie | RCT/CROSS-OVER | 48 R: 24 A: 24 | MEMS, počítání tablet, MMAS-8, perzistence | R/A | adherence (MEMS): R: 97,4 % vs. A: 93,8 %; zpětná vazba adherenci zvýšila na R: 99,0 % (p < 0,001) a A: 96,8 % (p < 0,002) adherence (počítání tablet): 97,9 %; po zpětné vazbě 99,0 % (p = 0,002) ø MMAS-8 skóre bylo 7,4 ± 0,9 během telemonitoringu, 7,8 ± 0,4 během telemonitoringu se zpětnou vazbou a 7,6 ± 0,5 během observační fáze perzistence: 98 %, pouze 1 pacient (užívající A) změnil terapii |
| Forslund T et al (2016) ¹⁰² | Švédsko | PROSP/KOH | 17741 R: 20174 A: 1352 | analýza záznamů o výdeji (PDC, perzistence) | W/D/R/A/ Asp | PDC ≥ 80%: R: 95,7 % (CI 94,3–97,1 %); A: 93,5 % (CI 90,6–96,4 %); perzistence (1 rok): R: 77,4 % (CI 74,6–80,2 %); A: 74,4 % (CI 72,3–76,5 %) |
| Giner-Soriano M et al (2020) ¹⁰³ | Španělsko | RETRO/KOH | 22 075 R:1459 A:1082 | analýza záznamů o výdeji (MPR ≥ 80 %; perzistence – absence přerušeni terapie > 2 měsíce) | VKA/D/R/A | adherence: pacienti s nově předepsanou OAC (R: 80,1 %; A:61,3 %); pacienti užívající OAC delší dobu (R: 81,7 %; A: 67,1 %) perzistence za 1 rok: pacienti s nově předepsanou OAC (R: 37,9 %; A: 39,1 %); pacienti užívající OAC delší dobu (R: 64,6 %; A: 66,1 %) |
| Gomez-Lumberas A et al (2018) ¹⁰⁴ | Španělsko | RETRO/KOH | A: 1971 (854) | analýza záznamů o výdeji (MPR) | A | MPR ≥ 80 % po 12 měs. (u 854 pacientů): 62,6 %; přerušeni po 12 měs.: 1117 pacientů (56,7 %) |
| Gulpen AJW et al (2019) ¹⁰⁵ | Švýcarsko | PROSP/KOH | 318 (164 follow-up group) R: 196; A: 21 | MMAS-8 Anti-Xa aktivita | D/R(A)/(E) | Plazmatické hladiny DOAC v terapeutickém rozmezí pro R: (Me 185,2 ng/ml) R (20 mg): užívající ráno ø251,1 ng/ml (SD 123,2); užívající večer ø117,1 ng/ml (SD 38,9) |

| Autoři článku (rok) | Země sběru dat | Design studie | Počet pacientů | Způsob měření | Léčivo | Výsledky pro R a A |
|---|------------------------|-------------------------|---|--|-----------|---|
| Han S et al (2019) ¹⁰⁶ | Jižní Korea | RETRO/KOH | 1234 R: 535 A:106 | analýza záznamů (MPR) | D/R/A | MPR ≥ 80 % R: 91 %; A: 95 % (p = 0,075) |
| Hanon O et al (2016) ¹⁰⁷ | Francie | PROSP/KOH | R: 405 | rozhovory (adherence; perzistence – míra pokračování léčby na 100 pacientů – 180 dní) | VKA/R | adherence vyšší u R v porovnání s VKA; R: 1 měs. po iniciaci 98,2 %; 3 měs. po iniciaci 97,5 %; po 6 měs. 99,2 %; perzistence: 88,7 % (95% CI 85,1 ± 91,5); přerušeni léčby: 53 pacientů |
| Hellfritsch M et al (2017) ¹⁰⁸ | Dánsko | RETRO/KOH | 34 627 R: 6859 A: 5916 | analýza záznamů o výdeji (perzistence – přerušeni terapie > 60 dní) | D/R/A | léčbu přerušilo během 12 měs.: R: 20,4 %, OR 0,88, 95% CI 0,82–0,95; A: 15,8 % OR 0,64, 95% CI 0,58–0,69 |
| Hernandez I et al (2017) ¹⁰⁹ | USA | RETRO/KOH | 42 952 R: 5139 A: 2358 | analýza záznamů o výdeji (perzistence – poměr pacientů, kteří nezměnili nebo nepřerušili léčbu v průběhu studie, přerušeni terapie ≥ 60 dní) | W/D/R/A | perzistence: R: 69 %; A: (ze všech nejvyšší) 82 % |
| Hwang J et al (2020) ¹¹⁰ | Jižní Korea | PROSP/KOH | 719 R: 130 A:345 | PDT, MMAS-8 | D/R/A/E | PDT ≥ 80 % R: 94,9 %; A: 95 %; øMMAS-8 pro všechny DOAC: 2,6 ± 0,8 |
| Jackevicius CA et al (2017) ¹¹¹ | Kanada | RETRO/KOH | D: 15 857 R: 10 119 | analýza záznamů o výdeji (přerušeni terapie ≥ 14 dní) | D/R | non-perzistence po 6 měs.: R: 31,9 % (D: 36,4 %) |
| Jacobs MS (2018) ¹¹² | Švédsko/ Nizozemsko | RETRO/KOH | Švédsko: 5254 R: 1491 A: 25 Nizozemsko: 430 R: 61 A: 1 | analýza záznamů o výdeji (MPR) | D/R/A | MPR ≥ 80 %; adherence ve Švédsku: R: 1265 pacientů; A: 22 pacientů; adherence v Nizozemsku: R: 61 pacientů; A: 1 pacient |
| Johnson ME et al (2016) ¹¹³ | UK | RETRO/KOH | 11 657 R: 1275 A: 413 | analýza záznamů z databázi (non-perzistence pro A + R – přerušeni terapie na ≥ 56 dní) | VKA/D/R/A | perzistence: R: 67,6 % (95% CI 62,9–72,2); A: 82,8 % (95% CI 76,8–87,9) |
| Kilickiran Avci B et al (2016) ¹¹⁴ | Turecko | PRŮŘEZ RETRO/ KOH | 294 R: 117 | rozhovor (adherence); analýza záznamů z databázi (přerušeni léčby) | D/R | adherence: R: 79,2 %; průběhu léčbu R trvale přerušilo 11 pacientů (9,4 %), což je méně než u D (31 pacientů; 17,5 %) p = 0,036 |
| Kim D et al (2020) ¹¹⁵ | Jižní Korea | RETRO/KOH | 96 197 R: 28 059 A: 16 687 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | W/D/R/A/ | Me PDC ≥ 80 %: R: 62,5 %; A: 64,9 %; øPDC ≥ 80 %: R: 77,1 %; A: 79,8 % |
| Kim H et al (2020) ¹¹⁶ | Jižní Korea | PROSP/ OBSERV | 7013 R: 713 A: 1225 | analýza záznamů o výdeji (non-perzistence – přerušeni terapie > 60 dní) | W/D/R/A/E | non-perzistence po 3 a 6 měs.: pacienti s nově předepsanou léčbou: R: 14,5 %; 16,3 %; A: 4,8 %; 5,4 %; pacienti užívající dlouhodobě: R: 2,6 %; 5,2 %; A: 1,3 %; 4,3 % |
| Laliberté F et al (2014) ¹¹⁷ | USA | RETRO/KOH | W: 14 616 R: 3654 | analýza záznamů z databáze (non-perzistence) | W/R | perzistence pacientů s R vs. W byla vyšší po 3 měs. (84,5 % vs. 75,6 %, p < 0,0001) a po 6 měs. (81,5 % vs. 68,3 %, p < 0,0001); po 6 měs. byla vyšší pravděpodobnost non-perzistence u pacientů užívajících W (HR = 0,66; 95% CI: 0,60–0,71, p < 0,0001) |

| Autoři článku (rok) | Země sběru dat | Design studie | Počet pacientů | Způsob měření | Léčivo | Výsledky pro R a A |
|---|----------------|---------------|---------------------------------------|--|---------|---|
| Lamberts M et al (2017) ¹¹⁸ | Dánsko | RETRO/ KOH | 54 321 R: 6715 A: 7963 | analýza záznamů o výdeji (perzistence – absence přerušení terapie ≥ 30 dní) | W/D/R/A | riziko non-perzistence v porovnání s A bylo vyšší u D (HR, 1,45; 1,33–1,59) a W (HR, 1,22; 1,12–1,33), ale ne u R (HR, 1,07; 0,96–1,20). kumulativní incidence non-perzistence po 36 měs. u R a A: 15 % |
| Lin SY et al (2020) ¹¹⁹ | Taiwan | PROSP/ KOH | 178 R: 73 A: 105 | třístupňový dotazník a měření hladiny léčiva v plazmě | R/A | adherence: R: 62 pacientů (84,9 %); A: 78 pacientů (74,3 %) |
| Lip GYH et al (2018) ¹²⁰ | USA | RETRO/ KOH | 45 361 R: 17 801 A: 7438 | analýza záznamů o výdeji (non-perzistence – přerušení léčby na ≥ 30 dní) | W/D/R/A | kumulativní incidence přerušení léčby za 12 měs. byla pro A: 50,5 %; pro R 57,8 % v porovnání s W, u pacientů užívajících R (aHR: 0,70 %, 95% CI: 0,86–0,71) a A (aHR: 0,57, 95% CI: 0,55–0,60), byla pravděpodobnost přerušení léčby o 16 % a 43 % nižší v porovnání s A, u pacientů, kteří užívali R (aHR: 1,23, 95%CI: 1,17–1,28), bylo pravděpodobnější, že léčbu přeruší |
| Luger S et al (2015) ¹²¹ | Německo | PRŮŘEZ | 324 R:56 | dotazník (nevalidovaný + MMAS-8) | VKA/D/R | adherence po 12 měs. léčby: R: 83,3 %; MMAS-8 R: 84,8 % |
| Manzoor BS et al (2017) ¹²² | USA | RETRO/ KOH | 66 090 R: 15 807 A: 1073 | analýza záznamů o výdeji (PDC, perzistence) | D/R/A | øPDC ≥ 80 % ± SD po 6 a 12 měs.: R: (76,5 % ± 30,7); (69,7 % ± 34,8); A: (80,9 % ± 24,9); NA perzistence: pacienti užívající nově vs. pacienti užívající dlouhodobě (p < 0,0001) po 1, 12 a 24 měs.: 94,6 % vs. 96,6 %; 31,6 % vs. 50,2 %; 9,3 % vs. 22,4 % |
| Márquez-Contreras E et al (2016) ¹²³ | Španělsko | PROSP/ KOH | R: 370 | MEMS | R | adherence po 6 a 12 měs.: 84,1 %; 80,3 % |
| Maura G et al (2017) ¹²⁴ | Francie | RETRO/ KOH | 22 267 R: 11 126 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | D/R | adherence po 12 měs. k R: 59,9 %; po vyloučení pacientů, kteří v průběhu studie zemřeli nebo změnili terapii, byla adherence k R po 12 měs. 72,3 % |
| Maura G et al (2018) ¹²⁵ | Francie | RETRO/ KOH | R: 11 126 D: 11 141 VKA: 11 998 | analýza záznamů (perzistence – doba mezi iniciací a přerušením terapie; použití 2 definic pro přerušení terapie – prodloužené přerušení terapie/ prodloužené přerušení terapie nebo změna OAC; přerušení terapie ≥ 60 dní) | VKA/D/R | přerušení po 12 měs. podle definice 1: R: 2476 pacientů (22,3 %) přerušení po 12 měs. podle definice 2: R: 3562 pacientů (32,1 %) |

| Autoři článku (rok) | Země sběru dat | Design studie | Počet pacientů | Způsob měření | Léčivo | Výsledky pro R a A |
|---|--|---------------|----------------------------------|--|---------|--|
| McHorney CA et al (2016) ¹²⁶ | USA | RETRO/ KOH | 14469 R: 11 477 A: 2992 | analýza záznamů o výdeji (PDC, MPR, přerušení terapie > 5 dní, > 10 dní) | R/A | po 3 měs. pacienti užívající R měli signifikantně vyšší PDC ≥ 80 % než pacienti užívající A (85,3 % vs. 79,9 %; p < 0,001) a PDC ≥ 90 % (78,8 % vs. 70,7 %; p < 0,001); po 12 měs. PDC ≥ 80 % (75,8 % vs. 72,2 %; p = 0,003) a PDC ≥ 90 % (61,9 % vs. 54,9 %; p < 0,001). øMPR bylo také signifikantně vyšší u R v porovnání s A (0,92 vs. 0,89; p < 0,001); Podíl pacientů s alespoň jedním přerušením terapie > 5 dní byl nižší u pacientů užívajících R – 54,2 % v porovnání s 62,4 % pro A (p < 0,001). Delší přerušení terapie > 10 dní měli uživatelé R signifikantně méně často ve srovnání s A (40,0 % vs. 49,2 %; p < 0,001). |
| McHorney CA et al (2017) ¹²⁷ | USA | RETRO | 36 675 R: 13 645 A: 6304 | analýza záznamů o výdeji (PDC; MPR; perzistence – přerušení terapie > 30 dní) | W/D/R/A | PDC > 80 %: R: 80,1 %; A: 75,8 % (p < 0,001); PDC > 90 %: R: 63,5 %; A: 56,9 % (p < 0,001); øMPR: R: 0,86; A: 0,85; přerušení terapie po 3, 6, 9, 12 měs.: R: 86,0 %; 78,2 %; 69,3 %; 59,7 % A: 83,4 %; 75,8 %; 68,1 %; 59,0 % |
| McHorney CA et al (2018) ¹²⁸ | USA | RETRO/ KOH | 41 201 R: 27 311 A: 13 890 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | R/A | po 6 měs. PDC ≥ 80 %: R: 81,8 %; A: 78,0 % (p < 0,001); PDC ≥ 90 %: R: 66,6 %; A: 60,4 % (p < 0,001) |
| Montalescot G et al (2020) ¹²⁹ | Belgie, Francie, Německo, Itálie, Španělsko, Švýcarsko, UK | PROSP/ RCT | A: 1162 | analýza vlivu edukace – pravidelné telefonické rozhovory (adherence i perzistence; přerušení terapie ≥ 30 dní) | A | ø adherence ± SD: ve 24 týdnech: SP (91,6 % ± 17,1); SP + edukace (91,9 % ± 16,1); ve 48 týdnech: SP + edukace (90,4 % ± 18,0); SP (90,1 % ± 18,6), sekundární SP (89,3 % ± 18,1) perzistence ve 48 týdnech: 86,1% (95% CI 81,3–89,7); 85,2 % (95% CI 81,5–88,2); 87,8 % (95% CI 83,4–91,1) |
| Mueller T et al (2017) ¹³⁰ | Skotsko | RETRO/ KOH | 5398 R: 3292 A: 1090 | analýza záznamů o výdeji (perzistence a míra přerušení terapie > 28 dní; MRA) | D/R/A | míra přerušení terapie: R: 35,1 %; A: 20,4 %; perzistence po době 6, 12 a 18 měs.: R: 83,5 %; 79,0 %; 74,9 %; A: 86,8 %; 85,5 % (po 18. měs. nejsou data) MRA > 80 %: R: 83,3 %; A: 88,0 % |
| Nelson WW et al (2015) ¹³¹ | USA | RETRO/ KOH | 14 518 R: 7259 | analýza záznamů o výdeji (perzistence – absence přerušení terapie ≥ 60 dní; přerušení terapie ≥ 90 dní) | D/R | u pacientů užívajících R byla o 11 % menší pravděpodobnost non-perzistence než u pacientů užívajících D (aHR: 0,89, 95% CI 0,84–0,95) a o 29 % menší pravděpodobnost přerušení terapie (aHR: 0,71, 95% CI 0,66–0,77); perzistence po 3, 6, 12 měs.: R: 81 %; 74 %; 64 %; přerušení terapie po 3, 6, 12 měs.: R: 15 %; 19 %; 24 % |

| Autoři článku (rok) | Země sběru dat | Design studie | Počet pacientů | Způsob měření | Léčivo | Výsledky pro R a A |
|---|----------------|---------------|--------------------------------|---|-----------|--|
| Obamiro KO et al (2018) ¹³² | Austrálie | PRŮŘEZ | 386 R: 123 A: 121 | on-line dotazník (MMAS-8) | W/D/R/A | MMAS-8 (nízká adherence MMAS < 6; střední adherence MMAS 6–<8; vysoká adherence MMAS = 8) R: nízká: 17 pacientů; střední: 45 pacientů; vysoká: 61 pacientů; A: nízká: 15 pacientů; střední: 39 pacientů; vysoká: 67 pacientů |
| Pham PN et al (2019) ¹³³ | USA | RETRO/ KOH | 38 947 R: 16 005 A: 8078 | analýza záznamů o výdeji (PDC; přerušení terapie ≥ 3 dny, ≥ 7 dní, ≥ 15 dní; změna terapie) | D/R/A | PDC ≥ 80 % po 3, 6, 9, 12 měs.: R: 81 %; 72 %; 67 %; 64 % A: 83 %; 76 %; 72 %; 69 %; u pacientů užívajících A byla vyšší pravděpodobnost vysoké adherence po 12 měs. v porovnání s D (OR = 1,73; 95% CI = 1,60–1,88) a R (OR = 1,24; 95% CI = 1,14–1,34); mezera v terapii po 12. měs. ≥ 15 dní: R: 5936 (58,22 %); A: 1980 (56,57 %); změna terapie po 12 měs.: R: 559 (9,41 %); A: 263 (7,51 %) |
| Pérez Cabeza AI et al (2018) ¹³⁴ | Španělsko | RETRO/ KOH | R: 111 | analýza záznamů z databází (perzistence – pravidelný příjem R v okamžiku poslední návštěvy) | R | perzistence: po 12 měs. 96,3 %; po 24 měs. 90,6 % |
| Perreault S et al (2020) ¹³⁵ | Kanada | RETRO/ KOH | 33 311 R: 5995 A: 9108 | analýza záznamů o výdeji (PDC) | W/D/R/A | PDC ≥ 80 %: R (15 mg/den): 85,9 %; 95% CI 84,8–87,1; R (20 mg/den): 88,0 %; 95% CI 87,3–88,7; A (2,5 mg/2x denně): 88,6 %; 95% CI 87,9–89,3; A (5 mg/2x denně): 90,4 %; 95% CI 89,9–91,0; perzistence po 12 měs.: R: 3787 pacientů; A: 5671 pacientů |
| Pisters R et al (2017) ¹³⁶ | Nizozemsko | PROSP/ KOH | R: 899 | analýza záznamů z databáze (dočasné a trvalé přerušení terapie, změna terapie) | R | trvalé přerušení terapie po 12 měs.: 147 pacientů (z toho: < 3 měs. 70; 3.–6. měs. 32; 6.–9. měs. 30; 9.–12. měs. 15); dočasné přerušení terapie: 124 pacientů (13,8 %); změna terapie: 11,8 % |
| Polymeris AA et al (2016) ¹³⁷ | Švýcarsko | PRŮŘEZ | 218 R: 68 A: 27 | rozhovor | VKA/D/R/A | øPDT ± SD: R: (99,5 ± 1,2) %; A: (99,5 ± 1,7) %; adherence ≥ 80 %: R: 68 pacientů (100 %); A: 27 pacientů (100 %) adherence ≥ 95 %: R: 66 pacientů (97,1 %); A: 26 pacientů (96,3 %) |
| Ramagopalan SV et al (2019) ¹³⁸ | UK | RETRO/ KOH | 5390 A: 2695 | záznamy z databáze perzistence – přerušení terapie > 60 dní) | W/A | přerušení terapie po 3, 6 a 9 měs.: A: 9,1 %; 13,4 %; 19,2 %; přerušení terapie bylo u A méně časté než u W (HR: 0,40; 95% CI: 0,35–0,46) |
| Rodríguez-Bernal CL et al (2018) ¹³⁹ | Španělsko | RETRO/ KOH | 18715 R: 1542; A: 278) | analýza záznamů o výdeji | VKA/D/R/A | non-adherence: R: 15,5 % (95% CI = 13,8–17,4); A: 5,0 % (95% CI = 3,0–8,3) |

| Autoři článku (rok) | Země sběru dat | Design studie | Počet pacientů | Způsob měření | Léčivo | Výsledky pro R a A |
|---|----------------|--------------------------|------------------------------|--|-----------|--|
| Ruigómez A et al (2019) ¹⁴⁰ | UK | RETRO/ KOH | 11 481 R: 5889 A: 3589 | analýza záznamů z databáze perzistence – přerušení terapie > 30 dní | D/R/A | non-perzistence po 1 roce: R: 1745 pacientů (29,6 %); A: 937 pacientů (26,1 %) |
| Shiga T et al (2015) ¹⁴¹ | Japonsko | RETRO/ KOH | 401 R:107 A:102 | analýza záznamů o výdeji (perzistence) | W/D/R/A | přerušení terapie: R: 30 pacientů (28 %); A: 18 pacientů (18 %) |
| Schiavoni M et al (2018) ¹⁴² | Itálie | PROSP/ PRŮŘEZ | 196 R: 103 | adherence – dotazník | D/R | pacienti s R dosáhli vyššího skóre (ø9,1, SD 1,0) než pacienti s D (ø 8,7; SD 0,9) |
| Simons LA et al (2016) ¹⁴³ | Austrálie | RETRO/ KOH | 1471 R: 598 A: 228 | analýza záznamů o výdeji (přerušení terapie po dobu > 3 měs. během 12 měs.) | W/D/R/A | riziko přerušení terapie: R vs. A: HR 2,14 (1,47–3,11); D vs. A: HR 1,99 (1,38–2,87); R vs. D: HR 1,09 (0,89–1,36) |
| Simons LA et al (2017) ¹⁴⁴ | Austrálie | RETRO/ KOH | 8656 R: 3964 A: 3352 | analýza záznamů o výdeji (perzistence – absence přerušení terapie > 90 dní) | D/R/A | u pacientů užívajících A byla po 30 měs. o 28 % větší pravděpodobnost perzistence v porovnání s D – HR, 95% CI 1,28 (1,16–1,42) a o 15 % větší pravděpodobnost perzistence v porovnání s R – HR 1,15, 95% CI 1,15 (1,06–1,24); u pacientů užívajících R byla o 12 % větší pravděpodobnost perzistence v porovnání s D – HR 1,12 (1,02–1,24); vyzvednutí první opakované preskripce a perzistence po 12 a po 30 měs.: R: 91 %; 68 %; 55 %; A: 92 %; 73 %; 61 % |
| Sørensen R et al (2017) ¹⁴⁵ | Dánsko | RETRO/ KOH | 46 675 R: 3983 A: 2061 | analýza záznamů o výdeji (PDC; přerušení terapie po dobu 7 – 89 dní; přerušení terapie, změna terapie ≥ 90 dní | VKA/D/R/A | PDC > 80 % po 6 měs. – nejvyšší u pacientů užívajících R (R jako reference): pro A OR 0,79 (95% CI 0,69–0,92); pro D OR 0,72 (95% CI 0,66–0,80); pro VKA OR 0,76 (95% CI 0,69–0,83); mezery v terapii po dobu 7 – 89 dní byly velmi časté: (R jako reference): pro A HR 1,52 (95% CI 1,36–1,69); pro D HR 1,72 (95% CI 1,60–1,85); pro VKA HR 2,36 (95% CI 2,20–2,52); mezery v terapii ≥ 90 dní: R: 3,4 %; A: 2,6 %; změna terapie: R: 532 (13,3 %); A: 178 (8,6 %) |
| Stephenson JJ et al (2018) ¹⁴⁶ | USA | RETRO/ KOH/ PRŮŘEZ | 675 R:128 A: 10 | analýza záznamů z databáze a dotazník (MMAS-8, PDC) | W/D/R/A | MMAS-8: R: ø7,3 (SD 0,9); A: ø7,3 (SD 0,7); 47,9 % ze všech (695) vykazovalo adhezenci podle PDC ≥ 80 %, 37,2 % podle MMAS-8, 19,4 % podle obou měřítek |
| Toscos T (2020) ¹⁴⁷ | USA | RCT | 155 | využití AdhereTech Wireless Smart Pill Bottle | W/R/A/E | předpokládané hodnoty podle zobecněných lineárních modelů: R kontrolní skupina: 86,3; R intervenční skupina: 95,3; A kontrolní skupina 91,5; A intervenční skupina: 91,3; pacienti užívající R vykazovali vyšší adhezenci k léčbě než pacienti užívající W a A |

| Auťi řlánku (rok) | Zemř sbřru dat | Design studie | Pořet pacientů | Způsob mřření | Lřřivo | Vřsledky pro R a A |
|--|----------------|---------------|------------------------------------|--|---------|---|
| Vedovati MC et al (2017) ¹⁴⁸ | Itřlie | PROSP/ KOH | 1305 R:425 A:407 | rozhovor/ telefonickř rozhovor | D/R/A | trvalř prřruřenř terapie (1 rok): R: 14,4 % (95% CI 11,3–18,0); A: 8,8 % (95% CI 6,5–12,0) |
| Verdecchia P et al (2019) ¹⁴⁹ | Itřlie | RETRO/ KOH | A: 766 (750 pro perzistenci) | analřza zřznamů z databřze (perzistence, prřruřenř terapie ≥ 30 dnř) | A | perzistence: 67,7 % (95% CI 56,4–76,6); perzistence (v řvřhu brřno pouze trvalř prřruřenř terapie): 83,5 % (95% CI 75,5–89,1) |
| Yao X et al (2016) ¹⁵⁰ | USA | RETRO/ KOH | 64661 R: 19,1 % A: 6,0 % | analřza zřznamů o vřdejř (PDC) | W/D/R/A | po 13 mřř. PDC ≥ 80 %: R 50,5 %; A 61,9 % |

Legenda: A – apixaban; aHR– adjusted Hazard ratio; Asp – aspirin; CI – konfidenřnř interval; CMA – continuous multiple-interval measures of medication availability; D – dabigatran; FiS – fibrilace sřnř; HR – Hazard ratio; ICMP – ischemickř cřvnř mozkovř prřřhoda; KOH – kohortovř; Me – mediřn; MEMS – Medication Event Monitoring System; MMAS – Morisky Medication Adherence Scale; MPR – Medication Possession Ratio; OAC – orřlnř antikoagulařnř lřřba; OR – Odds ratio; PDC – Proportion of Days Covered; PDT – Percentage of Dosen Taken; PROSP – prospektivnř; PRŘŘEZ – prřřezovř; RETRO – retrospektivnř; R – rivaroxaban; RCT – randomizovanř klinickř studie; SD – smřřodatnř odchylka; SP – standardnř přře; VKA – antagonistř vitaminu K; W – warfarin; \bar{x} – prřmřrnř hodnota. Kromř primřrnřch studiř řvedenřch v tabulce 7 bylo nalezeno a vyuřito takř přřhledu literatury Dvořřřkovř S et al.¹⁵¹ Přřhlednř shrnuje studie zabřvajřcř se adherencř k lřřbř DOAC u pacientů s FiS publikovanřch do ledna roku 2017. Souřastř řlřnku je tabulka vřsledků pro 25 publikacij, vyhledenřch v databřzřch PubMed a Embase. Podle tohoto přřhledu pacienti uřřvajřcř dabigatran vykazovali niřřř adherenci neř pacienti uřřvajřcř rivaroxaban.

Pro řřely tvorby tabulky byl vyuřit takř systematickř přřhled a meta-analřzu observařnřch studiř Salmasi S et al.¹⁵² V břřznu roku 2019 byly systematicky prohledřny databřze PubMed/Medline, Embase, CINAHL a PsycINFO (od pořřtku), vyhledenř byly studie hodnotřcř adherenci, jejř determinanty a dopady non-adherence u pacientů s FiS. Zahrnuto bylo 30 studiř. Prřmřrnř hodnota adherence pro vřce neř půl milionu pacientů s FiS po 6 a 12 mřřsřcřch od iniciace terapie byla 77 (95 % CI: 74–79) a 74 (68–79) ze 100. Pro jednotlivř lřřiva byly hodnoty po 6 a 12 mřřsřcřch pro rivaroxaban: 78 (73–84) a 77 (69–86); apixaban: 77 (75–79) a 82 (74–89); dabigatran: 74 (69–79) a 75 (68–82). Mezi faktory spojenř se zvrřšenou adherencř patřily: vřřř vřk; vřřř riziko CMP; jednodřvkovř reřim; arteriřlnř hypertenze, diabetes mellitus nebo CMP v anamnřze; soubřrnř uřřvanř kardiovaskulřrnřch lřřiv; pacienti řřijřcř ve venkovskřch oblastech; pacienti nezkuřenř v uřřvanř OAC. U non-adherentnřch pacientů byla vřřř pravdřpodobnost vzniku CMP a smrti. Zjistřnř třto studie ukazujř, ře ař 30 % pacientů s FiS vykazovalo non-adherenci.

Systematickř přřhled a meta-analřza Deitelzweig S et al¹⁵³ srovnřvala adherenci, perzistenci, nřklady a vyuřitř mezi jednotlivřmi OAC u pacientů s FiS. Systematicky byly prohledřny databřze Medline a Embase (od pořřtku do řervence roku 2019), vyhledenř bylo 80 observařnřch kohortovřch studiř srovnřvajřcřch ≥ 2 OAC , nicmřnř kvůli nedostatkům ve studiřch adherence a kvůli heterogenitř ve studiřch adherence, nřkladů a vyuřitř, se hlavnřm zamřřenřm třto meta-analřzy stala perzistence. Non-perzistenci hodnotilo 36 studiř u 395 593 pacientů, 24 studiř pouřřilo třř definice prřruřenř terapie (30, 60 a 90 dnř); 18 jedineřnřch studiř hodnotilo perzistenci po 12 mřřsřcřch.

Pokud byla perzistence definována jako přerušení terapie 30 a 90 dní, měly všechny DOAC v porovnání s VKA nižší pravděpodobnost non-perzistence:

- Mezera 30 dní – OR (95% CI): apixaban: 0,63 (0,58; 0,69); rivaroxaban: 0,69 (0,62; 0,76); dabigatran: 0,89 (0,82; 0,97)
- Mezera 90 dní – OR (95%CI): apixaban: 0,33 (0,22; 0,47); rivaroxaban: 0,47 (0,36; 0,61); dabigatran 0,61 (0,44; 0,85)

Při analýze 60 denního přerušení terapie byla u dabigatranu větší pravděpodobnost non-perzistence než u VKA – OR (95%CI): 1,35 (1,12; 1,61); pro rivaroxaban a apixaban nebyl rozdíl významný. Napříč všemi třemi definicemi přerušení terapie měli pacienti užívající apixaban nejnižší pravděpodobnost non-perzistence (95,7 % u přerušení terapie 30 dní, 76,9 % u přerušení terapie 60 dní, 98,4 % u přerušení terapie 90 dní).

Adherence i perzistence k DOAC u pacientů s FiS byly hodnoceny v systematickém přehledu a meta-analýze observačních studií Ozaki AF et al.⁶ Databáze PubMed, Embase a CINAHL byly prohledány od počátku až do června roku 2018, výsledky zahrnovaly průměrné hodnoty Propotion of Days Covered (PDC) nebo Medication Possession Ratio (MPR), podíl dobré adherence (PDC/MPR \geq 80 %), perzistenci, srovnání perzistence DOAC vs. VKA a klinické výstupy související s non-adherencí/non-perzistencí. Zahrnuto bylo 48 studií s 594 784 pacienty s FiS. Celkový souhrnný průměr PDC/MPR byl 77 % (95% CI 75–80 %), podíl pacientů s dobrou adherencí byl 66 % (95% CI 63–70 %), podíl perzistence byl 69 % (95% CI 65–72 %). Souhrnný podíl pacientů s dobrou adherencí byl pro apixaban 71 % (95% CI 64–78 %), pro dabigatran 60 % (95% CI 52–68 %), a pro rivaroxaban 70 % (95% CI 64–75 %). Souhrnná perzistence byla vyšší u DOAC než u VKA (OR, 1,44 95% CI 1,12–1,86). Non-adherence k DOAC byla spojena s vyšším rizikem vzniku CMP (hazard ratio, HR, 1,39 95% CI 1,06–1,81). Z meta-analýzy vyplynulo, že suboptimální adherence i perzistence byla u pacientů s FiS častá.

V systematickém přehledu a meta-analýze Shebab A et al.¹⁵⁴ byla zkoumána adherence k DOAC u pacientů s FiS a výskyt přidruženého krvácení. Zahrnuty byly observační studie provedené od září roku 2010 do června roku 2016 nalezené v souladu s doporučeními Cochrane. Prohledáním databází PubMed, Scopus a Google Scholar bylo získáno 6 studií zahrnujících 1,6 milionu pacientů s FiS, z nichž dobrou adherenci vykazovalo 75,6 %. Adherence byla vyšší u pacientů léčených dabigatranem (72,7 %) v porovnání s pacienty léčenými apixabanem (59,9 %) nebo rivaroxabanem (59,3 %). Tyto hodnoty nejsou optimální vzhledem k předpokládané míře adherence 80 %. U 7,5 % non-adherentních pacientů se objevilo krvácení. Sub-optimální adherence k DOAC u pacientů s FiS byla zdůrazněna jako významný rizikový faktor, který může ovlivnit klinické výsledky, vzhledem k vyššímu počtu krvácení u non-adherentních pacientů.

Problematikou adherence k rivaroxabanu a k dabigatranu v USA se zabývá meta-analýza Prentice A et al.¹⁵⁵ Za použití klíčových slov a termínů MeSH byly v databázích Medline a Scopus nalezeny výsledky od ledna roku 2010 do srpna roku 2018. Vyloučeny byly studie nehodnotící

adherenci pomocí PDC. Jako primární výsledek sloužil $PDC \geq 80\%$. Do meta-analýzy bylo zahrnuto 5 studií čítajících 80 230 pacientů (rozmezí 2667–22 571), střední doba sledování byla 6 měsíců. Podíl pacientů s $PDC \geq 80\%$ se pohyboval od 59,5 % do 83,5 % pro pacienty užívající rivaroxaban a 57,3 % až 78,3 % pro pacienty užívající dabigatran. Při meta-analýze bylo zjištěno, že užívání rivaroxabanu bylo spojeno s vyšší adharencí v porovnání s dabigatranem (RR 1,08; 95% CI 1,03–1,12; $I^2 = 88\%$). Mezi možná vysvětlení patřila frekvence dávkování či tolerance pacienta.

3. Praktická část

3.1 Metodika

Praktická část diplomové práce vychází z průřezové studie (pilotního online dotazníkového šetření), která je součástí dlouhodobého projektu s názvem „Prevalence a determinanty adherence k léčbě přímými perorálními antikoagulancii v klinické praxi“. Sběr dat probíhal od 14. 3. 2021 do 30. 5. 2021.

Osloveni byli členové Okresního sdružení lékárníků (OSL) Hradec Králové, Brno a Brno-venkov prostřednictvím e-mailové korespondence. Jednalo se o anonymní dotazníkové šetření zaslané s průvodním dopisem vysvětlujícím podstatu šetření, za čtyři a osm týdnů bylo rozesláno připomenutí s žádostí o vyplnění dotazníku.

Průzkum byl proveden pomocí on-line dotazníku, vytvořeném v programu MS Forms v zabezpečeném prostředí Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Dotazník sestával z položek a domén vytvořených na základě podobných průzkumů ve Velké Británii, recentní systematické rešerše a odborného konsenzu.^{156,157}

Dotazník se skládal ze čtyř oddílů. V prvním oddílu byly sledovány základní sociodemografické charakteristiky respondentů (pohlaví, věk, příslušnost k OSL, délka praxe, typ zdravotnického zařízení, poskytování klinicko-farmaceutické péče, nejvyšší dosažené vzdělání, specializovaná způsobilost).

Ve druhém oddílu byli respondenti dotazováni na frekvenci výdeje DOAC pacientům, sebejistotu při poskytování odborných informací týkajících se léčby DOAC a obvyklé činnosti při dispenzaci DOAC, například, zda při dispenzaci informují pacienty o důvodu předepsání DOAC, o způsobu užití DOAC (dávkové schéma, souvislost s jídlem, zacházení s lékovou formou apod.), o NÚ DOAC, případně o vzniku možných lékových interakcí DOAC s ostatními léčivy. Dále měli specifikovat, jaké další možnosti využívají při dispenzaci k edukaci pacientů ohledně základních principů léčby DOAC. Součástí druhého oddílu byla také otázka, jestli se aktivně vzdělávají v oblasti léčby DOAC (odborné semináře, přednášky, literatura apod.) a zda by ocenili možnost se v této oblasti dále edukovat.

Ve třetím oddílu měli respondenti vyjádřit svůj celkový názor na bezpečnost a účinnost léčiv ze skupiny DOAC u pacientů s fibrilací síní ve srovnání s warfarinem. Tento oddíl byl zaměřen také na postoje k jednotlivým benefitům a rizikům léčby DOAC a na to, jaké výhody nebo problémy léčby DOAC jim pacienti zmiňují v lékárně nejčastěji.

Čtvrtý oddíl se zabýval adherencí pacientů k dlouhodobé léčbě a významem jednotlivých nástrojů na podporu adherence pacientů k dlouhodobé léčbě DOAC. Respondenti měli také posoudit míru informovanosti pacientů předepisujícím lékařem ohledně základních principů léčby DOAC a vyjádřit svůj názor, kdo by se podle nich měl na edukaci pacientů ohledně DOAC podílet rozhodující měrou. Poslední otázka se zabývala limity edukace pacientů ohledně DOAC

v lékárně, jako je nedostatek času, nezáměr pacientů, nedostatečná znalost lékárníků ohledně léčby DOAC a další.

Dotazník obsahoval polootevřené a uzavřené otázky s jednou nebo více možnými odpověďmi, některé otázky byly postaveny na Likertově škále. Dotazník byl plně anonymní a z odpovědí nebylo možné zjistit identitu respondentů. Konečná verze dotazníku byla dána k posouzení odborníkům a pilotována stran srozumitelnosti. Dotazník pilotovali tři farmaceuti, kteří byli členy jiného OSL, než jsou Brno, Brno-venkov nebo Hradec Králové, v dotazníku nebyly následně provedeny žádné změny. Projekt byl schválen Etickou komisí Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Vyplnění dotazníku trvalo v průměru 38 minut.

Získaná data byla popsána v programu Microsoft Excel 2016 pomocí deskriptivní statistiky. Dále byly data zpracovány ve statistickém softwaru IBM SPSS Statistics (verze 27.0.1) pomocí vybraných testů parametrických (Pearson Chi-Square test) i neparametrických (Mann-Whitney test a Kruskal-Wallis test). Hladina statistické významnosti byla určena $p < 0,05$. Statisticky nevýznamné výsledky jsou označeny zkratkou NSG (nesignifikantní). Pokud není uvedeno jinak, denominátor se rovná 139.

Statistická analýza byla vypracována ve spolupráci s Mgr. Simonou Dvořáčkovou.

3.2 Výsledky

OSL Hradec Králové v době dotazníkového šetření tvořilo 250 farmaceutů, OSL Brno 744 a OSL Brno-venkov 160. Celkem tedy bylo osloveno 1154 farmaceutů. Na dotazník odpovědělo celkem 162 respondentů, což je 14 % všech oslovených. Nejnižší návratnost dotazníku byla z OSL Brno (13 %), následovaným OSL Hradec Králové (15 %). Z OSL Brno-venkov na dotazník odpovědělo 16 % oslovených. Z celkového počtu bylo dále vyřazeno 23 respondentů, kteří za poslední rok nevydávali léčivé přípravky v lékárně.

3.2.1 Charakteristika respondentů

Ze 139 respondentů se šetření zúčastnilo 13 (9 %) mužů a 126 (91 %) žen. Průměrný věk činil 37,8 let. Podrobný přehled věkového rozložení respondentů se nachází v tabulce 8. Respondenti mužského pohlaví byli mladší než ženy, průměrně měli 33,8 let (SD 8,6 let), zatímco ženy měly průměrně 38,1 let (SD 10,0 let); (NSG).

Tabulka 8: Věkové rozložení respondentů (N = 139)

| | Roky |
|---------|------|
| Průměr | 37,8 |
| SD | 10,0 |
| Medián | 37 |
| Minimum | 24 |
| Maximum | 64 |

Legenda: N – denominátor (100 %); SD – směrodatná odchylka.

Pod OSL Brno spadal nejvyšší počet respondentů – 92 (66 %), z OSL Brno-venkov na dotazník zodpovědělo 21 (15 %) respondentů, z OSL Hradec Králové 26 (19 %). Z celkového počtu třinácti mužů bylo devět (69 %) z OSL Brno, tři (23 %) z OSL Brno-venkov a z OSL Hradec Králové jeden (8 %). Starší respondenti byli členy OSL Brno-venkov, kde průměrný věk činil 40,1 let (SD 10,9 let), mladší respondenti byli z OSL Hradec Králové, kde průměrný věk byl 36,0 let (SD 8,1 let).

Nejdelší zkušenosti s prací v oboru lékárenství činily 57 let, devět respondentů pracovalo v oboru lékárenství prvním rokem (tabulka 9).

Tabulka 9: Délka praxe v oboru lékárenství (N = 139)

| | Roky |
|---------|------|
| Průměr | 12,9 |
| SD | 10,4 |
| Medián | 10 |
| Minimum | 1 |
| Maximum | 57 |

Legenda: N – denominátor (100 %); SD – směrodatná odchylka.

Muži měli průměrně kratší zkušenost s prací v oboru lékárenství než ženy – 9,5 let (SD 8,3 let) vs. 13,3 let (SD 10,5 let); (NSG).

Nejvíce respondentů pracovalo ve „streetové“ veřejné lékárně, čtvrtina pracovala v lékárně na poliklinice či v jiném zdravotním středisku. Z důvodu mateřské/rodičovské dovolené či dlouhodobé nemocenské momentálně nepracovalo pět respondentů (tabulka 10).

Tabulka 10: Typ zdravotnického zařízení (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|---|-------------------|-------------------|
| Veřejná lékárna – streetová | 59 | 42 % |
| Veřejná lékárna – na poliklinice či v jiném zdravotním středisku | 33 | 24 % |
| Veřejná lékárna – v obchodním centru | 26 | 19 % |
| Nemocniční lékárna | 16 | 11 % |
| Momentálně nepracující z důvodu mateřské/rodičovské dovolené či dlouhodobé nemocenské | 5 | 4 % |

Legenda: N – denominátor (100 %).

Klinicko-farmaceutickou péči jako klinický farmaceut poskytovalo 24 (17 %) respondentů, dva (8 %) z nich byli muži. Nejvíce klinických farmaceutů bylo členy OSL Brno – dvanáct (50 %), členy OSL Brno-venkov jich bylo sedm (29 %), členy OSL Hradec Králové pět (21 %).

Nejvyšší dosažené vzdělání v oboru farmacie je zobrazeno v tabulce 11. Pouze magisterské studium mělo dokončeno 64 % respondentů, doktorského titulu (Ph.D.) dosáhla 4 % respondentů. Všichni respondenti s doktorským titulem byli ženského pohlaví.

Tabulka 11: Nejvyšší dosažené vzdělání respondentů (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| Magisterské studium (Mgr.) | 89 | 64 % |
| Rigorózní řízení (PharmDr.) | 45 | 32 % |
| Doktorské studium (Ph.D.) | 5 | 4 % |

Legenda: N – denominátor (100 %).

Specializovanou způsobilost získalo 47 % respondentů, dalších 25 % respondentů bylo v přípravě (tabulka 12).

Tabulka 12: Specializovaná způsobilost respondentů (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Ano | 65 | 47 % |
| Ne | 36 | 26 % |
| Ne, v přípravě | 35 | 25 % |
| Ne, pouze doplňující odborná praxe | 3 | 2 % |

Legenda: N – denominátor (100 %).

3.2.2 Zkušenosti s DOAC v lékárně

Frekvence výdeje DOAC

Velmi často (několikrát za den) vydávalo DOAC v lékárně 30 % respondentů (tabulka 13). Naopak prakticky nikdy DOAC nevydával pouze jeden respondent, jednalo se o 48letou ženu se 17letou zkušeností s prací v lékárně, která momentálně nepracovala.

Tabulka 13: Frekvence výdeje DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| Velmi často, několikrát za den | 42 | 30 % |
| Často, jednou denně či obden | 33 | 24 % |
| Občas, párkrát do týdne | 41 | 29 % |
| Zřídka, párkrát do měsíce | 22 | 16 % |
| Prakticky nikdy | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulum; N – denominátor (100 %).

Nejčastěji (velmi často a často) vydávali DOAC respondenti pracující v lékárně na poliklinice či v jiném zdravotním středisku, odpovědi velmi často a často zvolilo 64 % z nich. Velmi často/často DOAC rovněž vydávali respondenti v nemocničních lékárnách (63 %), v obchodních centrech (50 %) a ve „streetových“ lékárnách (49 %). Mezi frekvencí výdeje DOAC a typem zdravotnického zařízení byl nalezen statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$).

Velmi často/často vydávalo DOAC 71 % respondentů spadajících do OSL Brno-venkov, z respondentů z OSL Brno DOAC vydávalo velmi často/často 48 % respondentů, v OSL Hradec Králové to bylo 62 % respondentů ($p = 0,041$).

Sebejistota při poskytování odborných informací ohledně DOAC

Další otázka měla zjistit, jak jistě se respondenti cítili při poskytování odborných informací týkajících se léčby DOAC. Většina respondentů se cítila sebejistá při poskytování odborných informací (tabulka 14). Naprosto nejistě se cítil pouze jeden respondent, jednalo se o 33letou ženu s 9letou zkušeností s prací v oboru lékárenství, měla magisterské vzdělání se specializovanou způsobilostí. Pracovala ve veřejné lékárně na poliklinice či v jiném zdravotním středisku, klinicko-farmaceutickou péči jako klinický farmaceut neposkytovala.

Tabulka 14: Sebejistota při poskytování odborných informací ohledně DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto jistě | 13 | 9 % |
| Spíše jistě | 89 | 64 % |
| Spíše nejistě | 29 | 21 % |
| Naprosto nejistě | 1 | 1 % |
| Nedokáže posoudit | 7 | 5 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulum; N – denominátor (100 %).

Naprosto jistě/spíše jistě se při výdeji cítilo devět (69 %) mužů a 93 (74 %) žen (NSG).

Nejvíce jistých (naprosto/spíše jistě) respondentů bylo z OSL Brno-venkov (86 %), z OSL Brno se naprosto/spíše jistě cítilo 72 %, z OSL Hradec Králové 69 % (NSG).

Průměrná délka praxe v oboru lékárenství u respondentů, kteří se cítili naprosto/spíše jistě, byla 12,5 let (SD 10,2 let). Pokud se jednalo pouze o respondenty, kteří se cítili naprosto jistě, byla průměrná délka praxe 14,4 let (SD 8,4 let). Respondenti, kteří se cítili více nejistě, byli v praxi v průměru 13,5 let (SD 10,2 let); (NSG).

Nejvíce sebejistých respondentů v oblasti poskytování odborných informací ohledně DOAC pracovalo v nemocniční lékárně, naprosto/spíše jistě se jich cítilo 88 %. Více jistě se cítili také respondenti pracující na poliklinice či v jiném zdravotním středisku (76 %). Naopak méně jistí si byli respondenti, kteří momentálně nepracovali z důvodu mateřské/rodičovské dovolené či dlouhodobé nemocenské, jistě se cítilo pouze 20 %. Mezi sebejistotou respondentů a prací v různých typech lékáren byla nalezena statisticky významná souvislost ($p = 0,044$).

Větší jistotu při poskytování odborných informací týkajících se DOAC měli kliničtí farmaceuti, naprosto/spíše jistě se cítilo 88 % z nich, zatímco u respondentů neposkytujících klinicko-farmaceutickou péči jako klinický farmaceut se cítilo naprosto/spíše jistě 63,5 % ($p = 0,023$).

Převážně naprosto/spíše jistě se cítili respondenti s ukončeným rigorózním řízením (80 %), s magisterským vzděláním to bylo 71 %. Z respondentů s doktorským vzděláním se při poskytování odborných informací cítilo jistě 60 % (NSG).

Naprosto/spíše jistě se cítilo 75 % respondentů se získanou specializovanou způsobilostí, podobně jako 74 % respondentů, kteří se na atestaci teprve připravovali. Z respondentů, kteří specializovanou způsobilost neměli (nebo měli pouze doplňující odbornou praxi), se cítilo jistě 69 % (NSG).

Ze 102 respondentů, kteří odpověděli, že se při poskytování odborných informací ohledně DOAC cítili naprosto/spíše jistě, jich 37 % vydávalo DOAC velmi často, často 25 %, občas 27 % a zřídka 11 %. Naopak u 30 respondentů, kteří se cítili nejistě, velmi často vydávalo DOAC 10 % z nich, často 24 %, občas 33 % a zřídka 33 %. Respondenti se cítili více jistě, pokud DOAC vydávali častěji ($p < 0,001$).

Činnosti během dispensace DOAC

V další otázce měli respondenti označit jednu nebo více odpovědí s cílem zjistit, jakým činnostem se během dispensace DOAC běžně věnují, zejména u chronických pacientů s nastavenou léčbou. Nejčastěji se respondenti zabývali dávkovým schématem DOAC, většina z nich se věnovala také písemnému záznamu dávkového schématu na obal léčivého přípravku. Více než polovina respondentů uvedla, že se zabývala způsobem podání a zacházení s lékovou formou a/nebo ověření, že pacient podaným informacím porozuměl. Možnostem a podmínkám

likvidace nespotřebovaných nebo nepoužitelných léčivých přípravků s DOAC se běžně věnovalo pouze pět respondentů (tabulka 15).

Tabulka 15: Činnosti, kterým se respondenti věnovali během dispenzace DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost* | Relativní četnost** |
|--|--------------------|---------------------|
| Dávkové schéma DOAC | 107 | 77 % |
| Písemný záznam dávkového schématu na obal léčivého přípravku | 91 | 65 % |
| Způsob podání a zacházení s lékovou formou | 77 | 55 % |
| Ověření, že pacient podaným informacím porozuměl | 74 | 53 % |
| Možné lékové nebo jiné interakce DOAC | 66 | 47 % |
| Vysvětlení důvodu a nutnosti terapie DOAC pacientovi (indikace léčiva) | 55 | 40 % |
| Doporučení režimových a dietních opatření | 54 | 40 % |
| Možné nežádoucí účinky DOAC | 43 | 31 % |
| Výše úhrad DOAC ze zdravotního pojištění a doplatky pacienta | 40 | 29 % |
| Zjednodušené vysvětlení mechanismu účinku DOAC | 8 | 6 % |
| Možnosti a podmínky likvidace nespotřebovaných nebo nepoužitelných léčivých přípravků s DOAC | 5 | 4 % |
| Jiné | 2 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

*Součet absolutní četnosti se nerovná 139, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

**Součet relativní četnosti je vyšší než 100 %, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

Respondenti průměrně volili čtyři až pět odpovědí. Nejvyšší počet zvolených možností byl devět (devět možností zvolili čtyři respondenti), nejnižší počet byl jedna. Jednu možnost odpovědi si zvolilo devět respondentů, přičemž pět z nich se během dispenzace věnovalo dávkovému schématu DOAC, další z nich vysvětlení důvodu a nutnosti terapie DOAC pacientovi (indikace léčiva) a písemnému záznamu dávkového schématu na obal léčivého přípravku. Jinou odpověď zvolili dva respondenti: „Riešenie výpadku, ktoré je u NOACs časté a problematické z dôvodov žiadnej GS, rozdielnym indikaciam a nedostupných lekárov na telefóne (pacient prepustený z nemocnice bez dávky na ďalší deň).“; „Preskribujúci lekář pacienty pečlivě edukuje, obvykle nezasahují.“

Zaměření rozhovorů během dispenzace DOAC

Následující otázky se týkaly zaměření rozhovorů s pacienty během dispenzace DOAC. Důvody, proč měli DOAC předepsány, s pacienty diskutovalo 65 % respondentů (tabulka 16). Z důvodu neznalosti indikací DOAC pacienty o důvodu užívání DOAC neinformovalo sedm respondentů,

čtyři z nich přitom v předchozí části dotazníku odpověděli, že se při poskytování odborných informací pacientům týkajících se léčby DOAC cítili spíše jistě, dva z nich se cítili spíše nejistě a jeden z nich nedokázal míru sebejistoty posoudit ($p = 0,003$).

Tabulka 16: Informování pacientů o důvodu užívání DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Ano, vždy | 12 | 9 % |
| Ano, někdy | 78 | 56 % |
| Ne, s pacienty o tom nediskutuji | 42 | 30 % |
| Ne, neznám indikace DOAC | 7 | 5 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Způsob užití DOAC (dávkové schéma, souvislost s jídlem, zacházení s lékovou formou apod.) bylo nejčastějším tématem rozhovoru s pacienty během dispenzace. O způsobu užití během dispenzace neinformovalo pacienty pouze 8 % respondentů, třetina z nich z důvodu neznalosti informací týkajících se způsobu užití DOAC (tabulka 17). Signifikantně častěji informovali pacienty o způsobu užití DOAC respondenti, kteří se při poskytování odborných informací ohledně DOAC cítili více jistě ($p < 0,001$).

Tabulka 17: Informování pacientů o způsobu užití DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|---|-------------------|-------------------|
| Ano, vždy | 72 | 52 % |
| Ano, někdy | 56 | 40 % |
| Ne, s pacienty o tom nediskutuji | 7 | 5 % |
| Ne, neznám informace týkající se způsobu užití DOAC | 4 | 3 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Rozhovor o možných NÚ léčby DOAC s pacienty při dispenzaci vedlo vždy nebo někdy 85 % respondentů, 17 % respondentů se NÚ zabývalo při každé dispenzaci. Žádný z respondentů nevedl, že NÚ léčby DOAC nezná (tabulka 18).

Byla nalezena statisticky významná souvislost mezi sebejistotou respondentů a informování pacientů o NÚ léčby DOAC, sebejistější respondenti informovali pacienty častěji ($p = 0,001$).

Tabulka 18: Informování pacientů o nežádoucích účincích DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|--|-------------------|-------------------|
| Ano, vždy | 24 | 17 % |
| Ano, někdy | 94 | 68 % |
| Ne, s pacienty o tom nediskutuji | 21 | 15 % |
| Ne, neznám nežádoucí účinky DOAC terapie | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

O možném vzniku lékových interakcí mezi DOAC a ostatními léčivými pacienty neinformovalo 15 % respondentů (tabulka 19). Mezi informovanými pacienty ohledně lékových interakcí DOAC a sebejistotou respondentů byla nalezena statisticky významná souvislost ($p = 0,001$).

Tabulka 19: Informování pacientů o lékových interakcích DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|--|-------------------|-------------------|
| Ano, vždy | 36 | 26 % |
| Ano, někdy | 82 | 59 % |
| Ne, s pacienty o tom nediskutuji | 20 | 14 % |
| Ne, nevím o riziku vzniku interakcí mezi DOAC a ostatními léčivými | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

3.2.3 Edukace ohledně léčby DOAC

Možnosti edukace pacientů ohledně léčby DOAC

Mezi další možnosti, které respondenti využívali při edukaci pacientů ohledně základních principů léčby DOAC, patřily zejména individuální konzultace v lékárně, dále také tištěné materiály farmaceutických firem a odkazy na webové stránky s tematikou vztahující se k léčbě. Více než polovina respondentů však odpověděla, že žádné další edukační možnosti nevyužívá a pacienty nijak detailně nad rámec základní dispensace needukuje. Jeden respondent uvedl jinou odpověď: „vlastní znalosti“. Přesné četnosti odpovědí jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 20: Další možnosti edukace pacientů ohledně léčby DOAC (N = 137)

| | Absolutní četnost* | Relativní četnost** |
|--|--------------------|---------------------|
| Žádné, pacienty nijak detailně nad rámec základní dispensace needukuje | 76 | 56 % |
| Individuální konzultace v lékárně | 36 | 26 % |
| Tištěné materiály farmaceutických firem | 17 | 12 % |
| Odkazy na webové stránky s tematikou vztahující se k léčbě | 16 | 12 % |
| Interní materiály vytvořené ve zdravotnickém zařízení | 10 | 7 % |
| Jiné | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Denominátor se nerovná 139 – odpovědi dvou respondentů nedopovídaly zaměření otázky a byly proto vyřazeny.

*Součet absolutní četnosti se nerovná 137, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

**Součet relativní četnosti je vyšší než 100 %, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

Míra informovanosti pacientů ohledně léčby DOAC od předepisujícího lékaře

Na otázku, jestli jsou pacienti dostatečně informováni předepisujícím lékařem ohledně léčby DOAC, odpovědělo „ano“ šest (4 %) respondentů, „spíše ano“ 79 (57 %) respondentů. Míru informovanosti nedokázalo posoudit 22 (16 %) respondentů. Názor, že pacienti dochází do lékárny z ambulancí lékařů nedostatečně informováni ohledně základních principů léčby DOAC, zastávalo 32 (23 %) respondentů.

Ačkoliv 32 respondentů mělo pocit, že pacienti nebyli dostatečně edukováni, v předchozí otázce uvedlo 18 z nich, že pacienty nijak detailně nad rámec základní dispenzace neinformují.

Že jsou pacienti informováni nedostatečně, se domnívala téměř polovina (42 %) klinických farmaceutů (NSG).

Osoby podílející se na edukaci pacientů ohledně DOAC

Dle názoru většiny respondentů by se měl na edukaci pacientů ohledně základních principů DOAC podílet rozhodující měrou předepisující lékař. Většina respondentů rovněž cítila stejnou zodpovědnost za edukaci pacientů. Dvanáct respondentů přisuzuje zodpovědnost také všeobecné sestře v ambulanci předepisujícího lékaře. Naopak jeden z respondentů zastával názor, že sestra by v žádném případě za edukaci pacientů ohledně DOAC odpovědnost nést neměla. Více informací je zobrazeno v tabulce 21.

Tabulka 21: Osoby podílející se na edukaci pacientů ohledně DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost* | Relativní četnost** |
|---|--------------------|---------------------|
| Lékař předepisující DOAC | 126 | 91 % |
| Lékárník vydávající DOAC | 113 | 81 % |
| Všeobecná sestra v ambulanci předepisujícího lékaře | 12 | 9 % |
| Jiné | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

*Součet absolutní četnosti se nerovná 139, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

**Součet relativní četnosti je vyšší než 100 %, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

Limity v možnostech edukace pacientů ohledně léčby DOAC

Největšími limity v možnostech více edukovat pacienty v lékárně ohledně léčby DOAC byly podle většiny respondentů nezáměr pacientů a nedostatek času. Limitující byl také nedostatek prostoru v lékárně pro detailnější edukaci (tabulka 22). Jeden z respondentů navíc považoval za limit chybějící informace o pacientovi, jako je diagnóza a anamnéza, další respondent označil za limit covid-19. Odpověď, že žádné limity nevnímají, zvolilo šest respondentů, všichni z nich se při poskytování odborných informací ohledně DOAC cítili naprosto/spíše jistě, čtyři z nich měli pocit, že pacienti přicházeli do lékárny z ambulancí lékařů dostatečně edukováni.

Tabulka 22: Limity v možnostech edukace pacientů ohledně léčby DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost* | Relativní četnost** |
|--|--------------------|---------------------|
| Nezájem pacientů | 92 | 66 % |
| Nedostatek času | 90 | 65 % |
| Nedostatek prostoru v lékárně pro detailnější edukaci (např. absence prostoru pro individuální konzultace v lékárně) | 78 | 56 % |
| Nedostatečná znalost lékárníků ohledně léčby DOAC | 50 | 36 % |
| Nedostatek edukačních materiálů | 48 | 35 % |
| Chybějící podpora ze strany vedení lékárny nebo provozovatele | 17 | 12 % |
| Nevnímám žádné limity | 6 | 4 % |
| Jiné | 2 | 1 % |
| Nevím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

*Součet absolutní četnosti se nerovná 139, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

**Součet relativní četnosti je vyšší než 100 %, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

Nezájem pacientů pociťovalo 77 % (z 26) respondentů z obchodního centra, 70 % (ze 33) respondentů pracujících na poliklinice nebo v jiném zdravotním středisku, 68 % (z 59) respondentů ze „streetové“ lékárny a 44 % (ze 16) respondentů z lékárny nemocniční.

Nedostatek času na edukaci pacientů limitoval 90 respondentů. Tento limit vnímalo 73 % respondentů pracujících v obchodním centru. Respondenti ze „streetové“ a z nemocniční lékárny vnímali tento limit shodně, v obou případech takto odpovědělo 63 % respondentů. Respondenti pracující v lékárně na poliklinice či v jiném zdravotním centru takto odpověděli v 61 %.

V detailnější edukaci pacientů bránil 78 respondentům nedostatek prostoru. Limitoval 65 % respondentů pracujících v lékárně v obchodním centru a 59 % respondentů pracujících ve „streetové“ lékárně, 56 % respondentů z nemocniční lékárny a 46 % respondentů z polikliniky nebo v jiného zdravotního střediska.

Nedostatečná znalost farmaceutů ohledně léčby DOAC byla limitem v edukaci pacientů podle 50 respondentů. Z nich 48 by naprosto/spíše ocenilo možnost dále se edukovat v oblasti DOAC a 47 odpovědělo, že se v oblasti DOAC aktivně (pravidelně nebo příležitostně) vzdělává. Sebevzdělávání farmaceutů je podrobně diskutováno dále. Z těchto 50 respondentů se 26 při výdeji cítilo naprosto/spíše jistě.

Nedostatek edukačních materiálů o léčbě DOAC mělo 44 % (ze 16) respondentů zaměstnaných v nemocniční lékárně, 36 % (ze 33) respondentů z polikliniky nebo jiného zdravotního střediska, 35 % (ze 33) respondentů z obchodního centra a 31 % (z 59) ze „streetové“ lékárny.

Chybějící podpora ze strany vedení lékárny nebo provozovatele byla problémem pro 17 respondentů. Nejčastěji pro respondenty pracující v obchodním centru a v nemocniční

lékárně, shodně po 19 %. Z respondentů pracujících na poliklinice nebo v jiném zdravotním středisku tuto odpověď zvolilo 12 %, z respondentů pracujících ve veřejné – „streetové“ lékárně si tuto odpověď zvolilo 7 %.

Sebevzdělávání farmaceutů v oblasti léčby DOAC

V další otázce měli respondenti odpovědět, zda se v oblasti DOAC sami aktivně vzdělávají (například zda navštěvují odborné semináře a přednášky anebo vyhledávají literaturu týkající se DOAC). Většina respondentů se vzdělávala příležitostně. Nejnovější poznatky vyhledávalo pravidelně 24 respondentů, z nichž 21 se při poskytování odborných informací ohledně DOAC cítilo naprosto/spíše jistě (tabulka 23).

Aktivně se pravidelně vzdělávalo deset (42 %) klinických farmaceutů ($p = 0,002$).

V oblasti DOAC se aktivně nevzdělávalo sedm (5 %) respondentů, pět z nich z důvodu nedostatku času, dva o tuto problematiku neměli zájem (v další otázce však tyto dva shodně odpověděli, že by možnost dále se edukovat v oblasti DOAC ocenili). Z respondentů, kteří se aktivně nevzdělávali, se dva cítili při poskytování odborných informací ohledně DOAC spíše nejistě. Mezi sebejistotou a sebevzděláním respondentů nebyla statisticky významná souvislost (NSG).

Jinou odpověď zvolila jedna respondentka, které se k dalšímu vzdělání v oblasti DOAC možnost dlouho nenaskytl, ovšem tento dotazník byl pro ni impulsem k vyhledání nejnovějších poznatků.

Tabulka 23 Aktivní sebevzdělávání respondentů v oblasti DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|--|-------------------|-------------------|
| Ano, snažím se pravidelně aktivně vyhledávat nejnovější poznatky | 24 | 17 % |
| Ano, příležitostně, když se naskytne možnost | 107 | 77 % |
| Ne, nevzdělávám, nemám na to čas | 5 | 4 % |
| Ne, nevzdělávám, tato problematika mě nezajímá | 2 | 1 % |
| Jiné | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulum; N – denominátor (100 %).

Možnost dále se edukovat v oblasti DOAC by jednoznačně ocenilo 87 (63 %) respondentů. „Spíše ano“ na tuto otázku odpovědělo 49 (35 %) respondentů, možnost „spíše ne“ zvolili 3 respondenti (2 %). Jedná se o dvě ženy (61 a 28 let) a jednoho muže (28 let), tento muž se cítil při poskytování odborných informací ohledně DOAC spíše jistě, stejně jako starší žena, mladší žena se cítila spíše nejistě, ale v oblasti DOAC se dále edukovat spíše nechtěla. Nikdo z respondentů neodpověděl, že o možnost další edukace v oblasti DOAC zájem nemá žádný.

3.2.4 Bezpečnost a účinnost léčby DOAC u pacientů s FiS

Bezpečnost DOAC u pacientů s FiS

V další otázce měli respondenti vyjádřit svůj názor na bezpečnost léčiv ze skupiny DOAC u pacientů s FiS ve srovnání s warfarinem. Většina z nich považovala DOAC obecně za bezpečnější léčiva. Za stejně bezpečná je považovalo 10 % respondentů. Za méně bezpečná je neoznačil ani jeden respondent (tabulka 24).

Statisticky významný rozdíl v postojích týkajících se bezpečnosti DOAC u pacientů s FiS nebyl nalezen v souvislosti s frekvencí výdeje, povoláním klinického farmaceuta, získaným vzděláním, ani v souvislosti s dokončeným specializovaným vzděláním, byl však zjištěn u míry sebejistoty ($p = 0,02$).

Tabulka 24: Názor respondentů na bezpečnost DOAC u pacientů s FiS (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|--|-------------------|-------------------|
| DOAC obecně považují za bezpečnější léčiva | 109 | 78 % |
| Nemám na to jednoznačný názor | 16 | 12 % |
| DOAC obecně považují za stejně bezpečná léčiva | 14 | 10 % |
| DOAC obecně považují za méně bezpečná léčiva | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; FiS – fibrilace síní; N – denominátor (100 %).

Účinnost DOAC u pacientů s FiS

Nejvíce respondentů považovalo DOAC v terapii FiS za obecně stejně účinná jako terapii warfarinem. Za účinnější je považovalo 36 % respondentů. Za méně účinná léčiva je označil pouze jeden respondent. Jednalo se o 44letou ženu, která DOAC vydávala zřídka, párkrát do měsíce. Její nejvyšší dosažené vzdělání bylo rigorózní řízení se získanou specializační způsobilostí, péči jako klinický farmaceut neposkytovala. Více informací o názorech na účinnost je v tabulce 25.

Tabulka 25: Názor na účinnost DOAC u pacientů s FiS (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|--|-------------------|-------------------|
| DOAC obecně považují za stejně účinná léčiva | 58 | 42 % |
| DOAC považují za obecně účinnější léčiva | 50 | 36 % |
| Nemám na to jednoznačný názor | 30 | 21 % |
| DOAC obecně považují za méně účinná léčiva | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; FiS – fibrilace síní; N – denominátor (100 %).

Statisticky významný rozdíl v odpovědích týkajících se účinnosti DOAC u pacientů s FiS nebyl nalezen v souvislosti s frekvencí výdeje, povoláním klinického farmaceuta, získaným vzděláním,

ani v souvislosti s dokončeným specializovaným vzděláním, koreloval však s mírou sebejistoty v poskytování odborných informací ohledně DOAC ($p = 0,012$).

3.2.5 Přínosy a limity léčby DOAC

Přínosy

V následující otázce měli respondenti vybrat míru souhlasu/nesouhlasu s uvedenými tvrzeními, která se týkala benefitů léčby DOAC. První tvrzení vyzdvihuje absenci nutnosti pravidelné monitorace antikoagulačního účinku při zahájení léčby DOAC. Na přínosu tohoto benefitu se shodlo 90 % respondentů, 53 % souhlasilo naprosto (tabulka 26).

Tabulka 26: Absence nutnosti pravidelné monitorace antikoagulačního účinku při zahájení léčby DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 74 | 53 % |
| Spíše souhlasím | 51 | 37 % |
| Nevím | 5 | 4 % |
| Spíše nesouhlasím | 9 | 6 % |
| Naprosto nesouhlasím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Benefitem pro zdravotnický personál bylo zmenšení časové zátěže zdravotnického zařízení při nastavení léčby DOAC oproti úvodnímu častému monitorování warfarinu. Téměř všichni respondenti (95 %) s tvrzením naprosto/spíše souhlasili (tabulka 27).

Tabulka 27: Menší časová zátěž zdravotnického zařízení při nastavení léčby DOAC oproti úvodnímu častému monitorování warfarinu (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 67 | 48 % |
| Spíše souhlasím | 65 | 47 % |
| Nevím | 7 | 5 % |
| Spíše nesouhlasím | 0 | 0 % |
| Naprosto nesouhlasím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Tvrzení číslo tři se týkalo menšího rizika ovlivnění účinku změnou stravovacích návyků u DOAC oproti warfarinu, s tímto tvrzením souhlasilo 98 % respondentů (tabulka 28).

Tabulka 28: Menší riziko ovlivnění účinku změnou stravovacích návyků u DOAC oproti warfarinu (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 95 | 68 % |
| Spíše souhlasím | 42 | 30 % |
| Nevím | 2 | 2 % |
| Spíše nesouhlasím | 0 | 0 % |
| Naprosto nesouhlasím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Stabilní dávkové schéma u DOAC rovněž považovali za benefit téměř všichni respondenti (tabulka 29).

Tabulka 29: Stabilní dávkové schéma u DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 95 | 68 % |
| Spíše souhlasím | 40 | 29 % |
| Nevím | 3 | 2 % |
| Spíše nesouhlasím | 1 | 1 % |
| Naprosto nesouhlasím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Páté tvrzení se týkalo rychlosti nástupu účinku a krátkého eliminačního poločasu DOAC. S tvrzením naprosto/spíše souhlasilo 77 % respondentů (tabulka 30).

Tabulka 30: Rychlý nástup účinku a krátký eliminační poločas DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 48 | 35 % |
| Spíše souhlasím | 59 | 42 % |
| Nevím | 27 | 19 % |
| Spíše nesouhlasím | 5 | 4 % |
| Naprosto nesouhlasím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Nižší interakční potenciál DOAC s ostatními léčivými a potravinami oproti warfarinu vidělo jako benefit 95 % dotázaných (tabulka 31). S přínosem tohoto tvrzení spíše nesouhlasili tři respondenti, jednalo se o tři ženy pracující v lékárně po tři nebo čtyři roky. Všechny z nich během dispenzace s pacienty možný vznik lékových interakcí občas diskutovaly.

Tabulka 31: Nižší interakční potenciál DOAC s ostatními léčivými a potravinami oproti warfarinu (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 81 | 58 % |
| Spíše souhlasím | 51 | 37 % |
| Nevím | 4 | 3 % |
| Spíše nesouhlasím | 3 | 2 % |
| Naprosto nesouhlasím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Poslední tvrzení o přínosech se týkalo nižšího rizika fatálních krvácení DOAC u pacientů s FiS oproti warfarinu a bylo jediné, u kterého respondenti zvolili odpověď „Naprosto nesouhlasím“. Tuto odpověď zvolili muž a žena s rozdílnou délkou praxe, oba z nich se cítili naprosto jistě při poskytování odborných informací ohledně léčby DOAC. Muž poskytoval klinicko-farmaceutickou péči jako klinický farmaceut. U tohoto tvrzení byli respondenti také nejvíce nerozhodní, odpověď „nevím“ zvolilo 22 % (tabulka 32).

Tabulka 32: Nižší riziko fatálních krvácení DOAC u pacientů s fibrilací síní oproti warfarinu (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprostou souhlasím | 41 | 29 % |
| Spíše souhlasím | 62 | 45 % |
| Nevím | 31 | 22 % |
| Spíše nesouhlasím | 3 | 2 % |
| Naprostou nesouhlasím | 2 | 2 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; N – denominátor (100 %).

Benefitů léčby DOAC se týkala i následující otázka, která měla zjistit, jaké výhody léčby DOAC respondentům nejčastěji zmiňovali pacienti. Pacienty nejčastěji zmiňovaným benefitem léčby DOAC bylo menší omezení ve stravě oproti warfarinu, tuto odpověď zvolilo 87 (63 %) respondentů (tabulka 33). Tento benefit byl shodně také respondenty zvolen v přechodí otázce za nejvíce významný přínos léčby DOAC.

Tabulka 33: Benefity léčby DOAC (N = 138)

| | Absolutní četnost* | Relativní četnost** |
|--|--------------------|---------------------|
| Menší omezení ve stravě oproti warfarinu | 87 | 63 % |
| Méně časté návštěvy lékaře a monitoring léčby oproti warfarinu | 78 | 56 % |
| Stabilní dávkové schéma | 60 | 43 % |
| Pocit bezpečné terapie | 53 | 38 % |
| Pacienti žádné výhody léčby DOAC neudávají | 31 | 22 % |
| Jiné | 0 | 0 % |
| Nedokážu posoudit, DOAC nevydávám | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; N – denominátor (100 %).

Denominátor se nerovná 139 – odpověď jednoho respondenta neodpovídala zaměření otázky a byla proto vyřazena.

*Součet absolutní četnosti se nerovná 138, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

**Součet relativní četnosti je vyšší než 100 %, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

Limity

V další otázce respondenti vybrali míru souhlasu/nesouhlasu s navrženými tvrzeními, která se týkala negativ léčby DOAC. U tvrzení o limitech byli respondenti celkově více nerozhodní oproti tvrzením o benefitech a častěji volili možnost „nevím“.

Absenci univerzálního antidota u DOAC považovalo/spíše považovalo za limit léčby 71 % respondentů (tabulka 34).

Tabulka 34: Absence univerzálního antidota u DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprostou souhlasím | 39 | 28 % |
| Spíše souhlasím | 59 | 43 % |
| Nevím | 27 | 19 % |
| Spíše nesouhlasím | 14 | 10 % |
| Naprostou nesouhlasím | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; N – denominátor (100 %).

Vysokou cenu DOAC, která se může promítnout do nižší ochoty preskripce těchto léčivých přípravků, považovalo za negativum léčby 86 % respondentů, což z tohoto tvrzení činí nejvíce limitující faktor léčby DOAC podle respondentů (tabulka 35).

Tabulka 35: Vysoká cena DOAC, která se může promítnout do nižší ochoty preskripce těchto léčivých přípravků (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 59 | 43 % |
| Spíše souhlasím | 60 | 43 % |
| Nevím | 9 | 6 % |
| Spíše nesouhlasím | 10 | 7 % |
| Naprosto nesouhlasím | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Existence preskripčního omezení DOAC a s tím spojená nutnost návštěv pacientů u specialisty limitovala terapii DOAC podle 80 % respondentů, naopak 17 % s tímto tvrzením nesouhlasilo (tabulka 36).

Tabulka 36: Existence preskripčního omezení DOAC a s tím spojená nutnost návštěv pacientů u specialisty (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 49 | 35 % |
| Spíše souhlasím | 61 | 45 % |
| Nevím | 8 | 5 % |
| Spíše nesouhlasím | 18 | 13 % |
| Naprosto nesouhlasím | 3 | 2 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Méně indikací DOAC v porovnání s warfarinem bylo negativem léčby DOAC podle 65 % respondentů, 25 % respondentů nemělo na toto tvrzení konkrétní názor (tabulka 37).

Tabulka 37: Méně indikací DOAC v porovnání s warfarinem (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto souhlasím | 28 | 20 % |
| Spíše souhlasím | 63 | 45 % |
| Nevím | 34 | 25 % |
| Spíše nesouhlasím | 13 | 9 % |
| Naprosto nesouhlasím | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Tvrzení číslo pět se týkalo absence dlouhodobých klinických dat o bezpečnosti a účinnosti DOAC, nejčastější odpovědí bylo „nevím“, kterou zvolilo 32 % respondentů; 30 % respondentů shodně spíše souhlasilo a spíše nesouhlasilo s daným tvrzením (tabulka 38).

Tabulka 38: Absence dlouhodobých klinických dat o bezpečnosti a účinnosti DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprostou souhlasím | 9 | 6 % |
| Spíše souhlasím | 42 | 30 % |
| Nevím | 44 | 32 % |
| Spíše nesouhlasím | 42 | 30 % |
| Naprostou nesouhlasím | 2 | 2 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Omezenou možnost monitoringu antikoagulačního účinku DOAC považovalo za limit terapie DOAC 55 % respondentů, 30 % odpovědělo, že neví (tabulka 39).

Tabulka 39: Omezená možnost monitoringu antikoagulačního účinku DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprostou souhlasím | 19 | 14 % |
| Spíše souhlasím | 57 | 41 % |
| Nevím | 42 | 30 % |
| Spíše nesouhlasím | 19 | 14 % |
| Naprostou nesouhlasím | 2 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

S tvrzením, že omezená data o používání léčiv ze skupiny DOAC u specifických pacientů (např. obézní pacienti) jsou limitem léčby DOAC, souhlasilo 46 % respondentů. U tohoto tvrzení byli respondenti nejméně rozhodní, odpověď „nevím“ zvolilo 42 % respondentů (tabulka 40).

Tabulka 40: Omezená data o používání léčiv ze skupiny DOAC u specifických pacientů (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprostou souhlasím | 15 | 11 % |
| Spíše souhlasím | 49 | 35 % |
| Nevím | 58 | 42 % |
| Spíše nesouhlasím | 15 | 11 % |
| Naprostou nesouhlasím | 2 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Krátký antikoagulační efekt při vynechání (zapomenutí) dávky a s tím spojené vyšší riziko selhání terapie DOAC považovalo za negativum 69 % respondentů, 11 % s tímto tvrzením nesouhlasilo.

Tabulka 41: Krátký antikoagulační efekt při vynechání (zapomenutí) dávky DOAC a s tím spojené vyšší riziko selhání terapie DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprostou souhlasím | 22 | 16 % |
| Spíše souhlasím | 73 | 53 % |
| Nevím | 28 | 20 % |
| Spíše nesouhlasím | 14 | 10 % |
| Naprostou nesouhlasím | 2 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Další otázka byla zaměřena na to, jaké problémy nebo limity léčby DOAC zmiňovali pacienti nejčastěji. Pro pacienty byla nejvíce problémová nutnost návštěvy lékaře specialisty (tabulka 42). Vlastní odpověď vyplnilo devatenáct respondentů, téměř všechny se týkaly cen a úhrad ze zdravotního pojištění a problému s preskripčním/indikačním omezením. Jeden respondent zmínil časově omezenou plnou úhradu pojišťovnami. Limitem léčby DOAC byly podle jednoho respondenta také „Výpadky v dostupnosti konkrétní síly a velikosti balení, znevýhodnění veřejných vs. nemocničních lékáren vzhledem k výši doplatku.“ Tento respondent pracoval ve veřejné lékárně v obchodním centru.

Tabulka 42: Limity léčby DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost* | Relativní četnost** |
|---|--------------------|---------------------|
| Nutnost návštěvy lékaře specialisty | 59 | 42 % |
| Pacienti žádné problémy ani limity léčby DOAC neudávají | 59 | 42 % |
| Obavy z nového léčiva | 25 | 18 % |
| Jiné | 19 | 14 % |
| Výskyt nežádoucích účinků | 7 | 5 % |
| Obtíže s dodržáním dávkového schématu | 3 | 2 % |
| Nedokážu posoudit, DOAC nevydávám | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; N – denominátor (100 %).

*Součet absolutní četnosti se nerovná 139, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

**Součet relativní četnosti je vyšší než 100 %, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

Nežádoucí účinky léčby DOAC

Mezi NÚ léčby DOAC, které pacienti zmiňovali v lékárně v posledním roce nejčastěji, patřily krvácivé příhody a zažívací obtíže. Další NÚ léčby DOAC a jejich četnosti jsou uvedeny v tabulce 43. Většina respondentů však uvedla, že jim pacienti NÚ nezmiňovali.

Tabulka 43: Nežádoucí účinky léčby DOAC (N = 139)

| | Absolutní četnost* | Relativní četnost** |
|-------------------------------|--------------------|---------------------|
| Nežádoucí účinky nezmiňují | 95 | 68 % |
| Krvácivé příhody | 26 | 19 % |
| Zažívací obtíže | 20 | 14 % |
| Vyrážky | 11 | 8 % |
| Závratě, bolesti hlavy | 10 | 7 % |
| Příznaky anemie (např. únava) | 5 | 4 % |
| Otoky končetin | 4 | 3 % |
| Jiné | 1 | 1 % |
| Bolesti v končetinách | 2 | 1 % |
| Horečka | 0 | 0 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; N – denominátor (100 %).

*Součet absolutní četnosti se nerovná 139, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

**Součet relativní četnosti je vyšší než 100 %, protože respondenti měli možnost zvolit více odpovědí.

Že pacienti NÚ nezmiňovali, uvedlo 95 respondentů. Patnáct z nich v předchozí části dotazníku uvedlo, že pacienty během dispenzace o NÚ léčby neinformovalo. Jednomu respondentovi zmínil pacient při dispenzaci DOAC jako NÚ léčby DOAC otok očních víček.

3.2.6 Adherence k léčbě DOAC

Respondenti měli vyjádřit svůj názor, jaká si myslí, že je adherence k dlouhodobé léčbě DOAC, například u pacientů s FiS. Za naprosto dostatečnou/spíše dostatečnou ji považovalo 76 % respondentů, 9 % respondentů si myslelo, že je naprosto dostatečná (tabulka 44).

Tabulka 44: Adherence pacientů k dlouhodobé léčbě DOAC (N=139)

| | Absolutní četnost | Relativní četnost |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Naprosto dostatečná | 13 | 9 % |
| Spíše dostatečná | 92 | 66 % |
| Nedokážu posoudit | 28 | 20 % |
| Spíše nedostatečná | 5 | 4 % |
| Naprosto nedostatečná | 1 | 1 % |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulantium; N – denominátor (100 %).

Význam nástrojů na podporu adherence k léčbě DOAC

Dále měli respondenti za úkol zhodnotit význam jednotlivých nástrojů na podporu adherence pacientů k dlouhodobé léčbě DOAC (např. u pacientů s FiS). Respondenti přiřadili uvedeným odpovědím bodové ohodnocení, kdy nula bodů znamenalo žádný význam, pět bodů znamenalo velký význam. Největší význam měly podle respondentů motivační rozhovory se zdravotníkem, hodnocení čtyři nebo pět jim udělilo 69 % respondentů, následovány individuálními konzultacemi v lékárně (68 %) a dávkovači léků (66 %). Naopak nejmenší význam (hodnocení nula nebo jedna) mělo sdělení ceny léčivého přípravku (35 %) a patientské organizace pro sdělení informací s lékařem jako členem organizace (32 %). Hodnocení významu dalších nástrojů na podporu adherence je zobrazeno v tabulce 45.

Respondenti měli dále prostor uvést i jiné možnosti podpory adherence k léčbě, uvedeny byly následující odpovědi:

- „Individuální úroveň získání dlouhodobé důvěry pacienta v lékárníka.“
- „Jako základní se mi zdá poučení lékařem a lékárníkem při nasazování léku – proč ho bude brát, jaké komplikace mohou nastat, pokud lék brát nebude (konkrétní příklady trombóz a embolií) a sdělení informace, že léčba je dlouhodobá či doživotní.“
- „Vždy je třeba individuální přístup, pacienta, pokud možno znát a navázat s ním vztah. Potom má důvěru a je ochoten odpovídat na dotazy a svěřit se s případnými potížemi.“
- „Vysvětlit pacientovi jeho zdravotní stav, důvod, proč léčbu nasazujeme, jak dlouho ji bude muset užívat a rizika, která léčba s sebou nese a benefity léčby. Pacient musí léčbu pochopit a sám chtít. Pak to bude fungovat.“
- „Kvalitní dispenzační minimum při expedici DOAC.“

- „Dávkování 1x denně.“
- „Z pozice farmaceuta nevím, protože si myslím, že preskripce stejně nemám možnost ovlivnit a naši pacienti si léků váží.“
- „Informace o jiných variantách léčby (srovnání s warfarinem, injekčními hepariny, apod.) – spíše "negativní" motivace (strašení) – výrazně vyšší adherence je po zkušenosti s negativními dopady nesprávného užívání (nebral jsem pravidelně => nová trombóza => to už znovu nechci => lepší adherence).“
- „Lék je účinný, bezpečný, ale vynechání dávky může mít fatální následky.“

Tabulka 45: Hodnocení jednotlivých nástrojů na podporu adherence k léčbě DOAC (N = 139)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Audiovizuální edukační materiály (např. videa, internetové odkazy) | 8 (6 %) | 18 (13 %) | 48 (34 %) | 32 (23 %) | 24 (17 %) | 9 (7 %) |
| Dávkovače léků | 3 (2 %) | 7 (5 %) | 10 (8 %) | 27 (19 %) | 45 (32 %) | 47 (34 %) |
| Edukace členů rodiny, příp. pečovatелů, o základních principech léčby DOAC | 2 (1 %) | 8 (6 %) | 14 (10 %) | 26 (19 %) | 58 (42 %) | 31 (22 %) |
| Individuální konzultace poskytované pacientům v lékárně | 2 (1 %) | 5 (4 %) | 9 (7 %) | 28 (20 %) | 53 (38 %) | 42 (30 %) |
| Motivační rozhovory se zdravotníkem pro podporu adherence v průběhu celé léčby | 0 (0 %) | 4 (3 %) | 8 (6 %) | 31 (22 %) | 47 (34 %) | 49 (35 %) |
| Pacientské organizace pro sdílení informací s lékařem jako členem organizace | 10 (8 %) | 34 (24 %) | 39 (28 %) | 34 (24 %) | 17 (12 %) | 5 (4 %) |
| Sdělení ceny léčivého přípravku s cílem motivovat pacienta k vyšší adherenci k léčbě DOAC | 21 (15 %) | 28 (20 %) | 30 (21 %) | 33 (24 %) | 19 (14 %) | 8 (6 %) |
| Tištěné edukační materiály (letáky, brožury) | 4 (3 %) | 20 (14 %) | 33 (24 %) | 44 (32 %) | 26 (19 %) | 12 (8 %) |
| Využití nových technologií (např. aplikace na mobilní telefony s upomínkami pro další dávku) | 5 (4 %) | 16 (12 %) | 30 (21 %) | 35 (25 %) | 35 (25 %) | 18 (13 %) |

Legenda: DOAC – přímé perorální antikoagulancium; N – denominátor (100 %).

Vysvětlivky: 0 – žádný význam, 5 – velký význam.

3.3 Diskuze

Jako první z DOAC byl v EU pro prevenci CMP a systémové embolizace u pacientů s FiS s jedním nebo více RF schválen dabigatran, a to v srpnu roku 2011.⁶⁷ Téhož roku byl následován rivaroxabanem,¹⁵⁸ na konci roku 2012 apixabanem¹⁵⁹ a v roce 2015 také edoxabanem.¹⁶⁰ Staly se tak u těchto pacientů bezpečnější a přinejmenším stejně účinnou alternativou k léčbě warfarinem. Z důvodu jejich pozdějšího nástupu na trh však podle studie Papastergiou J et al.⁸ nebyli farmaceuti při poskytování odborných informací během výdeje DOAC tolik sebejistí jako při dispenzaci warfarinu.^{3,8,161} O tématu postojů, zkušeností a znalostí farmaceutů týkajících se léčby DOAC v prostředí ČR prozatím neexistuje mnoho informací z odborných studií. Toto pilotní dotazníkové šetření navrhuje formu, jakou by mohly další studie v tomto prostředí probíhat.

Z výsledků dotazníkového šetření vyplynulo, že se většina respondentů cítila v poskytování farmaceutické péče ohledně DOAC sebejistě. Sebejistota farmaceutů úzce souvisela s frekvencí výdeje DOAC a s typem zdravotnického zařízení. Sebejistí respondenti se během dispence více zabývali indikacemi léčby DOAC, pacienty také více informovali o správném způsobu užití DOAC, NÚ léčby DOAC i o lékových interakcích DOAC s ostatními léky i s potravou.

Dotazníku se zúčastnilo výrazně více žen než mužů (91 %). Podíl mužů byl sice nízký, pravděpodobně se ale může přibližovat současnému zastoupení mužů pracujících v oblasti farmacie v ČR. Podle informací z výroční zprávy České lékárnické komory za rok 2019 činil podíl žen z celkového množství farmaceutů 84 %.¹⁶²

Frekvence výdeje DOAC

Nejméně jednou za dva dny vydávala DOAC v lékárně více než polovina respondentů. Statisticky nejčastěji DOAC vydávali respondenti na poliklinice či v jiném zdravotním středisku a v nemocničních lékárnách. Zvýšená frekvence výdeje v těchto typech zdravotnických zařízení mohla být zapříčiněna bližším umístěním lékárny k ambulanci specializovaných lékařů, kteří mohou DOAC předepisovat. Například léčivé přípravky Xarelto (síla 15 mg a 20 mg) jsou pro pacienty s FiS hrazeny ze zdravotního pojištění, pouze pokud je předepíše lékař internista, neurolog, kardiolog, angiolog, hematolog, chirurg, ortoped nebo geriatr.¹⁶³

V těchto lékárnách bude také pravděpodobně vyšší šance, že budou DOAC dostupné skladem ihned k výdeji. Vyšší frekvence výdeje v těchto zdravotnických zařízeních může souviset i s jejich lékovou politikou. Pokud pacienti do těchto lékáren docházejí pravidelně, a tudíž lékárna DOAC objednává často a ve velkém množství, mohou mít tyto lékárny s distributorem nasmlouvanou nižší nákupní cenu a pacientům tak mohou nabídnout výhodnější doplatek.

Sebejistota respondentů v oblasti DOAC

Při poskytování odborných informací ohledně DOAC byla většina respondentů sebejistá. Více sebejistí v oblasti léčby DOAC byli farmaceuti poskytující zároveň klinicko-farmaceutickou péči. Jejich sebejistota by mohla souviset se zjištěním, že se kliničtí farmaceuti v léčbě DOAC vzdělávali více aktivně a pravidelně. Statistický význam byl nalezen také pro typ zdravotnického zařízení a frekvenci výdeje DOAC. Nejvíce sebejistí respondenti pracovali v nemocniční lékárně, těsně následováni respondenty pracujícími v lékárně na poliklinice nebo u jiného zdravotnického střediska. Vyšší míra sebejistoty u respondentů pracujících v těchto typech zařízení pravděpodobně souvisela s tím, že u nich byla zároveň nejčastější frekvence výdeje DOAC. Lze se domnívat, že vyšší sebejistota i frekvence výdeje u farmaceutů z nemocničních lékáren a lékáren ve zdravotnickém středisku by také mohla být zapříčiněna tím, že farmaceuti pracující v těchto zařízeních věnují více času výdeji léčiv na recept na úkor času stráveného výdejem volně prodejných léčivých přípravků (například ve srovnání s lékárnami v obchodních centrech). Nadnárodní průzkum Papastergiou J et al.⁸ hodnotil podobně sebejistotu farmaceutů při poskytování farmaceutické péče u antikoagulovaných pacientů. V tomto případě byla sebejistota farmaceutů při poskytování informací ohledně DOAC porovnávána s warfarinem a bylo zjištěno, že u warfarinu byla sebejistota respondentů významně vyšší ($p < 0,001$). Tato studie dospěla ke shodným zjištěním jako námi provedené dotazníkové šetření:

- Statisticky významné rozdíly v míře sebejistoty nebyly nalezeny pro věk respondentů, délku praxe v oboru lékárenství, ani doplňující vzdělání.
- Nemocniční farmaceuti vykazovali při poskytování poradenství ohledně DOAC vyšší míru sebejistoty v porovnání s veřejnými lékárnami ($p < 0,001$).

U typu zdravotnického zařízení zde však byly pozorovány statistické rozdíly pro jednotlivé státy, například v Belgii byli farmaceuti z veřejných a z nemocničních lékáren sebejistí shodně.⁸

Sebejistotu farmaceutů při dispenzaci OAC hodnotila studie Hamedi N et al.,¹⁶⁴ podle které se farmaceuti rovněž cítili více jistě ve svých znalostech při dispenzaci VKA v porovnání s DOAC ($p < 0,005$). V oblasti znalostí ohledně léčby DOAC bylo nejistých okolo 40 % respondentů.¹⁶⁴

Možnosti edukace pacientů ohledně léčby DOAC

Není překvapivé, že nejčastěji se respondenti během dispenzace zabývali dávkovým schématem DOAC a jeho písemnému záznamu na obal léčivého přípravku. Čtvrtina respondentů si jako další možnost edukace pacientů nad rámec základní dispenzace zvolila individuální konzultace v lékárně. Tento počet byl ale nápadně vysoký a pravděpodobně u této odpovědi došlo k odlišnému pochopení respondenty. Pod pojmem „individuální konzultace“ byla v dotazníku myšlena individuální konzultace vedená farmaceutem v konzultační místnosti, která by měla být řádně zdokumentována. Základním výstupem takové konzultace je záznam z konzultace, do kterého jsou zaznamenány provedené intervence. Může sloužit i pro informování pacienta, který na konzultace dochází opakovaně.¹⁶⁵ Patrně však někteří z respondentů mohli

za individuální konzultaci považovat již rozsáhlejší rozhovor během dispenzace DOAC, čímž došlo k nadhodnocení výsledků u dané otázky.

Další čtyři respondenti zřejmě nesprávně pochopili tuto otázku a místo možnosti edukace pacientů ohledně léčby odpověděli, jaké další možnosti sebevzdělávání používají oni sami. Tyto odpovědi zahrnovaly použití databáze léčivých přípravků AISLP a souhrnu údajů o přípravku. Jejich odpovědi tím pádem v této otázce nemohly být hodnoceny.

Míra informovanosti pacientů ohledně léčby DOAC

Zajímavým zjištěním bylo, že ačkoliv téměř čtvrtina respondentů měla pocit, že pacienti nejsou předepisujícím lékařem edukováni dostatečně o principech léčby DOAC, více než polovina z nich uvedla, že sami aktivně pacienty nad rámec základní dispenzace nijak needukuje.

Znalosti pacientů ohledně léčby OAC hodnotila studie Jani YH et al.¹⁶⁶ na základě pětíměsíčního on-line průzkumu, do kterého bylo zapojeno 1515 lékáren v Anglii s více než 22 500 pacienty. Tři čtvrtiny pacientů byly následně osloveny telefonicky nebo osobně. Podle této studie pacienti obecně prokázali dobré znalosti o své terapii, lépe informováni však byli pacienti užívající warfarin.¹⁶⁶

Pro hodnocení znalostí pacientů o léčbě OAC byl vyvinut spolehlivý nástroj „The Anticoagulant Knowledge Tool“. Jedná se o validovaný dotazník, který může i farmaceut v praxi využít k ohodnocení znalostí pacientů ohledně léčby u pacientů užívajících jak warfarin, tak DOAC.¹⁶⁷

Za edukaci pacientů cítili respondenti téměř stejnou zodpovědnost, jakou přisuzovali předepisujícímu lékaři. Jak dobře jsou na tuto roli připraveni, zjišťovala studie Hamedi N et al.¹⁶⁴ U veřejných lékárníků bylo posuzováno, jak vnímali svoje znalosti a dovednosti při podpoře adherence u pacientů s FiS užívajících OAC. Hodnoceno bylo také to, zda vnímali potřebu další edukace v této oblasti. Jejich sebejistota i znalosti v oblasti DOAC byly přibližně dvakrát nižší než u warfarinu.¹⁶⁴

Tématem znalostí farmaceutů v oblasti DOAC se zabývala také průřezová studie El-Bardissy A et al.⁷ Pomocí dotazníkového šetření posoudila vědomosti a postoje farmaceutů z Kataru. Celkové povědomí farmaceutů o léčbě DOAC bylo průměrné a bylo v souladu s jejich sebejistotou. Se svými znalostmi nebylo spokojeno 72 % respondentů. Hlubší znalosti ohledně léčby DOAC vykazovali respondenti mužského pohlaví a kliničtí farmaceuti.⁷

Sebevzdělávání farmaceutů v oblasti léčby DOAC

Většina respondentů se v oblasti léčby DOAC vzdělávala příležitostně. Pravidelně a aktivněji se vzdělávali respondenti, kteří poskytovali klinicko-farmaceutickou péči. Jeden z respondentů uvedl, že se mu sice v poslední době nenaskytla příležitost k dalšímu vzdělávání v oblasti DOAC, tento dotazník však pro něj byl impulzem k vyhledání nejnovějších poznatků. Možnost další edukace v oblasti DOAC by ocenila naprostá většina respondentů, podobně jako u studie Papastergiou J, et al⁸, kde by svoji úroveň znalostí rádo zvýšilo 92 % respondentů. U této studie

byli farmaceuti dále dotazováni na preferovaný zdroj informací pro sebevzdělávání. Nejvíce respondentů preferovalo e-learning (59 %), interaktivní webové stránky (42 %) a symposia (42 %). Naprostá většina respondentů by pro podporu během dispenzace ocenila seznam pacienty často kladených otázek, preferenčně v elektronické formě.⁸ Podobná otázka, zaměřená na zdroje informací pro sebevzdělávání farmaceutů, by mohla být vhodným doplněním námi provedeného dotazníku.

Pro respondenty našeho dotazníkového šetření by pro prohloubení znalostí v oblasti dispenzace DOAC mohla být ideální účast na celoživotním vzdělávání, jakým je například projekt Interaktivní dispenzační semináře, který zaštitují Česká lékárnická komora a Sekce klinické farmacie České farmaceutické společnosti ČLS JEP,¹⁶² kde je kladen důraz na možnosti rozvoje farmaceuta při výdeji léčivých přípravků v lékárně.

Bezpečnost a účinnost léčby DOAC u pacientů s FiS

DOAC v RCT prokázala, že jsou v porovnání s warfarinem v prevenci ICMP u pacientů s FiS přinejmenším stejně účinná, se slibnějším bezpečnostním profilem.^{27,38,161} V otázce týkající se bezpečnosti se většina respondentů shodla, že DOAC v porovnání s warfarinem obecně považuje za bezpečnější léčiva. Vyšší bezpečnost jim pravděpodobně přisuzovali i s ohledem na fakt, že léčba DOAC se na rozdíl od warfarinu nemusí tak často pravidelně monitorovat. Statisticky významný rozdíl v názorech ohledně bezpečnosti byl zjištěn u míry sebejistoty respondentů a sebejistota respondentů korelovala i s názory na účinnost.

Přínosy a limity léčby DOAC

Téměř všichni respondenti ocenili u léčby DOAC menší riziko ovlivnění účinku změnou stravovacích návyků na rozdíl od terapie warfarinem. Shodný podíl respondentů za přínos považoval stabilní dávkové schéma DOAC a zmenšení časového zatížení zdravotnického zařízení při nastavování léčby. Oblíbeným benefitem byl rovněž nižší interakční potenciál DOAC v porovnání s warfarinem i absence nutnosti pravidelné monitorace antikoagulačního účinku při zahájení léčby DOAC.

Jak vnímají přínosy a limity léčby DOAC u pacientů s FiS osoby, které DOAC předepisují, popsala průřezová studie Generalova D et al.¹⁶⁸ Mezi respondenty bylo kromě lékařů a zdravotních sester i 10 farmaceutů (6,4 %). Nejčastěji uváděným přínosem byla absence nutnosti monitorování INR, na druhém místě se umístilo potenciální zvýšení adherence pacientů k léčbě. Naopak největšími limity byly podle respondentů nedostatek antidot, vysoká cena a nemožnost snadno monitorovat míru antikoagulace.¹⁶⁸

Také v našem dotazníkovém šetření považovalo nejvíce respondentů za negativa léčby DOAC jejich vysokou cenu, dále pak existenci preskripčního omezení a s tím spojenou nutnost návštěvy lékaře specialisty a na třetím místě také absenci univerzálního antidota. Nutnost návštěvy lékaře specialisty byla také nejčastějším limitem, který respondentům sdělovali sami pacienti. Návštěva specialisty může činit potíže převážně pacientům žijícím ve vesnicích či menších městech

(v oblastech s horší dopravní dostupností), poblíž kterých se nenachází nemocnice či specializovaná ambulance. Pacientům, kteří uváděli tento problém, by mělo být vysvětleno, že FIS je závažná diagnóza, která vyžaduje péči kardiologa. A proto by nebylo vhodné, aby jim léčbu DOAC indikoval jejich praktický lékař. Farmaceut je navíc může upozornit na existenci elektronické preskripce v rámci eHealth, která ve dnešní době umožňuje méně časté návštěvy lékaře.^{169,170}

Co se týká cenového limitu, ta bude u DOAC v budoucnu pravděpodobně klesat s příchodem generických léčivých přípravků na trh. Výrobci by do té doby v podmínkách ČR ale nemuseli chtít cenu příliš snížit kvůli problému s reexporty zapříčiněnými nízkou maximální cenou. Naopak absence univerzálního antidota je problémem, který v nejbližší době pravděpodobně zůstane nevyřešen. Studie se v současné době zabývají protilátkou Ciraparantag.⁶⁵ I po uvedení na trh bude ale spíše tato léčivá látka po běžného pacienta špatně dostupná a za příliš vysokou cenu.

Studie van Til J et al.¹⁷¹ analyzovala, které vlastnosti léčby OAC pacienti preferují nejvíce. Pacienti měli vyjádřit své preference k následujícím sedmi vlastnostem: potřeba monitoringu antikoagulačního efektu; dávkové schéma; frekvence dávkování; typ tablety; lékové interakce a interakce s potravou; potřeba antidota nebo přemostění terapie; vzdálenost předepisujícího lékaře. Pro nejpočetnější skupinu pacientů bylo důležité, aby nemuseli podstupovat pravidelný monitoring – tuto vlastnost preferovali převážně současní uživatelé DOAC a pacienti, kteří vykazovali nejnížší adherenci k terapii. Naopak malá skupina pacientů pravidelné monitorování terapie preferovala, tito pacienti nejčastěji vykazovali vysokou adherenci k léčbě a jednalo se zejména o pacienty užívající VKA. Podle této studie tedy většina pacientů upřednostňovala u léčivého přípravku vlastnosti, které odpovídaly jejich současné terapii.¹⁷¹

S ohledem na závěr této studie lze usoudit, že výsledky námi provedeného dotazníkového šetření se zjištěními z této studie korespondují. Podle většiny respondentů pacienti léčení DOAC považovali méně častý monitoring terapie (a s tím spojené méně časté návštěvy předepisujícího lékaře) za benefit. Uvítali rovněž menší omezení ve stravě oproti warfarinu.

Jako jiný přínos léčby DOAC podle pacientů uvedla jedna z respondentek tuto odpověď: „Myslím si, že mají méně účinnou léčbu, když nemusí držet žádnou dietu.“ Tato odpověď nebyla zařazena do výsledků, jelikož se nejednalo o benefit, a proto neodpovídala zadání otázky. U této odpovědi však bylo zajímavé, že ji vyplnila žena, která jako jediná v předchozí části dotazníku označila možnost, že DOAC prakticky nikdy nevydává.

Nežádoucí účinky DOAC

Mezi nejčastější NÚ léčby DOAC, které pacienti respondentům v lékárně uváděli, patřilo zejména krvácení. Toto zjištění odpovídá závěrům studie Dvorackova S et al.⁶¹, podle které byly krvácivé příhody nejčastěji hlášeným NÚ léčby DOAC v ČR.

Na druhém místě trápily pacienty zažívací obtíže. Výskyt tohoto NÚ nebyl překvapivý, podle doporučených postupů EHRA z roku 2018 se dyspepsie mohou u pacientů léčených

dabigatranem vyskytnout v 5–10 %.³ Podle některých studií se tento NÚ však může objevit až u 12–33 % pacientů. V porovnání s warfarinem byly zažívací obtíže u dabigatranu ve studii RE-LY dvakrát častější.⁸⁴

Získaná data z naší provedeného dotazníkového šetření korespondovala také s výsledky studie Generalova D et al.¹⁶⁸ (tato studie je blíže popsána u přínosů a limitů léčby DOAC podle farmaceutů), kde je uvedeno, že mnoho respondentů popsalo své zkušenosti s NÚ léčby DOAC včetně smrtelného i méně vážného krvácení a dyspepsií horního GIT.¹⁶⁸

Adherence k léčbě DOAC

Adherenci k léčbě DOAC u pacientů s FiS se zabývalo mnoho studií, jednou z nich je meta-analýza Ozaki AF et al.⁶ z roku 2020. Podle jejího závěru byla u pacientů s FiS suboptimální adherence k léčbě DOAC běžná, nedostatečnou adherenci (< 80 %) vykazoval jeden ze tří pacientů.⁶ Takto nízká míra adherence však může výrazně snížit přínos léčby DOAC.⁴ Výsledky této meta-analýzy jsou podrobněji rozebrány v kapitole 2.3.

Většina respondentů dotazníkového šetření nicméně považovala adherenci k léčbě DOAC u pacientů s FiS za spíše/naprosto dostatečnou. Nejdůležitějším nástrojem pro podporu adherence byly podle nich motivační rozhovory se zdravotníkem v průběhu celé léčby, dále individuální konzultace v lékárně a dávkovače léků. Používání dávkovačů léků může zvýšit adherenci u pacientů, kteří mají problémy se zapomínáním. Dávkovače léků však nejsou vhodné pro všechny typy DOAC. Pokud by přesto chtěl pacient tento způsob podpory adherence využít, tak pouze nastříháním blistru do jednotlivých dávek. Zde je důležitá role lékárníka, pacienta by při dispenzaci DOAC na tento problém měl upozornit.

Individuální konzultace v lékárně, ideálně opakované, mohou být vhodným způsobem, jak adherenci k DOAC u pacientů zvýšit. Provádění individuálních konzultací v lékárně však klade vysoké nároky mimo jiné na čas farmaceuta a také na prostory v lékárně. Ne každá lékárna je schopna si zařídit vlastní konzultační místnost, v takovém případě by mohlo stačit vymezit pro konzultace část oficíny. Takové řešení však může být na úkor soukromí pacienta.

Ke konzultaci by mohl být pozván každý pacient s nově zahájenou léčbou. Smyslem těchto konzultací by bylo ověření, že je pacient předepisujícím lékařem dostatečně poučen o principech léčby DOAC, že správně pochopil důvod, proč má DOAC předepsána, i způsob, jakým má léčbu užívat. Dále je vhodné ověřit (zejména u pacientů s polyfarmakoterapií), že kombinace užívaných léčiv nemůže způsobit závažné lékové interakce. Zapomenout by se nemělo ani na pacientem užívaná volně prodejná léčiva. Adeptem pro individuální konzultaci by mohl být i pacient, který si při dispenzaci stěžuje na NÚ léčby. Například pokud by pacient užívající dabigatran měl problémy s dyspepsií, obezřetný lékárník by měl zpozornět a nepřejít tuto situaci pouhou dispenzací antacida. Pokud jsou dyspeptické obtíže mírné, lze takovému pacientovi doporučit užívání dabigatranu s jídlem.⁷¹

Vliv edukace a monitoringu pacientů farmaceutem na míru adherence u pacientů s FiS užívajících dabigatran byl sledován ve studii Shore S et al.¹⁷² Podle výsledků této studie byl podíl pacientů vykazujících dobrou adherenci k léčbě dabigatranem signifikantně vyšší u pacientů, kteří byli farmaceutem monitorováni. Vliv edukace na adherenci pacientů nebyl signifikantně významný. Dále bylo zjištěno, že dlouhodobý monitoring a poskytování intenzivnější péče ve spolupráci s lékařem vedlo ke zvýšení adherence u pacientů.¹⁷²

Účinnost intervencí na zvýšení adherence u pacientů s FiS byla porovnávána v RCT s názvem SmartADHERE. Se standardní terapií byla srovnávána kombinovaná intervence zahrnující jak digitální (s použitím chytrých telefonů), tak lidmi vedenou podporu adherence. Sestávala z mobilní aplikace, poloautomatické platformy pro zasílání textových zpráv a z telefonických konzultací u pacientů s nízkou adherencí k léčbě. Výsledkem studie byla mnohem vyšší celková adherence, než se na počátku předpokládalo, a mezi kontrolní a testovanou skupinou nebyly nalezeny významné rozdíly v adherenci ani v perzistenci. Jedním ze závěrů tohoto zjištění bylo, že pravděpodobně už samotná registrace do této studie mohla vést k selekční předpojatosti nebo léčebnému efektu.¹⁷³

Jednou z možných strategií ke zvýšení adherence pacientů k léčbě OAC podle Dittrich T et al.¹⁷⁴ je zeptat se přímo pacienta, zda u něj dochází k vynechání dávky léčiva a poslechnout si, z jakého důvodu tomu tak je. O potenciální strategii pro zlepšení adherence je dále uvažováno dle uvedených důvodů (např. dávkovače léků, pokud jsou dávky vynechávány kvůli problému se zapomínáním). Dále jsou pacienti poučeni o indikaci a vedlejších účincích léčby a je jim nabídnuta další konzultace.¹⁷⁴

Limity

Tato průřezová studie měla několik limitů. Největším z nich byla nízká míra návratnosti dotazníku, i přesto, že bylo respondentům zasláno opakované připomenutí. Takto nízký počet odpovědí může skýtat vyšší riziko učinění nesprávných závěrů z důvodu málo reprezentativního vzorku; příliš také neumožňuje srovnávat jednotlivé OSL mezi sebou. Od vyplnění dotazníku mohla farmaceuty odradit dlouhá průměrná doba vyplnění dotazníku. Mnozí k dokončení dotazníku pravděpodobně neměli dostatečnou motivaci, případně se mohli obávat zneužití poskytnutých informací, přestože bylo dotazníkové šetření plně anonymní. Návratnost mohla být ovlivněna také současnou situací covid-19 a s ní spojeným nedostatkem času k vyplnění dotazníku. Je možné, že k některým farmaceutům se dotazník nedostal z důvodu chyby při doručení e-mailu, případně málo časté kontroly e-mailové schránky. Lze se domnívat, že k vyššímu počtu respondentů by mohlo pomoci použití jiného typu sběru dat, například pokud by bylo šetření místo elektronicky provedeno osobně. Tato varianta by ovšem zvýšila časovou náročnost studie a požadavky na zadavatele dotazníku.

V tomto dotazníkovém šetření byli osloveni pouze farmaceuti ze tří OSL, výsledky tedy nelze zobecnit na celou ČR. V budoucnu by proto mohlo být zajímavé provedení studie i v jiných OSL

a srovnání výsledků jednotlivých OSL mezi sebou. Například, zda se od sebe liší OSL v místech s většími městy oproti OSL, kde se velká města nenacházejí.

U některých otázek bylo zřejmé odlišné pochopení otázky respondenty, například u otázky týkající se dalších možností využívaných respondentem k edukaci pacienta ohledně DOAC, kdy příliš vysoký počet respondentů zvolil možnost individuálních konzultací v lékárně. Tuto otázku rovněž nesprávně pochopili čtyři respondenti, kteří jako vlastní odpověď uvedli zdroje, které využívali ke sebevzdělání. Aby se maximálně předešlo podobným nedorozuměním, byl před zahájením šetření tento dotazník pilotován stran srozumitelnosti, načež v dotazníku nebyly provedeny žádné změny.

Některým respondentům mohly pro jejich hluboké znalosti tématu léčby DOAC připadat odpovědi na otázky příliš uzavřené a nedokázali tudíž zvolit z navrhovaných možností správnou (nebo pouze jednu) variantu, pokud neměli možnost se ke každé odpovědi vyjádřit slovně.

4. Závěr

První cíl teoretické části této diplomové práce byl splněn vytvořením přehledu o problematice ICMP (etiopatogenezi, klasifikaci, léčbě, prevenci apod.) se zaměřením na kardioembolický podtyp u pacientů s FiS. Pro další kapitulu teoretické části byla provedena rešerše databází PubMed a Scopus za účelem nalezení studií, které se zabývaly hodnocením adherence nebo perzistence u pacientů s FiS užívajících léčbu DOAC. Z nalezených studií byl vytvořen přehled v podobě tabulky.

Dosaženo bylo také cílů praktické části, pro kterou bylo provedeno dotazníkové šetření, na jehož základě mohly být analyzovány postoje, zkušenosti a názory farmaceutů týkající se léčby DOAC. Většina respondentů se při poskytování informací v oblasti DOAC cítila sebejistě, a to zejména respondenti, kteří DOAC vydávali častěji, a respondenti pracující v nemocniční lékárně či v lékárně na poliklinice. Ačkoli se většina respondentů cítila jistě, své znalosti v oblasti DOAC by rádo doplnilo více než 95 % z nich.

Do budoucna by bylo vhodné provést studii na větším počtu respondentů, čehož by mohlo být dosaženo zvýšením motivace k vyplnění dotazníku. Účastníkům by například mohla být nabídnuta účast na bezplatném odborném kurzu s tématem léčby DOAC. Po určité době (například po třech měsících) by mohlo být provedeno opakované dotazníkové šetření, které by zjistilo, jaký měl kurz na respondenty dopad.

Pilotní šetření sloužilo k otestování, do jaké míry je dotazník vhodný pro další studie. Část dotazníku bude dále využita v rámci projektu „Prevalence a determinanty adherence k léčbě přímými perorálními antikoagulancii v klinické praxi“, rozvinuta bude zejména část týkající se adherence. Přínosné by mohlo být srovnání, zda se liší postoje farmaceutů ve zdravotnických zařízeních, kde se sleduje adherence k léčbě, oproti lékárnám zdravotnických zařízení, kde se adherence k léčbě nesleduje.

Tato práce může sloužit jako podnět k tvorbě intervencí směřujících ke zlepšení farmaceutické péče o pacienty užívající DOAC, a tím ke zvýšení jejich adherence k léčbě.

5. Seznam tabulek

| | |
|---|----|
| Tabulka 1: TOAST klasifikace ICMP | 13 |
| Tabulka 2: Charakteristiky etiologických systémů klasifikace..... | 14 |
| Tabulka 3: Klinická klasifikace FiS | 17 |
| Tabulka 4: Modifikovaná škála pro hodnocení symptomů podle EHRA | 17 |
| Tabulka 5: CHA ₂ DS ₂ VASc – převzato a upraveno. ^{27,39} | 19 |
| Tabulka 6: Stanovení rizika krvácení dle HAS-BLED..... | 20 |
| Tabulka 7: Přehled nalezených studií zaměřených na adherenci a perzistenci k léčbě rivaroxabanem a apixabanem u pacientů s FiS | 31 |
| Tabulka 8: Věkové rozložení respondentů | 43 |
| Tabulka 9: Délka praxe v oboru lékárenství | 43 |
| Tabulka 10: Typ zdravotnického zařízení | 44 |
| Tabulka 11: Nejvyšší dosažené vzdělání respondentů..... | 44 |
| Tabulka 12: Specializovaná způsobilost respondentů | 44 |
| Tabulka 13: Frekvence výdeje DOAC..... | 45 |
| Tabulka 14: Sebejistota při poskytování odborných informací ohledně DOAC | 45 |
| Tabulka 15: Činnosti, kterým se respondenti věnovali během dispenzace DOAC | 47 |
| Tabulka 16: Informování pacientů o důvodu užívání DOAC | 48 |
| Tabulka 17: Informování pacientů o způsobu užití DOAC | 48 |
| Tabulka 18: Informování pacientů o nežádoucích účincích DOAC..... | 48 |
| Tabulka 19: Informování pacientů o lékových interakcích DOAC..... | 49 |
| Tabulka 20: Další možnosti edukace pacientů ohledně léčby DOAC | 49 |
| Tabulka 21: Osoby podílející se na edukaci pacientů ohledně DOAC | 50 |
| Tabulka 22: Limity v možnostech edukace pacientů ohledně léčby DOAC..... | 51 |
| Tabulka 23 Aktivní sebezvdělávání respondentů v oblasti DOAC..... | 52 |
| Tabulka 24: Názor respondentů na bezpečnost DOAC u pacientů s FiS | 53 |
| Tabulka 25: Názor na účinnost DOAC u pacientů s FiS | 53 |
| Tabulka 26: Absence nutnosti pravidelné monitorace antikoagulačního účinku při zahájení léčby DOAC | 54 |
| Tabulka 27: Menší časová zátěž zdravotnického zařízení při nastavení léčby DOAC oproti úvodnímu častému monitorování warfarinu..... | 54 |
| Tabulka 28: Menší riziko ovlivnění účinku změnou stravovacích návyků u DOAC oproti warfarinu..... | 54 |
| Tabulka 29: Stabilní dávkové schéma u DOAC | 55 |
| Tabulka 30: Rychlý nástup účinku a krátký eliminační poločas DOAC | 55 |
| Tabulka 31: Nižší interakční potenciál DOAC s ostatními léčivými a potravinami oproti warfarinu | 55 |
| Tabulka 32: Nižší riziko fatálních krvácení DOAC u pacientů s fibrilací síní oproti warfarinu | 56 |
| Tabulka 33: Benefity léčby DOAC | 56 |

| | |
|---|----|
| Tabulka 34: Absence univerzálního antidota u DOAC | 56 |
| Tabulka 35: Vysoká cena DOAC, která se může promítnout do nižší ochoty preskripce těchto léčivých přípravků | 57 |
| Tabulka 36: Existence preskripčního omezení DOAC a s tím spojená nutnost návštěv pacientů u specialisty | 57 |
| Tabulka 37: Méně indikací DOAC v porovnání s warfarinem | 57 |
| Tabulka 38: Absence dlouhodobých klinických dat o bezpečnosti a účinnosti DOAC | 58 |
| Tabulka 39: Omezená možnost monitoringu antikoagulačního účinku DOAC | 58 |
| Tabulka 40: Omezená data o používání léčiv ze skupiny DOAC u specifických pacientů | 58 |
| Tabulka 41: Krátký antikoagulační efekt při vynechání (zapomenutí) dávky DOAC a s tím spojené vyšší riziko selhání terapie DOAC | 58 |
| Tabulka 42: Limity léčby DOAC | 59 |
| Tabulka 43: Nežádoucí účinky léčby DOAC | 59 |
| Tabulka 44: Adherence pacientů k dlouhodobé léčbě DOAC | 60 |
| Tabulka 45: Hodnocení jednotlivých nástrojů na podporu adherence k léčbě DOAC | 61 |

6. Seznam obrázků včetně grafů

| | |
|---|----|
| Obrázek 1: Druh CMP..... | 12 |
| Obrázek 2: Management terapie pacientů s FiS po AKS/PCI a s CHKS..... | 21 |

7. Literatura

1. Kumar K. Overview of atrial fibrillation; c2020 [cited 2021 7. 1.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation?search=Overview%20of%20atrial%20fibrillation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. Táborský M, Býma S. Fibrilace síní: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře; 2017.
3. Čihák R, Haman L, Táborský M. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*. 2018;60(4):421–47.
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace*. 2015;17(10):1467-507.
5. Michalčová J, Penka M, Buliková A, Zavřelová J, Štěpařová A. Nová - přímá perorální antikoagulancia: aktuální přehled. *Vnitř Lék*. 2016;62(10):805-13.
6. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):1-13.
7. El-Bardissy A, Elewa H, Khalil A, Mekkawi W, Mohammed S, Kassem M, et al. Assessing Pharmacists Knowledge and Attitude Toward the Direct Oral Anticoagulants in Qatar. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26. Epub 2020/07/01.
8. Papastergiou J, Kheir N, Ladova K, Rydant S, De Rango F, Antoniou S, et al. Pharmacists' confidence when providing pharmaceutical care on anticoagulants, a multinational survey. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(6):1282-90.
9. Seidl Z. *Neurologie pro studium i praxi 2., přepracované a doplněné vydání*: Grada; 2015. 384 p.
10. Hutyra M, Šaňák D, Bártková A, Táborský M. *Kardioembolizační ischemické cévní mozkové příhody*: Grada; 2011. 168 p.
11. Škoda O, Herzig R, Mikulík R, Neumann J, Václavík D, Bar M, et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79(3).
12. Edwardson MA. Overview of ischemic stroke prognosis in adults c2021 [cited 2021 1. 9.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ischemic-stroke-prognosis-in-adults?search=Overview%20of%20ischemic%20stroke%20prognosis%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
13. Škoda O. Léčba ischemických CMP v České republice – pohled neurologa; c2016 [cited 2020 21. 10.]. Available from: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lecba-ischemickych-cmp-v-ceske-republice-pohled-neurologa-482355>.
14. Národní registr cévních mozkových příhod – IKTA. Stav registru; c2019 [cited 2020 14. 10.]. Available from: <https://www.ikta.cz/index.php?pg=home--narodni-registr-cevnich-mozkovych-prihod-ikta-cz--stav-registru>.
15. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease. *Global Burden of Disease 2000, Cerebrovascular disease: World Health Organisation*; 2006. p. 67.

16. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40(6):2276-93.
17. Mikulík R, Neumann J, Školoudík D, Václavík D, jménem Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu pacientů s mozkovým infarktem [cited 2020 18. 10.]. Available from: http://www.cmp.cz/inp/cz/doporucene_postupy_pro_lecbru_cmp/cv_sekce_cns-lecba_mi.html.
18. Chen PH, Gao S, Wang Y, Xu A, Li Y, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(6):452-6.
19. Radu RA, Terecoasă EO, Băjenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;159:93-106.
20. Bruthans J, Fesc. Epidemiologie a prognóza cévních mozkových příhod v ČR. *CMP J*. 2019;1(5):24.
21. Topcuoglu MA, Liu L, Kim D-E, Gurol ME. Updates on Prevention of Cardioembolic Strokes. *J Stroke*. 2018;20(2):180-96.
22. Král M, Šaňák D, Školoudík D, HISTORY study group. Kardioembolizace je nejčastější příčinou akutní ischemické cévní mozkové příhody u pacientů přijatých do Komplexního cerebrovaskulárního centra do 12 hodin od začátku příznaků – výsledky studie HISTORY. *Cesk Slov Neurol N*. 2016;79/112(1):61-7.
23. Bednařík J, et al. Ischemická cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka kardioembolické etiologie a jejich sekundární prevence. Adaptovaný klinický doporučený postup. Kapitola 4: Sekundární prevence; Antikoagulační léčba. Národní portál klinických doporučených postupů. 2018.
24. Brennan JM, Edwards FH, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Mechanical Versus Biologic Aortic Valve Prostheses in Older Patients. *Circulation*. 2013;127(16):1647-55.
25. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):514–26.
26. ESO Writing Committee, European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
27. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax E, Blomstrom C, Giuseppe B, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42(5):373-498.
28. Heinc P, Hudec Š, Aiglová R, Vícha M, Jelínek L, Rec L. Management pacientů s asymptomatickými arytmiemi – zkrácený a komentovaný konsenzus Evropské asociace pro srdeční rytmus (EHRA). *Kardiol Rev Int Med*. 2019;21(4):199-208.
29. Klijn C, Paciaroni M, E EB, Korompoki E, Kõrv J, Lal A, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019;4(3):198-223.
30. Táborský M, Býma S, Fiala M, Heinc P. Fibrilace síní: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře - novelizace 2021; Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře; 2021.
31. Shamloo AS, Dagres N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med*. 2019;57(2):99-109.

32. Lábrová R. Upstream terapie u fibrilace síní, co nového? *Kardiol Rev Int Med*. 2017;19(4):231-6.
33. Čihák R, Haman L, Táborský M. Doporučené postupy ESC 2016 pro léčbu fibrilace síní formulované ve spolupráci s EACTS. *Cor Vasa*. 2016;58(6):728-71.
34. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(1):35-42.
35. Kernan W, Ovbiagele B, Black H, Bravata D, Chimowitz M, Ezekowitz M, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
36. Warren J, Manning MD, Daniel E, Singer MD. Atrial fibrillation: Risk of embolization; c2020 [cited 2021 9. 1.]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-risk-of-embolization>.
37. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart*. 2020;106(1):10-7.
38. Warren J, Manning MD, Daniel E, M. D. Singer, Gregory YH, Lip MD, et al. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent thromboembolism; c2020 [cited 2020 19. 10.]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-thromboembolism>.
39. Čihák R, et al. Fibrilace síní. *Cor Vasa* 2011. 2011;53(1):27-52.
40. Thomas G, Lerman BB. Prediction of stroke risk in atrial fibrillation, prevention of stroke in atrial fibrillation, and the impact of long-term monitoring for detecting atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(4):290-7.
41. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
42. Lip GY, Lane DA. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation with the HAS-BLED and ORBIT scores: clinical application requires focus on the reversible bleeding risk factors. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3265-7.
43. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962.
44. Said A, Keeney S, Matka M, Hafeez A, George J, Halalau A. Concomitant use of direct oral anticoagulants and aspirin versus direct oral anticoagulants alone in atrial fibrillation and flutter: a retrospective cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):263-73.
45. Čihák R, Haman L, Táborský M. Aktualizovaná Praktická doporučení European Heart Rhythm Association pro použití nových perorálních antikoagulancií u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. *Cor Vasa*. 2016;58(1):143-63.
46. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis N, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):344-418.
47. Tadi P, Lui F. *Acute Stroke*; . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; c2020 [cited 2021 9. 1.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369/>.
48. Catanese L, Tarsia J, Fisher M. Acute Ischemic Stroke Therapy Overview. *Circ Res*. 2017;120(3):541-58.
49. Katsanos AH. Updates in Stroke Treatment, Diagnostic Methods and Predictors of Outcome. *J Clin Med*. 2020;9(9):2789-96.

50. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* 2018;378(1):11-21.
51. Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, Giles J, Liu A, Nagy M, et al. Anticoagulation Timing in Cardioembolic Stroke and Recurrent Event Risk. *Ann Neurol.* 2020;88(4):807-16.
52. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):117-26.
53. Alrohimi A, Buck B, Jickling G, Shuaib A, Thirunavukkarasu S, Butcher KS. Early apixaban therapy after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Neurol.* 2021;268(5):1837-46.
54. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2017;38(27):2137-49.
55. PRADAXA 150MG Tvrdá tobolka; [cited 2020 23. 10.]. Available from: <https://mediately.co/cz/drugs/RWTDxFSaX6jxgC2FdXePElfwjXb/pradaxa-150mg-tvrda-tobolka#top>.
56. XARELTO 20MG Potahovaná tableta [cited 2020 23. 10.]. Available from: <https://mediately.co/cz/drugs/DhvEmftDLEKSziZ2qaYklpu4ux5/xarelto-20mg-potahovana-tableta#packagings>.
57. Garcia DA, Crowther M. Risks and prevention of bleeding with oral anticoagulants; c2020 [cited 2021 3. 1.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risks-and-prevention-of-bleeding-with-oral-anticoagulants?search=Risks%20and%20prevention%20of%20bleeding%20with%20oral%20anticoagulants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
58. Kvasnička J, Penka M, et al. Doporučení České společnosti pro trombózu a hemostázu České lékařské společnosti J. E. Purkyně pro bezpečnou léčbu novými perorálními antikoagulantii (NOAC) – dabigatran etexilatem, apixabanem a rivaroxabanem. *Vnitř Lék.* 2015;61(6):66-73.
59. ELIQUIS 5MG Potahovaná tableta [cited 2020 23. 10.]. Available from: <https://mediately.co/cz/drugs/VnBLUbr9udWXQyMApBi51gQVBQL/eliquis-5mg-potahovana-tableta#pharmacokinetic>.
60. LIXIANA 60MG Potahovaná tableta [cited 2020 23. 10.]. Available from: <https://mediately.co/cz/drugs/2ASf6jsEGMutUafXAljiEyZi24X/lixiana-60mg-potahovana-tableta#pharmacokinetic>.
61. Dvorackova S, Mala-Ladova K, Zimcikova E, Jirsova E, Steurbaut S, Kubena AA, et al. Spontaneous reports of adverse drug reactions related to oral anticoagulants in the Czech Republic. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(4):948-57.
62. Portola Pharmaceuticals I. European Commission Grants Conditional Marketing Authorization for Portola Pharmaceuticals' Ondexxya™ (andexanet alfa), the First and Only Antidote for the Reversal of Factor Xa Inhibitors; c2019 [cited 2021 10. 1.]. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/04/26/1810785/0/en/European-Commission-Grants-Conditional-Marketing-Authorization-for-Portola-Pharmaceuticals-Ondexxya-andexanet-alfa-the-First-and-Only-Antidote-for-the-Reversal-of-Factor-Xa-Inhibit.html>.
63. Carpenter E, Singh D, Dietrich E, Gums J. Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor-associated anticoagulation. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10(3):1-12.
64. European Medicines Agency. Ondexxya; c2019 [cited 2021 10. 1.]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ondexxya#authorisation-details-section>.

65. Garcia DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants; c2020 [cited 2021 3. 2.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=Management%20of%20bleeding%20in%20patients%20receiving%20direct%20oral%20anticoagulants%202020&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
66. Krčová V, Hluší A, Palová M, Slavík L, Úlehlová J. Nová antikoagulancia-možnosti monitorování antikoagulačního účinku (dabigatran). Interní Med. 2012;14(8-9):318-22.
67. Škoda O. Přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát schválen v Evropě pro prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní. Cesk Slov Neurol N. 2011;84/117(5):591-2.
68. Leung LL. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects; c2020 [cited 2021 29. 1.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?topicRef=1031&source=see_link#H1640976.
69. Lexicomp I. Dabigatran: Drug information; c2021 [cited 2021 31. 1.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/dabigatran-drug-information?search=dabigatran&source=panel_search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F6211464.
70. Vojáček J. Výsledky studie RE-LY slibují účinnější, bezpečnější a jednodušší prevenci embolických komplikací u nemocných s nevalvulární fibrilací síní. Vnitř Lék. 2009;55(11):1085-8.
71. Janský P. Dabigatran-etexilát (Pradaxa®) v prevenci cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní. Prakt Lékáren. 2012;8(6):266-8.
72. Lexicomp I. Rivaroxaban: Drug information; c2021 [cited 2021 31. 1.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/rivaroxaban-drug-information?topicRef=1370&source=see_link#F6724165.
73. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J. 2010;159(3):340-7.
74. Málek F, Vondráková D, Škoda J, Neužil P. Použití rivaroxabanu v prevenci cévní mozkové příhody u pacienta s chronickým srdečním selháním a nevalvulární fibrilací síní – kazuistika. Kardiol Rev Int Med. 2016;2(18):130-2.
75. Hradec J. Apixaban. Interv Cardiol. 2014;13(4):196-201.
76. Lexicomp I. Apixaban: Drug information; c2021 [cited 2021 31. 1.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/apixaban-drug-information?search=apixaban&topicRef=1370&source=see_link.
77. Bielaková K, Matějovská Kubešová H. Přehled lékových interakcí přímých perorálních antikoagulancií. Interní Med. 2019;21(1):24-7.
78. Lexicomp I. Edoxaban: Drug information; c2021 [cited 2021 31. 1.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/edoxaban-drug-information?search=apixaban&topicRef=1370&source=see_link.
79. Kvasnička J. Edoxaban – nový inhibitor FXa. Remedia. 2017;27(2):120-6.
80. Špinarová L, Špinar J, Lábrová R. Edoxaban. Interní Med. 2018;20(4):207-10.
81. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.
82. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(5):691-705.

83. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003. 196 p.
84. Leung LL. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects; c2021 [cited 2021 2. 9.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?search=noac%20adherence&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_tvpe=default&display_rank=1.
85. Paquette M, Mbuagbaw L, Iorio A, Nieuwlaat R. Methodological considerations for investigating oral anticoagulation persistence in atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(3):251-60.
86. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, Bunz TJ, Nguyen E, Milentijevic D, et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol.* 2016;215(4):11-3.
87. Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. Adherence to anticoagulant treatment with apixaban and rivaroxaban in a real-world setting. *Clin Trials Regul Sci Cardiol.* 2016;18(6):1-4.
88. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol.* 2016;32(6):747-53.
89. Baker CL, Dhamane AD, Mardekian J, Dina O, Russ C, Rosenblatt L, et al. Comparison of Drug Switching and Discontinuation Rates in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated with Direct Oral Anticoagulants in the United States. *Adv Ther.* 2019;36(1):162-74.
90. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, Burnell J, Antoniou S, Schilling RJ, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart.* 2020;106(2):119-26.
91. Beyer-Westendorf J, Förster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Göbel M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace.* 2015;17(4):530-8.
92. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18(8):1150-7.
93. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1-7):236.
94. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(9):958-67.
95. Cataldo N, Pegoraro V, Ripellino C, Bertasi V, Di Turi R, Pastorello M, et al. Non-persistence risk and health care resource utilization of Italian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Recenti Prog Med.* 2018;109(2):113-21.
96. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States. *Int J Cardiol.* 2016;212(3):171-3.
97. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Treatment Persistence and Discontinuation with Rivaroxaban, Dabigatran, and Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in the United States. *PLoS One.* 2016;11(6):1-9.
98. Coleman C, Yuan Z, Schein J, Crivera C, Ashton V, Laliberté F, et al. Importance of balancing follow-up time and impact of oral-anticoagulant users' selection when evaluating medication adherence in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and apixaban. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1033-43.

99. Collings SL, Lefèvre C, Johnson ME, Evans D, Hack G, Stynes G, et al. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: A cohort study using primary care data in Germany. *PLoS One*. 2017;12(10):1-18.
100. Dallongeville J, Sacher F, Bouée S, Emery C, Bureau I, Gourmelen J, et al. Xafran, a drug utilization study of rivaroxaban in stroke prevention in atrial fibrillation in France using a claim database. *Thérapie*. 2018;73(6):449-60.
101. Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Dendale P, et al. Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1394-403.
102. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):329-38.
103. Giner-Soriano M, Cortes J, Gomez-Lumbreras A, Prat-Vallverdú O, Quijada-Manuitt MA, Morros R. The use and adherence of oral anticoagulants in Primary Health Care in Catalunya, Spain: A real-world data cohort study. *Aten Primaria*. 2020;52(8):529-38.
104. Gomez-Lumbreras A, Cortes J, Giner-Soriano M, Quijada-Manuitt MA, Morros R. Characteristics of Apixaban-Treated Patients, Evaluation of the Dose Prescribed, and the Persistence of Treatment: A Cohort Study in Catalonia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(6):494-501.
105. Gulpen AJW, Ten Cate H, Henskens YMC, van Oerle R, Wetzels R, Schalla S, et al. The daily practice of direct oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation; an observational cohort study. *PLoS One*. 2019;14(6):1-14.
106. Han S, Jeong HS, Kim H, Suh HS. The treatment pattern and adherence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation aged over 65. *PLoS One*. 2019;14(4):1-13.
107. Hanon O, Chaussade E, Gueranger P, Gruson E, Bonan S, Gay A. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. A French Observational Study, the SAFARI Study. *PLoS One*. 2016;11(12):1-13.
108. Hellfritzsch M, Husted SE, Grove EL, Rasmussen L, Poulsen BK, Johnsen SP, et al. Treatment Changes among Users of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):187-94.
109. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120(10):1813-9.
110. Hwang J, Han S, Bae HJ, Jun SW, Choi SW, Lee CH, et al. NOAC Adherence of Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Dosing Frequency Matters? *Thromb Haemost*. 2020;120(2):306-13.
111. Jackevicius CA, Tsadok MA, Essebag V, Atzema C, Eisenberg MJ, Tu JV, et al. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(17):1331-8.
112. Jacobs MS, Schouten JF, de Boer PT, Hoffmann M, Levin L, Postma MJ. Secondary adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(10):1839-47.
113. Johnson ME, Lefèvre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ Open*. 2016;6(9):1-14.
114. Kilickiran Avci B, Vatan B, Ozden Tok O, Aidarova T, Sahinkus S, Uygun T, et al. The Trends in Utilizing Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Real-Life Experience. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(8):785-91.
115. Kim D, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. *Europace*. 2020;22(4):547-57.

116. Kim H, Lee YS, Kim TH, Cha MJ, Lee JM, Park J, et al. A prospective survey of the persistence of warfarin or NOAC in nonvalvular atrial fibrillation: a COmparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF). *Korean J Intern Med.* 2020;35(1):99-108.
117. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1317-25.
118. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbøl EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):1-13.
119. Lin SY, Kuo CH, Yeh SJ, Tsai LK, Liu YB, Huang CF, et al. Real-World Rivaroxaban and Apixaban Levels in Asian Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):278-86.
120. Lip GYH, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Discontinuation risk comparison among 'real-world' newly anticoagulated atrial fibrillation patients: Apixaban, warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One.* 2018;13(4):1-11.
121. Luger S, Hohmann C, Niemann D, Kraft P, Gunreben I, Neumann-Haefelin T, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention - impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9(11):1695-705.
122. Manzoor BS, Lee TA, Sharp LK, Walton SM, Galanter WL, Nutescu EA. Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy.* 2017;37(10):1221-30.
123. Márquez-Contreras E, Martell-Carlos N, Gil-Guillén V, De La Figuera-Von Wichmann M, Sanchez-López E, Márquez-Rivero S, et al. Therapeutic compliance with rivaroxaban in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: CUMRIVAFa study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(12):2013-20.
124. Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(11):1367-77.
125. Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacotherapy.* 2018;38(1):6-18.
126. McHorney CA, Peterson ED, Laliberté F, Germain G, Nelson WW, Crivera C, et al. Comparison of Adherence to Rivaroxaban Versus Apixaban Among Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Ther.* 2016;38(11):2477-88.
127. McHorney CA, Ashton V, Laliberté F, Germain G, Wynant W, Crivera C, et al. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(9):980-8.
128. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, Germain G, Wynant W, Lefebvre P. Adherence to rivaroxaban versus apixaban among patients with non-valvular atrial fibrillation: Analysis of overall population and subgroups of prior oral anticoagulant users. *PLoS One.* 2018;13(4):1-13.
129. Montalescot G, Brotons C, Cosyns B, Crijns HJ, D'Angelo A, Drouet L, et al. Educational Impact on Apixaban Adherence in Atrial Fibrillation (the AEGEAN STUDY): A Randomized Clinical Trial. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(1):61-71.
130. Mueller T, Alvarez-Madrado S, Robertson C, Bennie M. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Scotland: Applying a coherent framework to drug utilisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(11):1378-86.

131. Nelson WW, Song X, Thomson E, Smith DM, Coleman CI, Damaraju CV, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban and dabigatran etexilate among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(10):1831-40.
132. Obamiro KO, Chalmers L, Lee K, Bereznicki BJ, Bereznicki LR. Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(4):337-43.
133. Pham PN, Brown JD. Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):1-10.
134. Pérez Cabeza AI, González Correa JA, Chinchurreta Capote PA, Bravo Marqués R, Ruiz Mateas F, Rosas Cervantes G, et al. Drug persistence and outcomes in a cohort of patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with rivaroxaban after 2 years of follow-up in clinical practice. *Future Cardiol.* 2018;14(3):9-16.
135. Perreault S, de Denus S, White-Guay B, Côté R, Schnitzer ME, Dubé MP, et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy.* 2020;40(1):40-54.
136. Pisters R, van Vugt SPG, Brouwer MA, Elvan A, Ten Holt WL, Zwart PAG, et al. Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J.* 2017;25(10):551-8.
137. Polymeris AA, Traenka C, Hert L, Seiffge DJ, Peters N, De Marchis GM, et al. Frequency and Determinants of Adherence to Oral Anticoagulants in Stroke Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Eur Neurol.* 2016;76(3-4):187-93.
138. Ramagopalan SV, Graham S, Carroll R, Raluy-Callado M, Nordstrom BL, Donaldson R, et al. Discontinuation and primary care visits in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban or warfarin. *J Comp Eff Res.* 2019;8(6):371-9.
139. Rodríguez-Bernal CL, Peiró S, Hurtado I, García-Sempere A, Sanfélix-Gimeno G. Primary Nonadherence to Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: Real-World Data from a Population-Based Cohort. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(5):440-8.
140. Ruigómez A, Vora P, Balabanova Y, Brobert G, Roberts L, Fatoba S, et al. Discontinuation of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study using primary care data from The Health Improvement Network in the UK. *BMJ Open.* 2019;9(10):1-10.
141. Shiga T, Naganuma M, Nagao T, Maruyama K, Suzuki A, Murasaki K, et al. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythm.* 2015;31(6):339-44.
142. Schiavoni M, Margaglione M, Coluccia A. Use of dabigatran and rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation: one-year follow-up experience in an Italian centre. *Blood Transfus.* 2018;16(2):209-14.
143. Simons LA, Ortiz M, Freedman SB, Waterhouse BJ, Colquhoun D, Thomas G. Improved persistence with non-vitamin-K oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: recent Australian experience. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(11):1857-61.
144. Simons LA, Ortiz M, Freedman B, Waterhouse BJ, Colquhoun D. Medium- to long-term persistence with non-vitamin-K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Australian experience. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1337-41.
145. Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(3):151-6.

146. Stephenson JJ, Shinde MU, Kwong WJ, Fu AC, Tan H, Weintraub WS. Comparison of claims vs patient-reported adherence measures and associated outcomes among patients with nonvalvular atrial fibrillation using oral anticoagulant therapy. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12(1):105-17.
147. Toscos T, Coupe A, Wagner S, Ahmed R, Roebuck A, Flanagan M, et al. Engaging Patients in Atrial Fibrillation Management via Digital Health Technology: The Impact of Tailored Messaging. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2020;11(8):4209-17.
148. Vedovati MC, Verdecchia P, Giustozzi M, Molini G, Conti S, Pierpaoli L, et al. Permanent discontinuation of non vitamin K oral anticoagulants in real life patients with non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;236(6):363-9.
149. Verdecchia P, D'Onofrio A, Russo V, Fedele F, Adamo F, Benedetti G, et al. Persistence on apixaban in atrial fibrillation patients: a retrospective multicentre study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2019;20(2):66-73.
150. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):1-12.
151. Dvořáčková S, Láďová K, Malý J, Kolář J, Penka M. Adherence k léčbě non-vitamin K perorálními antikoagulancii u nevalvulární fibrilace síní: přehled literatury. *Vnitř Lék*. 2017;63(10):633-9.
152. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2020;10(4):1-14.
153. Deitelzweig S, Di Fusco M, Kang A, Savone M, Mokgokong R, Keshishian A, et al. Real-world persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(6):891-902.
154. Shehab A, Bhagavathula AS, Abebe TB, Abegaz TM, Elnour AA, Sabbour HM, et al. Patient Adherence to Novel Oral Anticoagulants (NOACs) for the Treatment of Atrial Fibrillation and Occurrence of Associated Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(4):341-9.
155. Prentice A, Ruiz I, Weeda ER. Medication adherence to rivaroxaban and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(3):360-4.
156. Generalova D, Cunningham S, Leslie SJ, Rushworth G, Mclver L, Stewart D. Prescribers' views and experiences of using direct acting oral anticoagulants in the management of nonvalvular atrial fibrillation: A survey in remote and rural Scotland. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(10):2414-22.
157. Generalova D, Cunningham S, Leslie SJ, Rushworth GF, Mclver L, Stewart D. A systematic review of clinicians' views and experiences of direct-acting oral anticoagulants in the management of nonvalvular atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(12):2692-703.
158. Bayer's Xarelto® Approved in the EU for the Prevention of Stroke in Patients with AF and in the Treatment of DVT [cited 2021 2. 9.]. Available from: <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/59C564D23FB2D7D7C12579670032029B?open&ref=irrefndcd>.
159. Eliquis (apixaban) for Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAF) Patients [cited 2021 2. 9.]. Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/eliquis-apixaban-for-prevention-of-stroke-in-nonvalvular-atrial-fibrillation-nvaf-patients/>.
160. Daiichi Sankyo's Once-Daily LIXIANA® (edoxaban) Approved in the EU for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation and for the Treatment and Prevention of Recurrent DVT and PE [cited 2021 2. 9.]. Available from: https://www.daiichisankyo.com/media/press_release/detail/index_3492.html.

161. Monaco L, Biagi C, Conti V, Melis M, Donati M, Venegoni M, et al. Safety profile of the direct oral anticoagulants: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(7):1532-43. Epub 2017/01/11.
162. Krebs A, et al. Výroční zpráva za rok 2019. Praha: Česká lékárnická komora, 2020.
163. XARELTO 15 a 20 mg - změny úhradových pravidel platné od 1.11.2020 [cited 2021 1. 9.]. Available from: <http://www.sasp.cz/xarelto-15-a-20-mg-zmeny-uhradovych-pravidel-platnych-od-1-11-2020>.
164. Hamedí N, da Costa FA, Horne R, Levitan M, Begley A, Antoniou S. How prepared are pharmacists to support atrial fibrillation patients in adhering to newly prescribed oral anticoagulants? *Int J Clin Pharm*. 2017;39(6):1273-81.
165. Pracovní skupina pro konzultační činnost programu PACE 2010. Poskytování odborných konzultací pacientům v lékárně – metodický návod. Česká lékárnická komora; 2019.
166. Jani YH, Hirani B, Livingstone C. Evaluation of patients' knowledge about oral anticoagulant medicines and use of alert cards by community pharmacists. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(1):203-11.
167. Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. Development and Validation of an Oral Anticoagulation Knowledge Tool (AKT). *PLoS One*. 2016;11(6):1-10. PubMed Central PMCID: PMC4924828 Australia. LB has received consultancy research funding from Boehringer Ingelheim and Aspen Pharmacare Australia within the past 5 years, and was a member of the Pradaxa Advisory Board (Boehringer Ingelheim Australia) in 2015. KO has no conflicts of interest that might be relevant to the content of this manuscript. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.
168. Generalova D, Cunningham S, Leslie SJ, Rushworth GF, McIver L, Stewart D. Prescribers' perceptions of benefits and limitations of direct acting oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Pharm Pract (Granada)*. 2020;18(2):1936.
169. Středa L. ePreskripce v rámci eHealth. *FarmiNews*. 2014;14(1).
170. Seriál o elektronizaci: Díl pátý– Elektronická preskripce [cited 2021 4. 9.]. Available from: <http://ezdrav.cz/serial-o-elektronizaci-dil-paty-elektronicka-preskripce/>.
171. van Til J, Oudshoorn-Groothuis C, Weernink M, von Birgelen C. Heterogeneity in Preferences for Anti-coagulant Use in Atrial Fibrillation: A Latent Class Analysis. *Patient*. 2020;13(4):445-55.
172. Shore S, Ho PM, Lambert-Kertzner A, Glorioso TJ, Carey EP, Cunningham F, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *Jama*. 2015;313(14):1443-50.
173. Turakhia M, Sundaram V, Smith SN, Ding V, Michael Ho P, Kowey PR, et al. Efficacy of a centralized, blended electronic, and human intervention to improve direct oral anticoagulant adherence: Smartphones to improve rivaroxaban ADHEREncE in atrial fibrillation (SmartADHERE) a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2021;237:68-78.
174. Dittrich T, Polymeris A, De Marchis GM. Challenges of treatment adherence with direct oral anticoagulants in pandemic. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(1):38-44.

8. Přílohy

Výsledky budou prezentovány na v pořadí čtyřicátém devátém sympoziu Evropské společnosti pro klinickou farmacii (ESCP), který se bude konat online 19.–21. října 2021.

Abstract Submission for ESCP 2021 Symposium

Pharmacotherapy

ESCP21SY-1096

PHARMACISTS' ATTITUDES TO ANTICOAGULANTS WITH FOCUS ON PATIENTS' EDUCATION

Simona Dvorackova*¹, Eliska Kolmanova¹, Katerina Mala-Ladova¹, Tereza Mertova¹, Jozef Kolar¹, Josef Maly¹

¹Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University, Faculty of Pharmacy, Hradec Králové, Czech Republic

Background and Objective: The objective was to analyze aspects of dispensing, opinions, and attitudes of pharmacists towards direct oral anticoagulants (DOACs) focusing on the perceived benefits and risks of these medicines as well as the level of education provided to patients.

Method: An online questionnaire survey was conducted between March and May 2021 addressing pharmacists from 3 Czech regions located around big cities. Questionnaire comprised 32 items especially focused on frequency of DOACs' dispensing, pharmacist self-confidence about DOACs, information provided to patients during dispensing of DOACs, and perceptions of differences compared with warfarin. Combination of open, closed and Likert scale answers were employed and analyzed by descriptive statistics.

Main outcome measures: Confidence, opinions, and attitudes of pharmacists towards DOACs regarding education of anticoagulated patients.

Results: The total of 162 pharmacists (mean age 37.5 years; 91% women) participated, of whom 139 had an experience with dispensing DOACs in previous year. About 30% pharmacists dispensed DOACs several times daily and mainly focused on correct dosing and handling the DOACs when giving an information to patients. Only 21.6% respondents felt insecure during dispensation, but the majority (97.8%) would appreciate further education regarding DOACs. Pharmacists considered DOACs as safer and equally effective as warfarin in 78.4% and 41.7% responds, respectively. More than half respondents (61.7%) reported that patients refilling their DOACs in a pharmacy were educated or rather educated from their physician about the therapeutic principles. Pharmacists felt the same responsibility for the patient education as physicians, but they reported limits mostly in lack of time and patients' interest.

Conclusion: Pharmacists are aware of their position in patients' education having quite strong opinion and experience with DOACs, still more effort need to be placed in awareness of patients with these medicines.

Disclosure of Interest: S. Dvorackova Grant/Research support from The study was supported by Charles University Grant (SVV 260 551). , E. Kolmanova: None Declared, K. Mala-Ladova: None Declared, T. Mertova: None Declared, J. Kolar: None Declared, J. Maly: None Declared