

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra sociální a klinické farmacie

Doktorský studijní program Klinická a sociální farmacie

**Kandidátka / kandidát** **Mgr. Simona Dvořáčková**

Školitelka / školitel doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

Konzultantka / konzultant doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

**Název disertační práce** **Aspekty ovlivňující terapeutickou hodnotu antikoagulancií v České republice**

Úvod a cíle: Antikoagulancia pomáhají předcházet vzniku nebo přetrvávání tromboembolických (TE) onemocnění. V současné době jsou registrována jak dlouhodobě používaná léčiva, jejichž nevýhody mohou léčbu omezovat, tak ta novější, jejichž výhody mohou být limitovány krátkodobějšími klinickými zkušenostmi. Spotřeba léčiv může být důležitým ukazatelem trendů v používání léčiv a neméně důležité je farmakovigilanční sledování léčiv a přehodnocování benefitů a rizik léčiv v klinické praxi. Výzkum související s upřesňováním terapeutické hodnoty antikoagulancií a faktorů ovlivňujících jejich klinické používání přispívá k bezpečnější farmakoterapii, proto bylo základními cíli této práce: 1) analyzovat spotřeby parenterálních a perorálních antikoagulancií (OAC) v České republice (ČR) v letech 2007–2020; 2) zhodnotit počty a charakteristiky spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ) u OAC v ČR během let 2005–2017 se záměrem rozšířit znalosti o bezpečnosti OAC a pátrat po případných neznámých NÚ.

Metodika: 1) Data pro deskriptivní retrospektivní studii byla získána od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) z databáze povinných hlášení distributorů o dodávkách léčiv. Data byla hodnocena u antikoagulancií: warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH) – dalteparin, enoxaparin, nadroparin, reviparin, bemiparin a dále fondaparinux. Spotřeba antikoagulancií byla stanovena vztažením počtu definovaných denních dávek (DDD) na 1000 obyvatel ČR a den (DDD/TID). Data byla hodnocena pomocí deskriptivní statistiky a s využitím cross-korelace. 2) Byla provedena retrospektivní farmakovigilanční analýza spontánních hlášení podezření na NÚ u OAC, která byla získána z Centrální databáze NÚ Odboru farmakovigilance při SÚKL. Byla hodnocena pouze hlášení od zdravotnických pracovníků a pacientů, která se týkala warfarinu, dabigatranu, rivaroxabanu a apixabanu. Analýza jednotlivých hlášení zahrnovala zhodnocení typu NÚ (krvácivé, TE a ostatní), závažnosti a očekávatelnosti NÚ, charakteristik pacientů uvedených v hlášení (věk, pohlaví) a osob, které NÚ hlásily. Analyzovány byly také interakce léčiv uvedených v hlášení současně s daným OAC vedoucí ke zvýšenému riziku krvácení za použití databází Micromedex a UpToDate. Počet hlášení byl vztažen na jednotku expozice léčivu, tzn. na milion DDD (mDDD) a nazván jako tzv. reporting rate (RR). Data byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky. Pro určení asociace mezi warfarinem a přímými perorálními antikoagulanciemi (DOAC) bylo využito reporting odds ratio (ROR) s jeho 99% konfidenční intervaly (CI). DOAC byla porovnávána s využitím Pearsonova Chi-square testu ( $\chi^2$ ).

Výsledky: 1) Během sledovaného období se celková spotřeba antikoagulancií zvýšila z 14,15 DDD/TID na 31,54 DDD/TID. Největší podíl zaznamenal warfarin se 48,97 %. U parenterálních antikoagulancií byla

největší celková spotřeba u enoxaparínu (49,66 DDD/TID) a nadroparínu (47,65 DDD/TID). Spotřeba UFH se postupně snižovala z 0,65 na 0,20 DDD/TID a u fondaparinuxu dosahovala velmi nízkých hodnot (0,0167 DDD/TID v roce 2020). Spotřeba warfarínu postupně rostla až do roku 2015 (11,70 DDD/TID), během období 2016 až 2020 však kolísala s mírným poklesem, zvláště v roce 2020 (10,65 DDD/TID). Spotřeba všech DOAC rostla. Od roku 2014 rivaroxaban a od 2018 apixaban převýšily spotřebu dabigatranu. V roce 2007 se warfarin podílel na spotřebě OAC ze 100 %, v roce 2020 již jen z 51 %. Zbýlých 49 % spotřeby všech OAC zahrnovala DOAC (19 % rivaroxaban, 16 % apixaban, 13 % dabigatran a 1 % edoxaban). Růst spotřeby warfarínu byl zastaven DOAC ( $p < 0,05$ ). UFH a LMWH společně s fondaparinuxem si ve spotřebě spíše navzájem konkurovaly ( $p < 0,05$ ).

2) Během sledovaného období obdržel SÚKL 297 hlášení, která obsahovala 672 NÚ. DOAC byla zahrnuta v 65 % hlášení na OAC (41 % na dabigatran, 15 % rivaroxaban, 9 % apixaban). NÚ byly signifikantně častěji hlášeny na DOAC než na warfarin (ROR = 10,76; 99% CI 8,70–13,32;  $p < 0,001$ ). Ze všech DOAC byl nejvyšší výskyt NÚ u dabigatranu ( $\chi^2 = 193,28$ ;  $p < 0,001$ ). U warfarínu dosahoval RR téměř zanedbatelných hodnot kvůli jeho vyšší spotřebě ve srovnání s DOAC. Naopak RR u DOAC byl vysoký, zvláště časně po jejich uvedení na trh. Zdravotničtí pracovníci zaslali 269 hlášení, z toho 85 % lékaři a 6 % farmaceuti. Většina z hlášení (96 %) obsahovala závažné NÚ. K úmrtí vedlo 7 % hlášení (krvácení, TE příhody nebo koagulopatie), nejvíce u dabigatranu. Nejčastěji byly zaznamenány interakce u dabigatranu a warfarínu, který zahrnoval nejširší spektrum různých potenciálně interagujících léčiv.

Závěr: 1) Celková spotřeba antikoagulancií vzrostla téměř dvojnásobně. Byl zaznamenán růst spotřeby DOAC na úkor warfarínu. Warfarin ale zůstal hlavním používaným OAC v ČR. U parenterálních antikoagulancií převažovaly LMWH (enoxaparin, nadroparin) oproti výrazně nižší spotřebě UFH a fondaparinuxu. 2) Většina z NÚ hlášených na OAC v ČR byla závažná. Nebyly zachyceny dosud neznámé opakující se závažné NÚ, což je v souladu s dosavadně známým bezpečnostním profilem této skupiny léčiv. Většina hlášení byla obdržena ve spojitosti s DOAC, hlavně s dabigatranem. Vzhledem k rostoucí spotřebě je nutné přistupovat k těmto léčivům zodpovědně ze strany zdravotnických pracovníků, aby byla zajištěna účinná a bezpečná léčba či prevence TE onemocnění.